202128688

(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 202128688 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109138708 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/11/08 美國 62/933,141
2020/05/28 美國 63/031,318
2020/08/26 美國 63/070,593

(71)申請人：美商銳新醫藥公司 (美國) REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)
美國

(72)發明人：吉爾 愛德萊恩 廉 GILL, ADRIAN LIAM (GB)；巴扣 安卓斯 BUCKL, ANDREAS (DE)；蔻登 愛蕾娜 S KOLTUN, ELENA S. (US)；艾 納應 AAY, NAING (US)；天寶 翁 爾林 A TAMBO-ONG, ARLYN A. (US)；湯普森 賽佛林 THOMPSON, SEVERIN (US)；葛萊德特 米迦 詹姆士 GLIEDT, MICAH JAMES (US)；納克斯 約翰 E KNOX, JOHN E. (US)；桂格 詹姆士 CREGG, JAMES (US)；愛德華茲 安 V EDWARDS, ANNE V. (US)；劉陽 LIU, YANG (CN)；班尼特 G 萊斯禮 BURNETT, G. LESLIE (US)；湯瑪斯 威廉 D THOMAS, WILLIAM D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 447 頁

(54)名稱

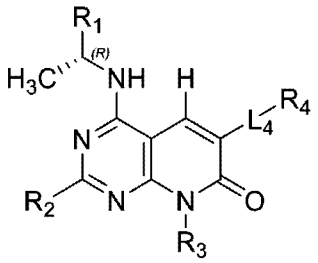
雙環雜芳基化合物及其用途

(57)摘要

本發明係關於 SOS1 調節劑及其用於治療疾病之用途。亦揭示包含該等 SOS1 調節劑之醫藥組合物。

The present disclosure is directed to modulators of SOS1 and their use in the treatment of disease. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the same.

特徵化學式：



(I)

202128688

【發明摘要】

【中文發明名稱】雙環雜芳基化合物及其用途

【英文發明名稱】BICYCLIC HETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於 SOS1 調節劑及其用於治療疾病之用途。亦揭示包含該等 SOS1 調節劑之醫藥組合物。

【英文】

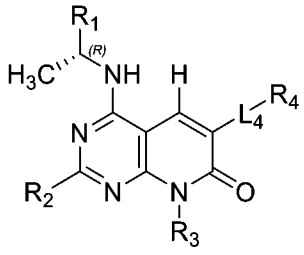
The present disclosure is directed to modulators of SOS1 and their use in the treatment of disease. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the same.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】雙環雜芳基化合物及其用途

【英文發明名稱】BICYCLIC HETEROARYL COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於治療疾病或病症之 SOS1 抑制劑。特定言之，本發明係關於抑制 SOS1 之化合物及組合物、治療與 SOS1 相關之疾病的方法及合成此等化合物之方法。

【先前技術】

【0002】 RAS 家族蛋白，包括 KRAS (V-Ki-ras2 柯爾斯頓(Kirsten)大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物)、NRAS (神經母細胞瘤 RAS 病毒致癌基因同源物)及 HRAS (哈維(Harvey)鼠類肉瘤病毒致癌基因)及其任何突變體，為細胞中存在之呈 GTP 結合狀態或GDP結合狀態之小GTP酶(McCormick等人, J. Mol. Med. (Berl), 2016, 94(3):253-8；Nimnual 等人, Sci. STKE., 2002, 2002(145):pl36)。RAS 家族蛋白具有弱固有 GTP酶活性及緩慢核苷酸交換速率(Hunter等人, Mol. Cancer Res., 2015, 13(9)：1325-35)。結合諸如 NF1 之 GTP 酶活化蛋白(GAP)使 RAS 家族蛋白之 GTP 酶活性增高。結合諸如 SOS1 (Son of Sevenless 1)之鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)促進 GDP 自 RAS 家族蛋白釋放，使得能夠發生 GTP 結合(Chardin 等人, Science, 1993, 260(5112):1338-43)。當處於 GTP 結合狀態時，RAS 家族蛋白具活性並嚙合諸多效應蛋白，包括 RAF 及磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)，從而促進 RAF/促分裂原或細胞外信號調控激酶(MEK/ERK)。已公開之資料指示 SOS1 關鍵性地參與癌症中之突變 KRAS 活化及致癌信號傳導(Jeng 等人, Nat. Commun., 2012, 3:1168)。耗竭之 SOS1 水準使攜帶 KRAS 突變之腫瘤細胞之增殖率及存活率降

低，而在 KRAS 野生型細胞株中未觀測到效應。SOS1 喪失之效應無法藉由引入催化性位點突變 SOS1 來挽救，從而證明 SOS1 GEF 活性在 KRAS 突變癌細胞中之重要作用。

【0003】 SOS1 經由除 RAS 家族蛋白中之突變以外的機制關鍵性地參與癌症中 RAS 家族蛋白信號傳導之活化。SOS1 與銜接蛋白 Grb2 相互作用，且所產生之 SOS1/Grb2 複合物結合至活化/磷酸化之受體酪胺酸激酶(例如 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1 R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL) (Pierre 等人, Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9)：1049-56)。SOS1 亦被募集至其他磷酸化細胞表面受體，諸如 T 細胞受體(TCR)、B 細胞受體(BCR)及單核球集落刺激因子受體(Salojin 等人, J. Biol. Chem. 2000, 275(8):5966-75)。此 SOS1 定位至 RAS 家族蛋白近端之胞質膜使得 SOS1 能夠促進 RAS 家族蛋白活化。RAS 家族蛋白之 SOS1 活化亦可藉由 SOS1/Grb2 與常見於慢性骨髓性白血病中之 BCR-ABL 致癌蛋白之相互作用來介導(Kardinal 等人, 2001, Blood, 98:1773-81；Sini 等人, Nat. Cell Biol., 2004, 6(3):268-74)。此外，SOS1 中之變化已牽涉於癌症中。SOS1 突變見於胚胎性橫紋肌肉瘤、足細胞睪丸腫瘤、皮膚顆粒細胞腫瘤(Denayer 等人, Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(3):242-52)及肺腺癌(Cancer Genome Atlas Research Network., Nature, 2014, 511 (751 1):543-50)中。同時，膀胱癌(Watanabe 等人, IUBMB Life, 2000, 49(4):317-20)及前列腺癌(Timofeeva 等人, Int. J. Oncol., 2009；35(4):751-60)中已描述 SOS1 過度表現。除癌症以外，遺傳性 SOS1 突變亦牽涉於 RAS 蛋白家族病變之發病機制，例如努南氏症候群(Noonan syndrome，NS)、心臟-面部-皮膚症候群(CFC)及 1 型遺傳性齒齦纖維瘤病(Pierre 等人, Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56)。

【0004】 SOS1 亦為用於活化 GTP 酶 RAC1 (Ras 相關 C3 肉毒毒素受質 1)之 GEF (Innocenti 等人, J. Cell Biol., 2002, 156(1):125-36)。RAC1 同 RAS 家族蛋白一樣牽涉於多種人類癌症及其他疾病之發病機制(Bid 等人, Mol. Cancer Ther. 2013, 12(10):1925-34)。

【0005】 哺乳動物細胞中之 SOS1 同源物 Son of Sevenless 2 (SOS2)亦充當活化 RAS 家族蛋白之 GEF (Pierre 等人, Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56；Buday 等人, Biochim. Biophys. Acta., 2008, 1786(2):178-87)。來自小鼠基因剔除模型之已公開資料表明 SOS1 及 SOS2 在成年小鼠體內平衡中之冗餘作用。儘管小鼠中 SOS1 之生殖系剔除導致胚胎中期妊娠期間之致死性(Qian 等人, EMBO J., 2000, 19(4):642-54)，但系統性條件性 SOS1 剔除成年小鼠為活的(Baltanas 等人, Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78)。SOS2 基因靶向在小鼠中未產生任何外顯表型(Esteban 等人, Mol. Cell. Biol., 2000, 20(17):6410-3)。相比之下，SOS1 及 SOS2 雙重剔除導致成年小鼠快速致死(Baltanas 等人, Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78)。此等公開資料表明，可充分耐受對個別 SOS 同功型之選擇性靶向(例如選擇性 SOS1 靶向)，以在 SOS1/RAS 家族蛋白驅動之癌症(或其他 SOS1/RAS 家族蛋白病變)與正常細胞及組織之間達成治療指數。

【0006】 預計對 SOS1 催化位點與 RAS 家族蛋白結合之選擇性藥理學抑制防止 SOS1 介導之 RAS 家族蛋白活化至 GTP 結合形式。預計該等 SOS1 抑制劑化合物因此抑制 RAS 家族蛋白下游細胞中之信號傳導(例如 ERK 磷酸化)。在與依賴 RAS 家族蛋白相關之癌細胞(例如 KRAS 突變癌細胞株)中，預計 SOS1 抑制劑化合物遞送抗癌效力(例如抑制增殖、存活、轉移等)。抑制 SOS1:RAS 家族蛋白結合(奈莫耳水準 IC_{50} 值)及細胞中 ERK 磷酸化(奈莫耳水準 IC_{50} 值)之高效能為 SOS1 抑制劑化合物之理想特徵。此外，SOS1 抑制劑化合物之理想特徵將為相

對於 SOS2 選擇性抑制 SOS1。此結論係基於 SOS1 剔除小鼠之活表型及 SOS1/SOS2 雙重剔除小鼠之致死性，如以上所描述。

【0007】 先前描述之 SOS1 抑制劑化合物中尚未達成此等特徵。在最近數十年中，RAS 家族蛋白-SOS1 蛋白相互作用已獲得增加之識別。已進行若干努力以鑑定並優化靶向 RAS 之效應因子結合位點或 SOS1 之催化結合位點之結合劑(關於所選綜述，參見：Lu 等人, ChemMedChem. 2016, 11(8):814-21)，僅取得有限的成功。

【0008】 最近，已鑑定出小活化分子，其結合至緊鄰 RAS 結合位點之 SOS1 親脂性口袋(Burns 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111(9):3401-6)。然而，此等分子之結合似乎導致核苷酸交換增加，且從而使 RAS 活化而非去活化。

【0009】 在努力穩定 RAS 家族蛋白與 SOS1 之蛋白質-蛋白質相互作用並防止 RAS 家族蛋白再負載 GTP 時，隨後鑑定若干不同的片段(Winter 等人, J. Med. Chem. 2015, 58(5):2265-74)。然而，片段與 SOS1 之可逆結合未轉化為對核苷酸交換之可量測作用，且對與 RAS 共價結合之片段僅觀測到弱作用。

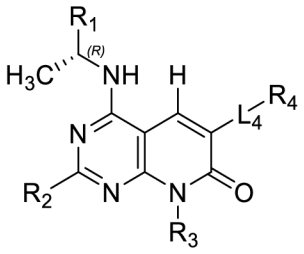
【0010】 同樣最近，已進行研究以組合合理的設計及篩檢平台來鑑定 SOS1 之小分子抑制劑(Evelyn 等人, Chem. Biol. 2014, 21 (12):1618-28；Evelyn 等人, J. Biol. Chem. 2015, 290(20):12879-98；Zheng 等人, WO 2016/077793)，亦即，結合至 SOS1 並抑制與 RAS 家族蛋白之蛋白質-蛋白質相互作用的化合物。儘管已鑑定出對 SOS1 具有輕微抑制作用之化合物，但對鳥嘌呤核苷酸交換及細胞信號轉導調節(例如 ERK 磷酸化)之作用較弱。

【發明內容】

【0011】 本發明係關於能夠抑制 SOS1 活性之化合物。本發明進一步提供製備化合物之製程、包含該等化合物之醫藥製劑及使用該等化合物及組合物控制

與異常 SOS1 活性相關之疾病或病症的方法。

【0012】　本發明之一個態樣係關於式(I)之化合物：



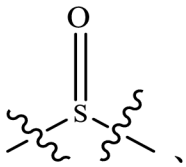
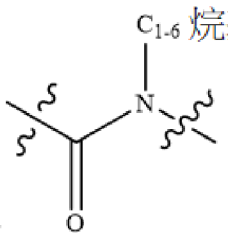
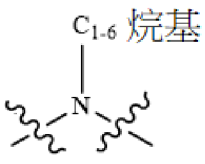
(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中：

R_1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環基、視情況經取代之 6 員芳基及視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

R_2 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、環丙基及-CN；其中 C_{1-6} 烷基視情況經鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a} 或 5 員至 6 員雜環基取代，且進一步，其中 R_{2a} 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 6 員雜環基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R_3 係選自由以下組成之群：H、C_{1-3} 烷基、-OR_{3a}、環丙基及 3 員至 6 員雜環基，其中 C_{1-3} 烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環基各自視情況經 R_{3a} 取代，且進一步，其中 R_{3a} 係選自由以下組成之群：C_{1-3} 烷基、鹵素、-OH 或-CN；

L_4 係選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、  、  ，  、-$(CH_2)_p$-及-O-；其中 o 為 0、1 或 2；且其中 p 為 1 至 6 之數目；且

R_4 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6} 烷

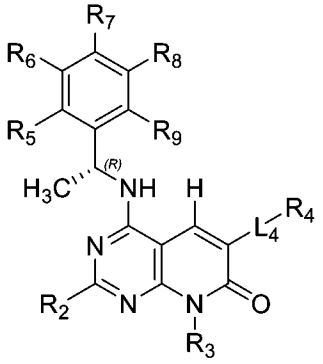
基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、鹵素、-$C(O)R_{4a}$、-$C(OO)R_{4a}$、-$C(O)NR_{4b}R_{4c}$、-$NR_{4b}C(O)R_{4c}$、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 7 員雜環基、視情況經 R_{4a}取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經 R_{4a}取代之 5 員至 10 員雜芳基；

其中 R_{4a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、-$C(O)R_{4b}$、-$C(O)NR_{4b}R_{4c}$、=O、3 員至 6 員環烷基、視情況經-OR_{4b}取代之 6 員至 10 員芳基、-CN、=N-3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、-$(CH_2)_rOCH_3$或-$(CH_2)_rOH$，其中 r 為 1、2 或 3；

其中各 R_{4b}獨立地為 H、C_{1-6}烷基；且

其中各 R_{4c}獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基。

【0013】　本發明之另一態樣係關於式(II)之化合物：



(II)，

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如式(I)中所定義；

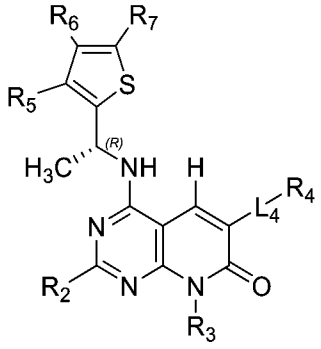
R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、-$C(O)R_{10}$、-$CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、

C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

【0014】　本發明之另一態樣係關於式(III)之化合物，



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如式(I)中所定義；

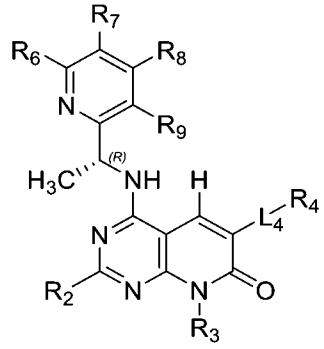
R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、

鹵素、-NO_2、-CN、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、-$C(O)R_{10}$、-$CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、C_{1-6}烷基、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

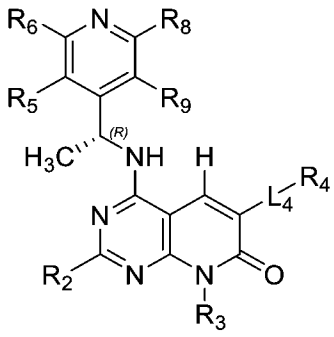
R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OR_{13}、-SR_{13}、鹵素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN 取代。

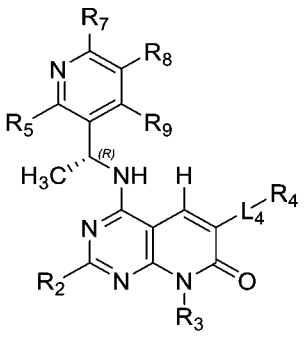
【0015】　本發明之另一態樣係關於式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)之化合物，



(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、

R_3、L_4及R_4如式(I)中所定義；

R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

【0016】　本發明之一個態樣係關於一種在有需要之個體中抑制 SOS1 之方法，該方法包括向該個體投與本發明之 SOS1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【0017】 本發明之另一態樣係關於在有需要之個體中治療或預防疾病之方法，該治療或預防係藉由抑制SOS1與RAS家族蛋白及/或RAC1之相互作用來實現，該等方法包括向該個體投與有效量之具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物。

【0018】 本發明之另一態樣係關於在有需要之個體中治療或預防癌症之方法，該等方法包括向該個體投與有效量之具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物。

【0019】 本發明之另一態樣係關於抑制 SOS1 之方法。該方法包括向有需要之患者投與有效量之具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物。

【0020】 本發明之另一態樣係關於醫藥組合物，其包含具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物，以及醫藥學上可接受之載劑。醫藥學上可接受之載劑可進一步包含賦形劑、稀釋劑或表面活性劑。該醫藥組合物可有效治療或預防有需要之個體的與 SOS1 調節相關之疾病。該醫藥組合物可有效治療或預防有需要之個體的癌症。

【0021】 本發明之另一態樣係關於具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物，其係用於治療或預防與 SOS1 調節相關之疾病。本發明之另一態樣係關於具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物，其係用於治療或預防疾病癌症。

【0022】 本發明之另一態樣係關於具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物的用途，

其係用於製造用以治療或預防與 SOS1 調節相關之疾病的藥物。本發明之另一態樣係關於具有式(I)至式(IV)中任一者之化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、互變異構物及異構物的用途，其係用於製造用以治療或預防癌症之藥物。

【0023】 本發明亦提供可用於抑制 SOS1 之化合物。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0024】 本申請案主張 2019 年 11 月 8 日提出申請之美國臨時申請案第 62/933,141 號之優先權權益，該美國臨時申請案之揭示內容係以引用之方式如同對全文加以闡述般併入本文中。本申請案主張 2020 年 5 月 28 日提出申請之美國臨時申請案第 63/031,318 號之優先權權益，該美國臨時申請案之揭示內容係以引用之方式如同對全文加以闡述般併入本文中。本申請案主張 2020 年 8 月 26 日提出申請之美國臨時申請案第 63/070,593 號之優先權權益，該美國臨時申請案之揭示內容係以引用之方式如同對全文加以闡述般併入本文中。

【0025】 本發明之細節闡述於以下所附描述中。儘管與本文中所描述者類似或等效之方法及材料可用於本發明之實踐或測試中，但現描述說明性方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優勢將自描述及申請專利範圍中顯而易知。除非上下文另外清楚指示，否則在本說明書及所附申請專利範圍中，單數形式亦包括複數形式。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語皆具有與普通熟習本發明所屬領域技術者通常所理解之含義相同的含義。本說明書中所引用之所有專利及出版物皆以全文引用之方式併入本文中。

術語

【0026】 冠詞「一(a 及 an)」在本發明中用於指該冠詞之一個或多於一個(亦

即，至少一個)語法受詞。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或多於一個要素。

【0027】　除非另外指示，否則術語「及/或」在本發明中用於意謂「及」或「或」。除非明確指示係指僅替代物或替代物相互排斥，否則使用術語「或」用於意謂「及/或」，但本發明支持係指僅替代物及「及/或」之定義。

【0028】　如本文中所使用，術語「約」用於指示值包括用於測定該值之裝置或方法之誤差之標準偏差。在某些實施例中，除非另外闡述或以其他方式自上下文顯而易見(例如，在該數值將超過可能值之 100%時)，否則術語「約」係指在任一方向上(大於或小於)在所述值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小範圍內的值範圍。

【0029】　「視情況」或「視情況地」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及其不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」涵蓋如本文中所定義之「芳基」及「經取代之芳基」二者。一般熟習此項技術者應理解，關於含有一或多個取代基之任何基團，該等基團不意欲引入空間上不切實際、合成上不可行及/或固有地不穩定之任何取代或取代模式。

【0030】　除非另外規定，否則術語「視情況經取代」意謂基團可能未經取代或經針對該基團列出之一或多個(例如，0、1、2、3、4 或 5 個以上，或其中可衍生之任何範圍)取代基取代，其中該等取代基可能相同或不同。在一實施例中，視情況經取代之基團具有 1 個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有 2 個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有 3 個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有 4 個取代基。在另一實施例中，視情況經取代之基團具有 5 個取代基。舉例而言，視情況經取代之烷基可為完全飽和

烷基鏈(亦即，純烴)。替代地，該視情況經取代之烷基可具有與氫不同的取代基。舉例而言，其可在沿該鏈之任一點與鹵素原子、羥基或本文中所描述之任何其他取代基鍵結。因而，術語「視情況經取代」意謂指定化學部分有可能含有其他官能基，但未必具有任何其他官能基。

【0031】 如本文中所使用，「烷基」可意謂具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或具支鏈。代表性飽和烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基及其類似基團，以及更長烷基，諸如庚基及辛基及其類似基團。烷基可能未經取代或經取代。含有三個以上碳原子之烷基可為直鏈或具支鏈的。如本文中所使用，「低碳烷基」意謂具有 1 至 6 個碳原子之烷基。

【0032】 如本文中所使用，術語「雜烷基」係指「烷基」(如本文中所定義)，其中至少一個碳原子已置換為雜原子(例如 O、N 或 S 原子)。雜原子可出現在基團之中間或末端。

【0033】 術語「烯基」意謂含有碳-碳雙鍵且可為鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之直鏈或具支鏈的脂族烴基。某些烯基在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。具支鏈意謂一或多個低碳烷基(諸如甲基、乙基或丙基)附接至直鏈烯基鏈。例示性烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基及異丁烯基。C_2-C_6烯基為含有介於 2 個與 6 個之間的碳原子的烯基。

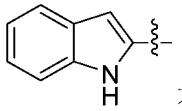
【0034】 術語「炔基」意謂含有碳-碳三鍵且可為鏈中具有約 2 至約 6 個碳原子之直鏈或具支鏈的脂族烴基。某些炔基在鏈中具有 2 至約 4 個碳原子。具支鏈

意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基連接至線性炔基鏈。例示性炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基及正戊炔基。C_2-C_6炔基為含有介於2個與6個之間的碳原子的炔基。

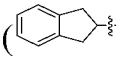
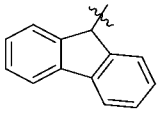
【0035】 如本文中所使用，術語「鹵基」或「鹵素」意謂氟基、氯基、溴基或碘基。

【0036】 如本文中所使用之術語「側氧基」係指「=O」基團。當側氧基鍵結至碳原子時，其在本文中亦可縮寫為C(O)或C=O。側氧基亦可鍵結至硫原子(例如S=O及$S(O)_2$)或磷原子(例如P=O、PO_2、PO_3、PO_4等)。

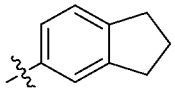
【0037】 如本文中所使用之術語「亞胺」係指「=N」基團。當亞胺鍵結至碳原子時，其在本文中亦可縮寫為C=N。氮亦可雙鍵結至硫，例如S=N，其稱為硫代亞胺。

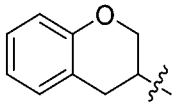
【0038】 結合與本文中描述之環系統有關之術語(例如，環烷基、環烯基、芳基、雜環基及雜芳基)所使用的術語「環原子」係指該系統中存在之環原子之總數。「環原子」因此不包括附接至該環之取代基中存在的原子。因而，「環原子」之數目包括稠合環中存在的所有原子。舉例而言，2-吲哚基環  被視為5員雜芳基，但是亦為含有9個環原子之雜芳基。在另一實例中，吡啶被視為6員雜芳基，且為含有6個環原子之雜芳基。

【0039】 「環烷基」係指具有3至20個環碳原子(例如C_3-C_{20}環烷基)，例如3至15個環原子，例如3至12個環原子之飽和全碳單環。在某些實施例中，環烷基為單環的(「單環環烷基」)或含有稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環環烷基」)，且可為飽和的。「環烷基」包括其中如以上所定義之環烷基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合的環系統，其中附接點在環烷基環上，且在該等情況下，所述碳原子數繼續表示含有附接點之環烷基

環中之碳數目。環烷基之實例包括環己基、環庚基、2-金剛烷基()、2-(2,3-二氫-1H-茚()及 9-芴基()。如以上所指出，環烷基環可進一步以環原子數為特徵。舉例而言，環己基環為具有 6 個環原子之 C_6 環烷基環，而 2-(2,3-二氫-1H-茚)為具有 9 個環原子之 C_5 環烷基。此外，舉例而言，9-芴基為具有 13 個環原子之 C_5 環烷基環，且 2-金剛烷基為具有 10 個環原子之 C_6 環烷基。

【0040】　如本文中所使用，術語「環烯基」可能係指部分飽和單環、稠合或螺多環全碳環，每個環具有 3 至 18 個碳原子且含有至少一個雙鍵。「環烯基」包括其中如以上所定義之環烯基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合的環系統，其中附接點在環烯基環上，且在該等情況下，所述碳原子數繼續表示含有附接點之環烯基環中之碳數目。環烯基環可進一步以環原子數為特徵。環烯基之實例包括 1-環己-1-烯基及環戊-1-烯基。

【0041】　如本文中所使用之術語「芳基」係指全碳芳族單環或縮合全碳多環系統，其中該等環中至少一個為芳族的。舉例而言，在某些實施例中，芳基具有 5 至 20 個環碳原子、5 至 14 個環碳原子或 5 至 12 個環碳原子。芳基亦包括具有約 9 至 20 個碳原子之縮合多環系統(例如，包含 2、3 或 4 個環之環系統)，其中至少一個環為芳族，且其中其他環可為芳族或非芳族(亦即，環烷基)。「芳基」包括其中如以上所定義之芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合之環系統，且其中附接點在芳基環上，且在該等情況下，所述碳原子數繼續表示含有附接點之芳基環中之碳原子數。芳基之實例包括苯基及 5-(2,3-二氫-1H-茚)：  。如以上所指出，芳基環可進一步以環原子數為特徵。舉例而言，苯基為具有 6 個環原子之 C_6 芳基，而 5-(2,3-二氫-1H -茚)為具有 9 個環原子之 C_6 芳基。

【0042】　如本文中所使用之「雜環基」係指環中具有至少一個雜原子(選自氧、氮、磷及硫之至少一個環雜原子)之飽和或部分不飽和非芳族單環或非芳族多環系統(包括稠合及螺多環)。除非另外規定，否則雜環基具有 5 至約 20 個環原子，例如 5 至 15 個環原子，例如 5 至 10 個環原子。因而，該術語包括環中具有約 1 至 6 個環碳原子及約 1 至 3 個選自由氧、氮、磷及硫組成之群的環雜原子的飽和或部分不飽和單環(例如 3、4、5、6 或 7 員環)。該術語亦包括環中具有約 4 至 9 個環碳原子及約 1 至 3 個選自由氧、氮、磷及硫組成之群的環雜原子的飽和或部分不飽和單環(例如 5、6、7、8、9 或 10 員環)。「雜環基」包括其中如以上所定義之雜環基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合的環系統，其中附接點在雜環上，且在該等情況下，所述環成員數繼續表示含有附接點之雜環中之環原子數。雜環可進一步以環原子數為特徵。雜環基團之實例包括哌啶基(具有 6 個環原子之 6 員雜環)、氮雜環庚基(具有 7 個環原子之 7 員雜環)及 3-色烷基(具有 10 個環原子之 6 員雜環)  。

【0043】　如本文中所使用之術語「雜芳基」係指環中具有至少一個非碳原子之芳族單環，其中該原子係選自由以下組成之群：氧、氮及硫；該術語亦包括具有至少一個該芳族環之縮合多環系統。因而，該術語包括環中具有約 1 至 10 個環碳原子及約 1 至 5 個選自由氧、氮及硫組成之群的環雜原子的雜芳基單環。硫及氮原子亦可以氧化形式存在，限制條件為該環為芳族的。「雜芳基」包括其中如以上所定義之雜芳基環與一或多個環烷基、環烯基、雜環基、芳基或雜芳基稠合的環系統，其中附接點在雜芳基環上，且在該等情況下，環成員數繼續表示含有附接點之雜芳基環中之環成員數。雜芳基環可進一步以環原子數為特徵。舉例而言，吡啶為具有 6 個環原子之 6 員雜芳基。

【0044】　本發明亦包括包含有效量之所揭示化合物及醫藥學上可接受之載劑

的醫藥組合物。代表性「醫藥學上可接受之鹽」包括但不限於例如水溶性及水不溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺索酸鹽(amsonate) (4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、依地酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulariate)、二鹽酸鹽、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽、丙酸酯十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、對羥乙醯胺基苯胂酸鹽(glycollylarsanilate)、六氟磷酸鹽、己基間苯二酸鹽(hexylresorcinate)、海巴鹽(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽(sethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，依伯酸鹽(einbonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉明酸鹽(suramate)、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate)、甲苯磺酸鹽、三乙基碘鹽及戊酸鹽。

【0045】　術語「互變異構物」係指具有相同的原子數目及類型但在鍵連接性方面不同且彼此平衡的化合物的集合。「互變異構物」為此化合物集合之單一成員。典型地繪出單一互變異構物，但應理解，此單一結構意在表示可能存在之所有可能互變異構物。實例包括烯醇-酮互變異構現象。當繪出酮時，應理解，烯醇及酮形式皆為本發明之一部分。

【0046】　除非另外闡述，否則本文中所描繪之結構亦意在包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子時不同的化合物。可併入本發明化合物中之例示性同

位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I 及 ^{125}I。經同位素標記之化合物(例如，經 ^{3}H 及 ^{14}C 標記之化合物)可適用於化合物或受質組織分佈分析。氚化(亦即，^{3}H)及碳-14 (亦即，^{14}C)同位素可由於其容易製備及可偵測性而適用。此外，用諸如氘(即，^{2}H)之重同位素取代可提供由更大代謝穩定性帶來的某些治療優勢(例如，增加活體內半衰期或減少劑量需求)。在一些實施例中，一或多個氫原子置換為 ^{2}H 或 ^{3}H，或者一或多個碳原子置換為 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃之碳。正電子發射同位素，諸如 ^{15}O、^{13}N、^{11}C 及 ^{18}F 適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究以檢查受質受體佔用率。經同位素標記之化合物之製備對熟習此項技術者為已知的。舉例而言，經同位素標記之化合物一般可藉由遵循類似於針對本文中所描述之本發明化合物所揭示之彼等程序的程序，藉由用經同位素標記之試劑替代未經同位素標記之試劑來製備。

【0047】　如本發明中所使用之術語「前藥」意謂可藉由代謝手段(例如藉由水解)而在活體內轉化成所揭示之化合物的化合物。此外，如本文中所使用，前藥為在體內無活性但典型地在自胃腸道吸收期間或在吸收之後在體內轉化成活性化合物的藥物。前藥在體內轉化成活性化合物可以化學方式或生物學方式(亦即，使用酶)來進行。

【0048】　術語「溶劑合物」係指由溶質及溶劑形成之具有可變化學計算量之複合物。出於本發明之目的，該等溶劑不能干擾溶質之生物活性。適合溶劑之實例包括但不限於水、MeOH、EtOH 及 AcOH。水為溶劑分子之溶劑合物典型地稱為水合物。水合物包括含有化學計算量之水的組合物以及含有可變量之水的組合物。

【0049】　術語「異構物」係指具有相同的組成及分子量但在物理及/或化學性

質方面不同的化合物。結構差異可能在於構造方面(幾何異構物)或在使偏振光平面旋轉之能力方面(立體異構物)。關於立體異構物，本文中之化合物可能具有一或多個不對稱碳原子且可作為外消旋物、外消旋混合物及作為個別鏡像異構物或非鏡像異構物存在。

【0050】 術語「立體異構物」係指具有相同的原子數目及類型且在彼等原子之間共用相同鍵連接但在三維結構方面不同的化合物的組。術語「立體異構物」係指此組化合物之任何成員。舉例而言，立體異構物可為鏡像異構物或非鏡像異構物。

【0051】 術語「鏡像異構物」係指互為不可重疊之鏡像的一對立體異構物。術語「鏡像異構物」係指此對立體異構物之單一成員。術語「外消旋」係指鏡像異構物配對之 1:1 混合物。

【0052】 術語「非鏡像異構物」係指無法藉由圍繞單鍵旋轉而使其重疊之立體異構物組。舉例而言，順式及反式雙鍵、雙環狀環系統上之內向及外向取代以及含有多個具有不同的相對構型之立體異構中心的化合物被視為非鏡像異構物。術語「非鏡像異構物」係指此組化合物之任何成員。在所呈現之一些實例中，合成途徑可產生單一非鏡像異構物或非鏡像異構物混合物。

【0053】 「有效量」當結合化合物使用時為對於治療或預防個體之如本文中所描述之疾病而言有效的量。

【0054】 如本發明中所使用，術語「載劑」涵蓋賦形劑及稀釋劑，且意謂將醫藥劑自個體之一個器官或身體部分運載或輸送至另一器官或身體部分所涉及之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。

【0055】 術語「治療」在與個體有關時係指改良該個體之病症的至少一種症

狀。治療包括治癒、改良或至少部分改善病症。

【0056】 術語「預防」在與個體有關時係指使該個體免受疾病或病症折磨。預防包括預防性治療。舉例而言，預防可包括在個體罹患疾病之前向該個體投與本文中所揭示之化合物且該投與將使該個體免受該疾病折磨。

【0057】 術語「抑制」及「減少」或此等術語之任何變化形式皆包括為了達成所要結果之任何可量測或完全抑制。舉例而言，活性(例如 SOS1:Ras 家族蛋白結合活性)降低可能為與正常相比降低約、至多約或至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多，或者來源於其之任何範圍。

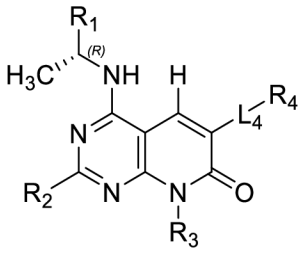
【0058】 除非另外指示，否則術語「病症」在本發明中用於意謂術語疾病、疾患或身體不適且可與其互換使用。

【0059】 本發明中所使用之術語「投與(administer、administering 或 administration)」係指向個體直接投與所揭示之化合物或所揭示之化合物之醫藥學上可接受之鹽或組合物，或者向個體投與可在個體體內形成等效量之活性化合物的化合物或化合物之醫藥學上可接受之鹽的前藥衍生物或類似物或組合物。

【0060】 「患者」或「個體」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、母牛、豬或非人類靈長類動物，諸如猴子、黑猩猩、狒狒或恆河猴。

具有所揭示之式的化合物

【0061】 在一些實施例中，本發明係關於具有以下式(A)之化合物：



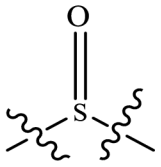
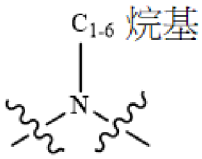
(A)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中：

R_1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環烷基、視情況經取代之 6 員芳基及視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

R_2 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、鹵素、$-NHR_{2a}$、$-OR_{2a}$、環丙基及-CN；其中 C_{1-6} 烷基視情況經鹵素、$-NHR_{2a}$、$-OR_{2a}$ 或 5 員至 6 員雜環烷基取代，且進一步，其中 R_{2a} 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 6 員雜環基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R_3 係選自由以下組成之群：H、C_{1-3} 烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環烷基，其中 C_{1-3} 烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環烷基各自視情況經鹵素、-OH 或-CN 取代；

L_4 係選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、$-C(O)NH(CH_2)_o-$、-NH-、-S-、$-S(O)_2-$、  、 

、$-(CH_2)_p-$及-O-；其中 p 為 1 至 6 之數目；且

R_4 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6} 烷基、$-OR_{4a}$、=O、鹵素、$-C(O)R_{4a}$、$-C(OO)R_{4a}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、-CN、$-NR_{4b}R_{4c}$、3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基；

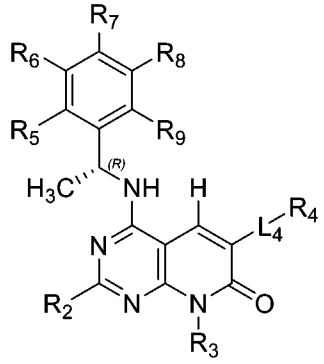
其中 R_{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、3 員至 7 員雜環基或$-(CH_2)_rOCH_3$，其中 r

為 1、2 或 3；

其中 R_{4b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；且

其中 R_{4c} 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【0062】 在其他實施例中，本發明係關於具有以下式(B)之化合物：



(B)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中：

R_2 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、環丙基及-CN；其中 C_{1-6} 烷基視情況經鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a} 或 5 員至 6 員雜環基取代，且進一步，其中 R_{2a} 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 6 員雜環基及 C_{1-6} 鹵烷基；

R_3 係選自由以下組成之群：H、C_{1-3} 烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環烷基，其中 C_{1-3} 烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環烷基各自視情況經鹵素、-OH 或-CN 取代；

L_4 為鍵；且

R_4 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6} 烷基、-OR_{4a}、=O、鹵素、-$C(O)R_{4a}$、-$C(OO)R_{4a}$、-$C(O)NR_{4b}R_{4c}$、-CN、-$NR_{4b}R_{4c}$、3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基；

其中 R_{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、3 員至 7 員雜環基或-$(CH_2)_rOCH_3$，其中 r

為 1、2 或 3；

其中 R_{4b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

其中 R_{4c} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

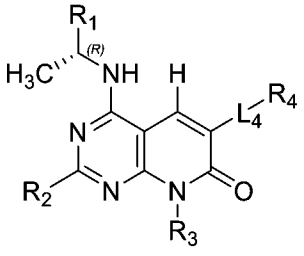
R_5、R_6、R_7、R_8 及 R_9 係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_4-C_8 環烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_8 環烷基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、芳基及雜芳基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基及芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經-OH、$NR_{11}R_{12}$ 或雜環基取代之 C_1-C_6 烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、雜環、芳基或雜芳基；

R_{10}、R_{11} 及 R_{12} 在每次出現時獨立地為 H、D、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_4-C_8 環烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$ 或-CN；且

R_{13} 及 R_{14} 在每次出現時獨立地為 H、D、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_4-C_8 環烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_8 環烷基、3 員至 14 員雜環基，其中各烷基、烯基、環烯基、炔基、環烷基及雜環基視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$ 或-CN 取代。

具有所揭示之式的其他化合物

【0063】 在一些實施例中，本發明係關於具有式(I)之結構的化合物，



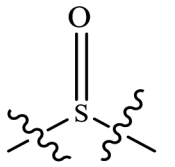
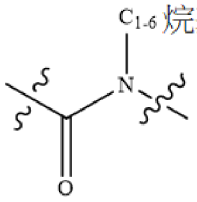
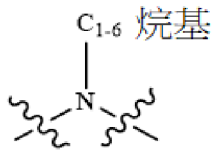
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中：

R_1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環基、視情況經取代之 6 員芳基及視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

R_2 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、環丙基及-CN；其中 C_{1-6}烷基視情況經鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或 5 員至 6 員雜環基取代，且進一步，其中 R_{2a}係選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、3 員至 6 員雜環基及 C_{1-6}鹵烷基；

R_3 係選自由以下組成之群：H、C_{1-3}烷基、-OR_{3a}、環丙基及 3 員至 6 員雜環基，其中 C_{1-3}烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環基各自視情況經 R_{3a}取代，且進一步，其中 R_{3a}係選自由以下組成之群：C_{1-3}烷基、鹵素、-OH 或-CN；

L_4 係選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、  、  、  、-$(CH_2)_p$-及-O-；其中 o 為 0、1 或 2；且其中 p 為 1 至 6 之數目；且

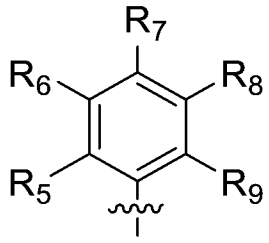
R_4 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、-R_{4a}、-OR_{4a}、-O-C_{1-6}烷基-R_{4a}、=O、鹵素、-C(O)R_{4a}、-C(OO)R_{4a}、-C(O)$NR_{4b}R_{4c}$、-NR_{4b}C(O)R_{4c}、-CN、=NR_{4a}、-$NR_{4b}R_{4c}$、-SO_2R_{4a}、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 7 員雜環基、視情況經 R_{4a}取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經 R_{4a}取代之 5 員至 10 員雜芳基；

其中 R_{4a} 為 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 鹵烷基、-C(O)R_{4b}、-C(O)N$R_{4b}R_{4c}$、=O、3 員至 6 員環烷基、視情況經-OR_{4b} 取代之 6 員至 10 員芳基、-CN、=N-3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、-$(CH_2)_r$OCH_3 或-$(CH_2)_r$OH，其中 r 為 1、2 或 3；

其中各 R_{4b} 獨立地為 H、C_{1-6} 烷基；且

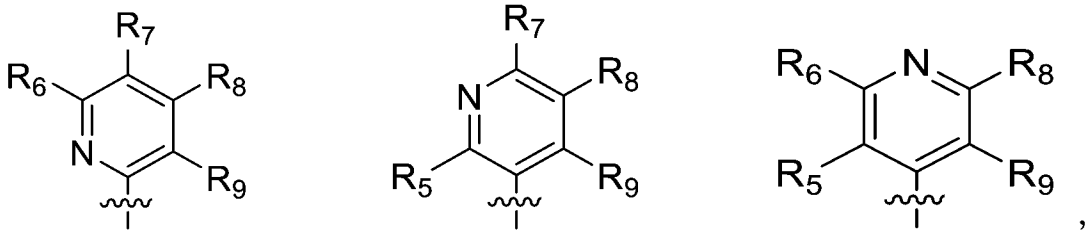
其中各 R_{4c} 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基。

【0064】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1 為視情況經取代之 6 員芳基。在一些實施例中，該 6 員芳基具有以下結構：



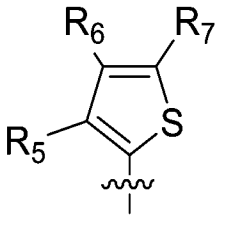
其中 R_5、R_6、R_7、R_8 及 R_9 如以下結合式(II)至式(IV)所定義。

【0065】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1 為視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，R_1 為具有以下結構中之任一者的 6 員雜芳基：



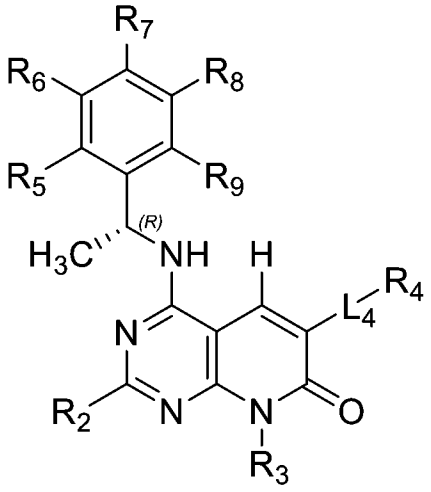
其中 R_5、R_6、R_7、R_8 及 R_9 如以下結合式(II)至式(IV)所定義。

【0066】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1 為視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基。在一些實施例中，R_1 為具有以下結構之 5 員雜芳基：



其中 R_5、R_6 及 R_7 如以下結合式(II)至式(IV)所定義。

【0067】 在一些實施例中，本發明係關於具有式(II)之結構的化合物，



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4 及 R_4 如式(I)中所定義；

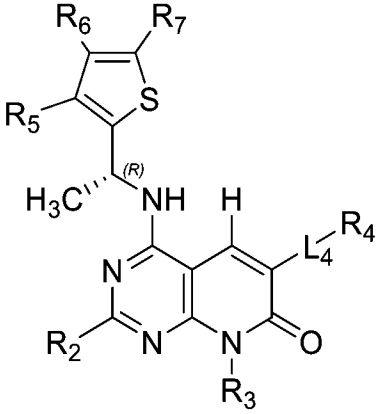
R_5、R_6、R_7、R_8 及 R_9 係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6} 炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6} 炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經 $-R_{10}$ 取代之 C_{1-6} 烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10} 取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8 及 R^9 形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11} 及 R_{12} 在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6} 炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、

鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

【0068】　在一些實施例中，本發明係關於具有式(III)之結構的化合物，



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及R_4如式(I)中所定義；

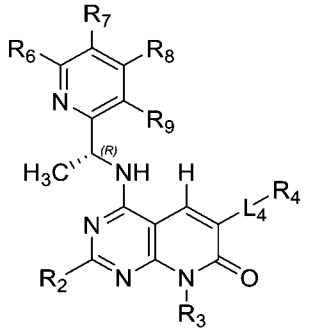
R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經$-R_{10}$取代之 C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10}

取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

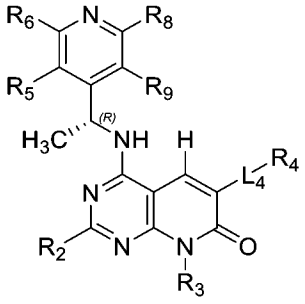
R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

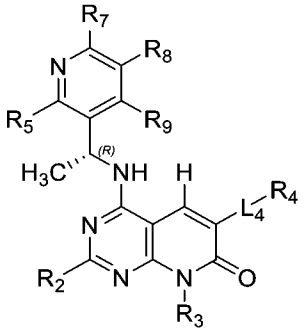
【0069】　在一些實施例中，本發明係關於具有式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)之結構的化合物，



(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如式(I)中所定義；

R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、

6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經-R_{10}取代之 C_{1-6}烷基、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10}取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OR_{13}、-SR_{13}、鹵素、-$NR_{13}R_{14}$、-NO_2及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、-NH_2、-NO_2或-CN 取代。

【0070】　在一些實施例中，本發明係關於具有式(IV-a)或式(IV-b)之結構的化合物。

【0071】　在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為 C_{1-6}烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代。

【0072】　在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為 C_{1-6}烷基，其中該烷基視情況經鹵素或-OH 取代。

【0073】　在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為 C_{1-6}烷基，且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為視情況經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

【0074】　在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之

一至三者為鹵素，且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為視情況經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

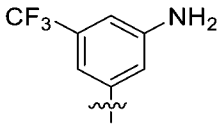
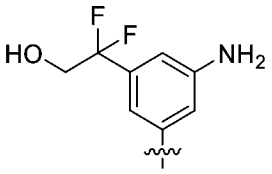
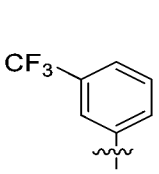
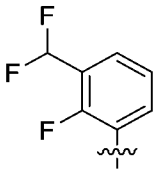
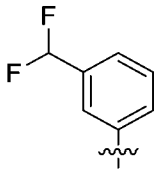
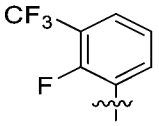
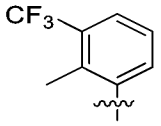
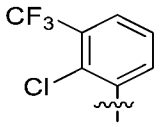
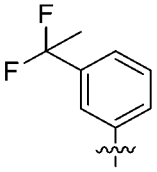
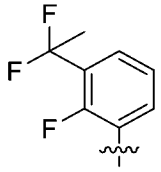
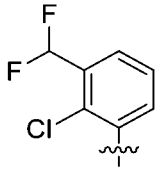
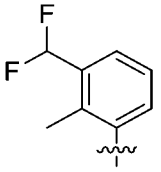
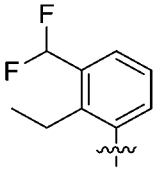
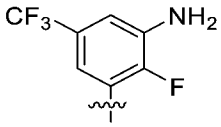
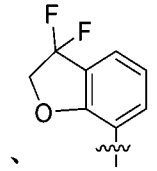
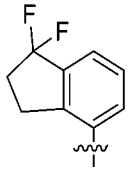
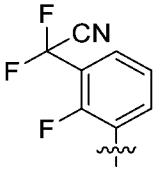
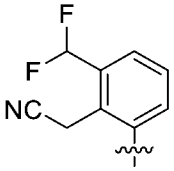
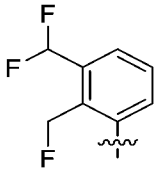
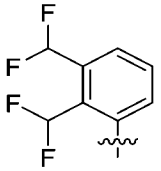
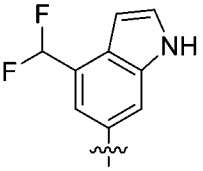
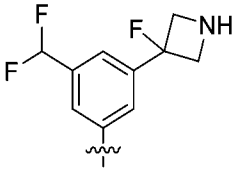
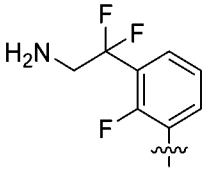
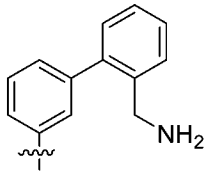
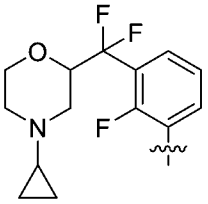
【0075】 在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為-NH_2。

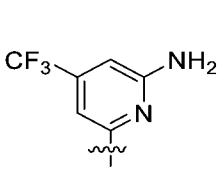
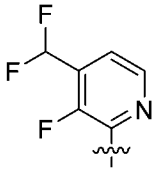
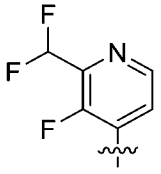
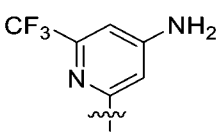
【0076】 在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者為-NH_2；且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者為視情況經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

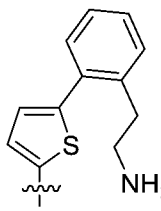
【0077】 在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成 3 員至 14 員稠合環。在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成 3 員至 8 員稠合環。在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成 4 員至 8 員稠合環。在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成 4 員稠合環或 5 員稠合環。在一些實施例中，該稠合環為 3 員至 8 員雜環基或 3 員至 8 員環烷基。在一些實施例中，該稠合環為 4 員至 8 員雜環基或 4 員至 8 員環烷基。在一些實施例中，該稠合環為 4 員雜環基或 5 員雜環基。在一些實施例中，該稠合環為 4 員環烷基或 5 員環烷基。在一些實施例中，該稠合環視情況經以下取代：-OH、C_{1-6}烷基、鹵素、-NO_2、側氧基、-CN、-R_{10}、-OR_{10}、-$NR_{11}R_{12}$、-SR_{10}、-$S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$S(O)_2R_{10}$、-$NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)_2R_{11}$、-$S(O)NR_{11}R_{12}$、-$S(O)R_{10}$、-$NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、-$NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，該稠合環視情況經鹵素取代。

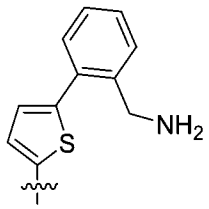
【0078】 在式(II)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一或多者係選自-CF_3、-NH_2、-F 及-CF_2CH_2OH。在式(II)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者為-CF_3且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者為-NH_2。

在式(II)化合物之一些實施例中，R_5、R_6、R_7、R_8及R_9中之一者為-F且R_5、R_6、R_7、R_8及R_9中之一者為-CF_2CH_2OH。

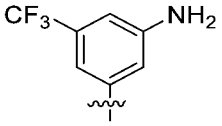
【0079】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1係選自：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

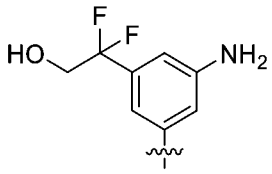
【0080】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1係選自：  、  、  及  。

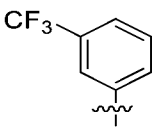
【0081】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1係選自：  及

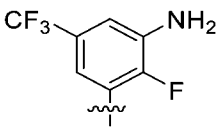


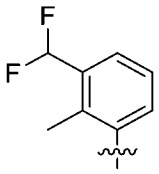
。

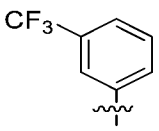
【0082】 在式(I)化合物之一些實施例中，R_1 係選自： 

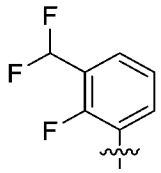
、 

、 

、 

、 

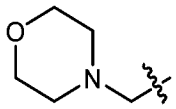
、 

及 

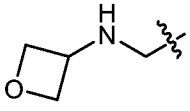
。

【0083】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為 H。

【0084】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為 C_{1-6} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-CH_3。

【0085】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為經 5 員至 6 員雜環烷基取代之 C_{1-6} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為 

。

【0086】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為經-NHR_{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R_{2a} 為 C_{1-6} 烷基或 3 員至 6 員雜環基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 係選自 

及-CH_2NHCH_3。

【0087】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為經-OR_{2a} 取代之 C_{1-6} 烷基，其中 R_{2a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-CH_2OH。

【0088】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-NHR_{2a}，其中 R_{2a} 為 C_{1-6} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-$NHCH_3$。

【0089】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-OR_{2a}；其中 R_{2a} 為 C_{1-6} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_2 為-OCH_3。

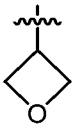
【0090】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為 C_{1-3} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為-CH_3。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為-CD_3。

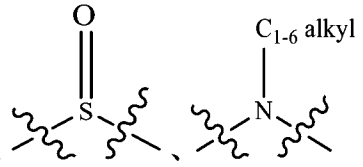
【0091】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為經-OH 取代之 C_{1-3} 烷基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為-CH_2CH_2OH。

【0092】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為 H。

【0093】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為-OR_{3a}。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為-OCH_3。

【0094】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為環丙基。

【0095】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為 3 員至 6 員雜環基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_3 為  。

【0096】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，L_4 係選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、  、-$(CH_2)_p$-及-O-；其中 o 為 0、1 或 2；且其中 p 為 1 至 6 之數目。

i. alkyl 烷基

【0097】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，L_4 為鍵。

【0098】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，L_4 為-C(O)-。

【0099】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，L_4 為-$(CH_2)_p$-。在式(I)化合物之一些實施例中，L_4 為-(CH_2)-。

【0100】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、$-R_{4a}$、$-OR_{4a}$、$-O-C_{1-6}$烷基$-R_{4a}$、=O、鹵素、$-C(O)R_{4a}$、$-C(OO)R_{4a}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、$-NR_{4b}C(O)R_{4c}$、-CN、$=NR_{4a}$、$-NR_{4b}R_{4c}$、$-SO_2R_{4a}$、3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基。

【0101】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4係選自由以下組成之群：H、C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基$-OR_{4a}$、=O、鹵素、$-C(O)R_{4a}$、$-C(OO)R_{4a}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、-CN、$-NR_{4b}R_{4c}$、3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基。

【0102】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_{4a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)R_{4b}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、=O、3 員至 6 員環烷基、視情況經$-OR_{4b}$取代之 6 員至 10 員芳基、-CN、=N-3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、$-(CH_2)_rOCH_3$或$-(CH_2)_rOH$，其中 r 為 1、2 或 3；其中各 R_{4b}獨立地為 H、C_{1-6}烷基；且其中各 R_{4c}獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基。

【0103】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_{4a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)R_{4b}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、3 員至 6 員環烷基、視情況經$-OR_{4b}$取代之 6 員至 10 員芳基、-CN、3 員至 7 員雜環基、$-(CH_2)_rOCH_3$或$-(CH_2)_rOH$，其中 r 為 1、2 或 3；其中各 R_{4b}獨立地為 H、C_{1-6}烷基；且其中各 R_{4c}獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基。

【0104】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為 3 員至 14 員雜環基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經取代之 3 員至 14 員雜環基。

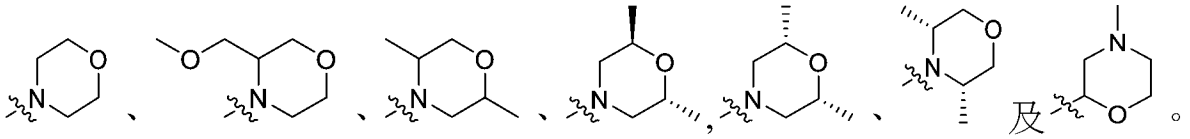
【0105】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經 3 員至 6 員雜環基取代之 3 員至 14 員雜環基。在一些實施例中，該雜環基取代基為氧雜環丁基。

【0106】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經 $C_{1\text{-}6}$ 烷基取代之 3 員至 14 員雜環基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經-CH_3 取代之 3 員至 14 員雜環基。在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經-CH_2-取代之 3 員至 14 員雜環基，亦即，該取代基為橋接雜環基環中之 2 個碳原子的亞甲基橋。

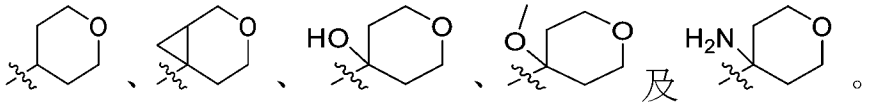
【0107】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經 3 員至 6 員環烷基取代之 3 員至 14 員雜環基。在一些實施例中，環烷基取代基為環丙基。

【0108】 在式(I)至式(IV)化合物之一些實施例中，R_4 為經=O 取代之 3 員至 14 員雜環基。

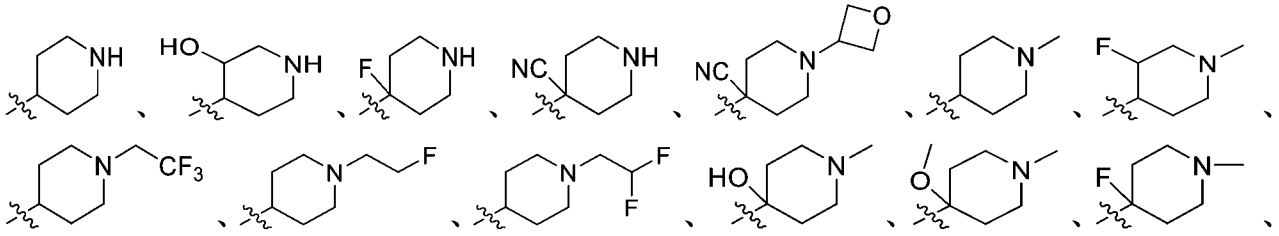
【0109】 在一些實施例中，R_4 為選自以下之雜環基：

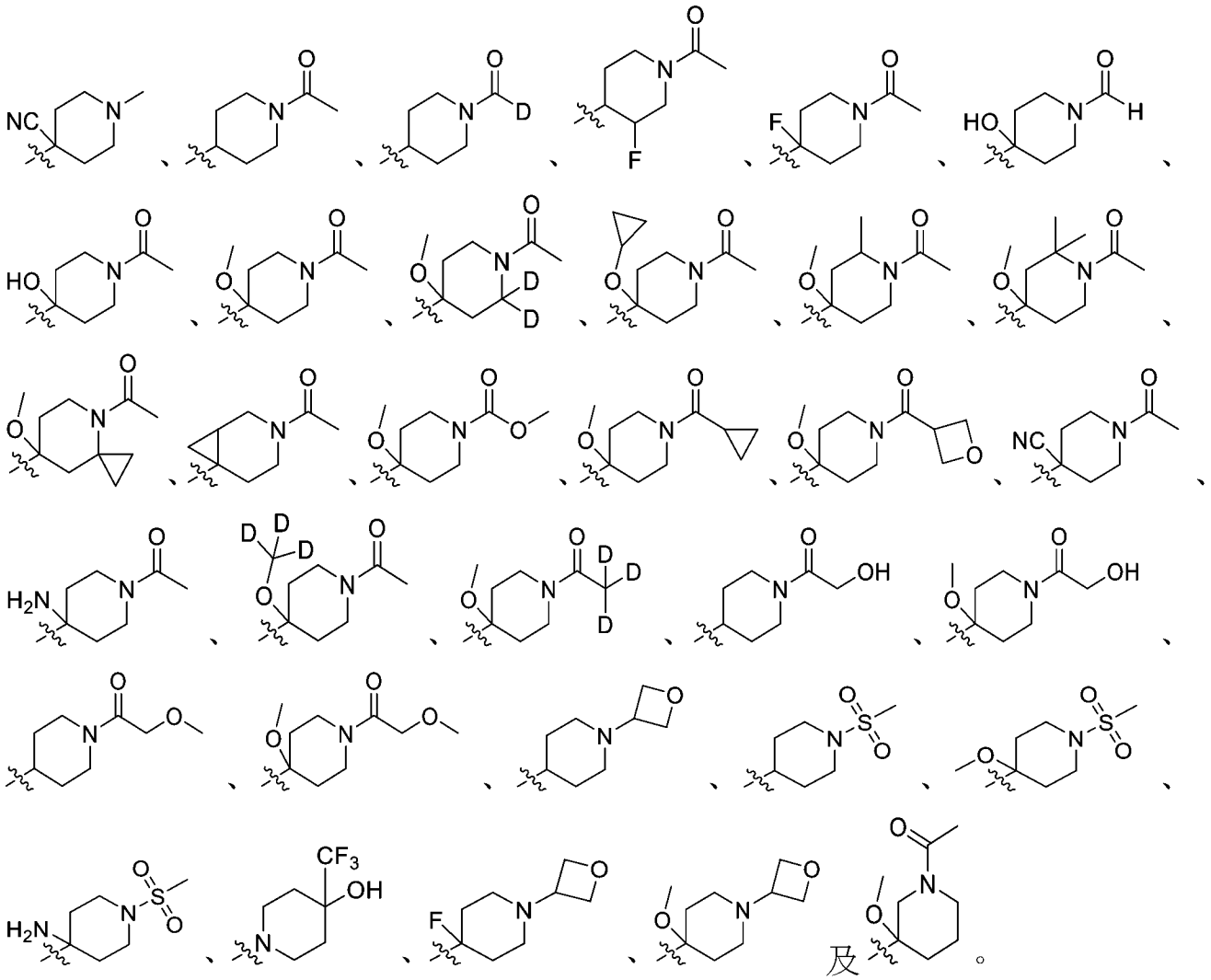


【0110】 在一些實施例中，R_4 為選自以下之雜環基：

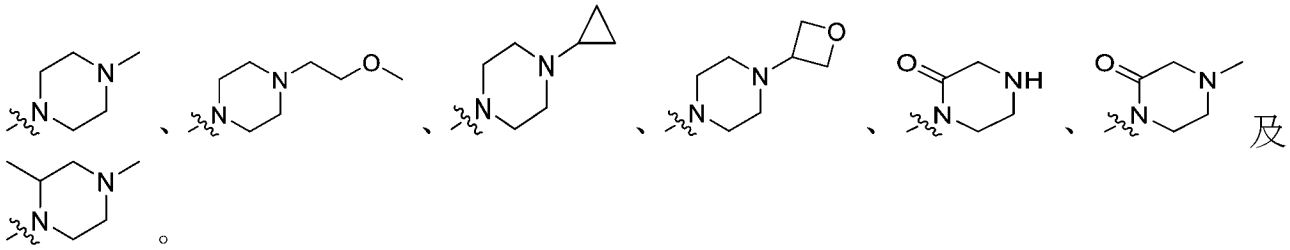


【0111】 在一些實施例中，R_4 為選自以下之雜環基：

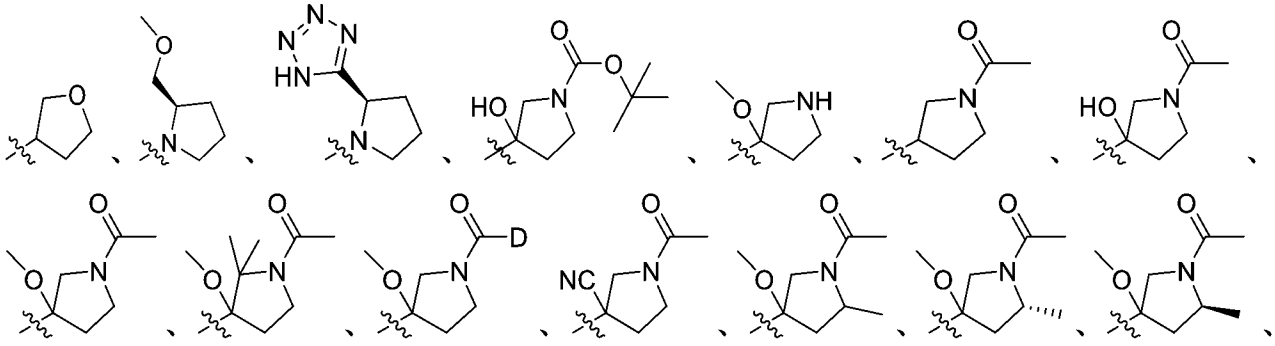


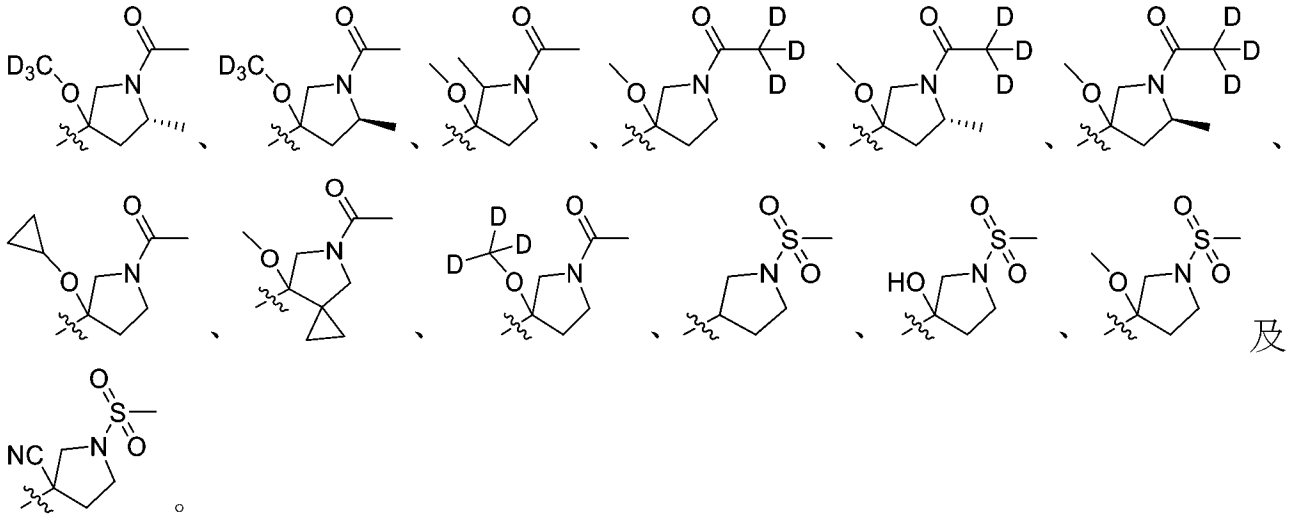


【0112】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



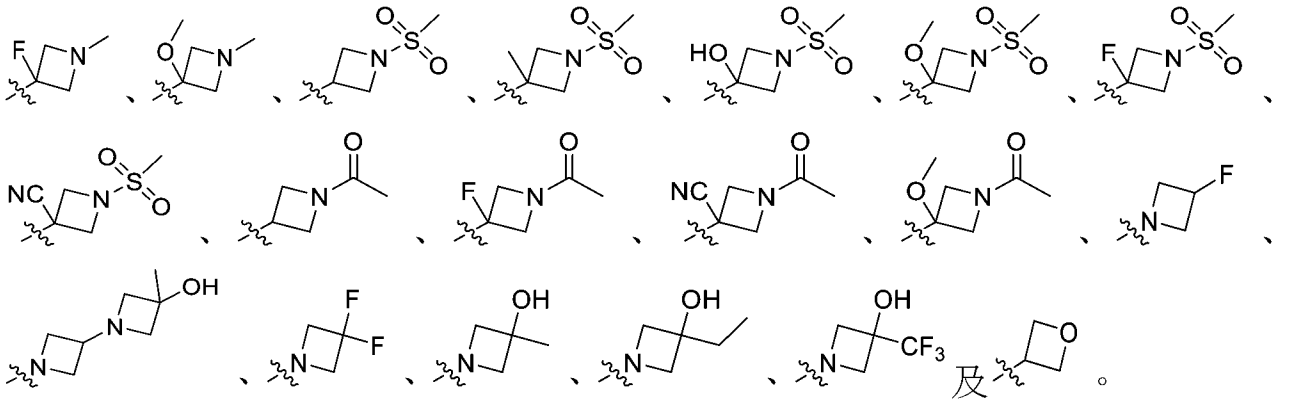
【0113】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：




及

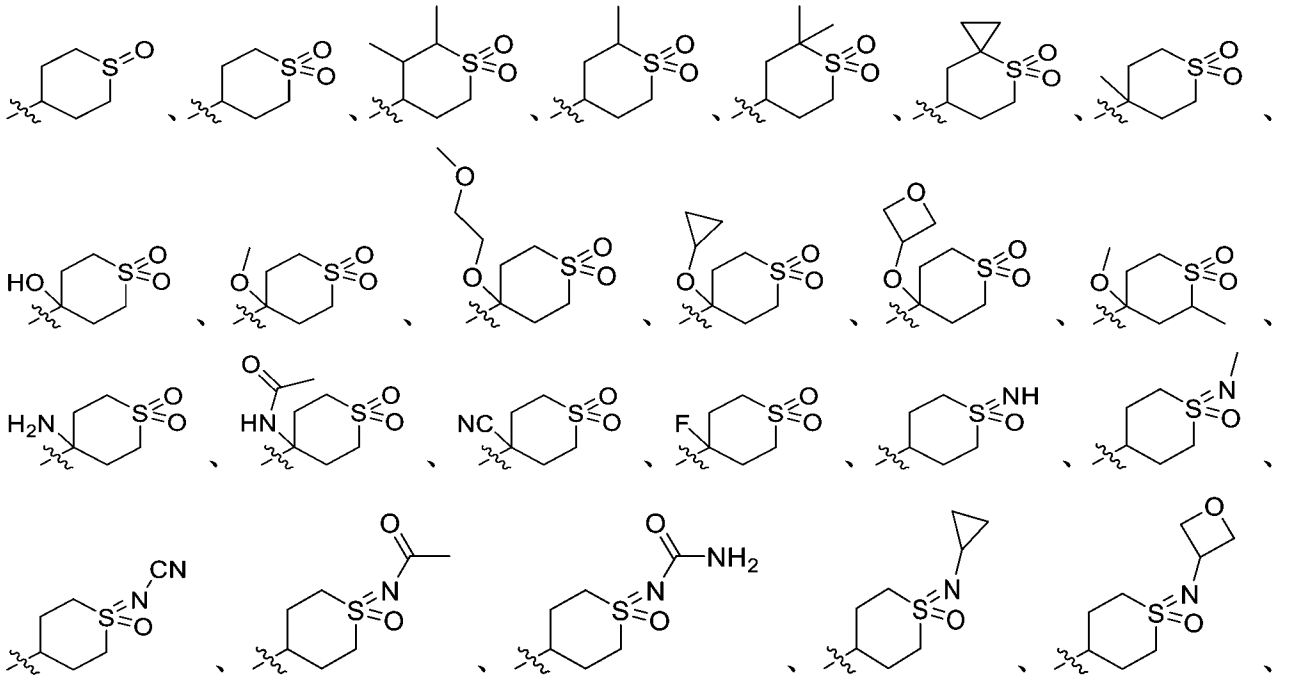
。

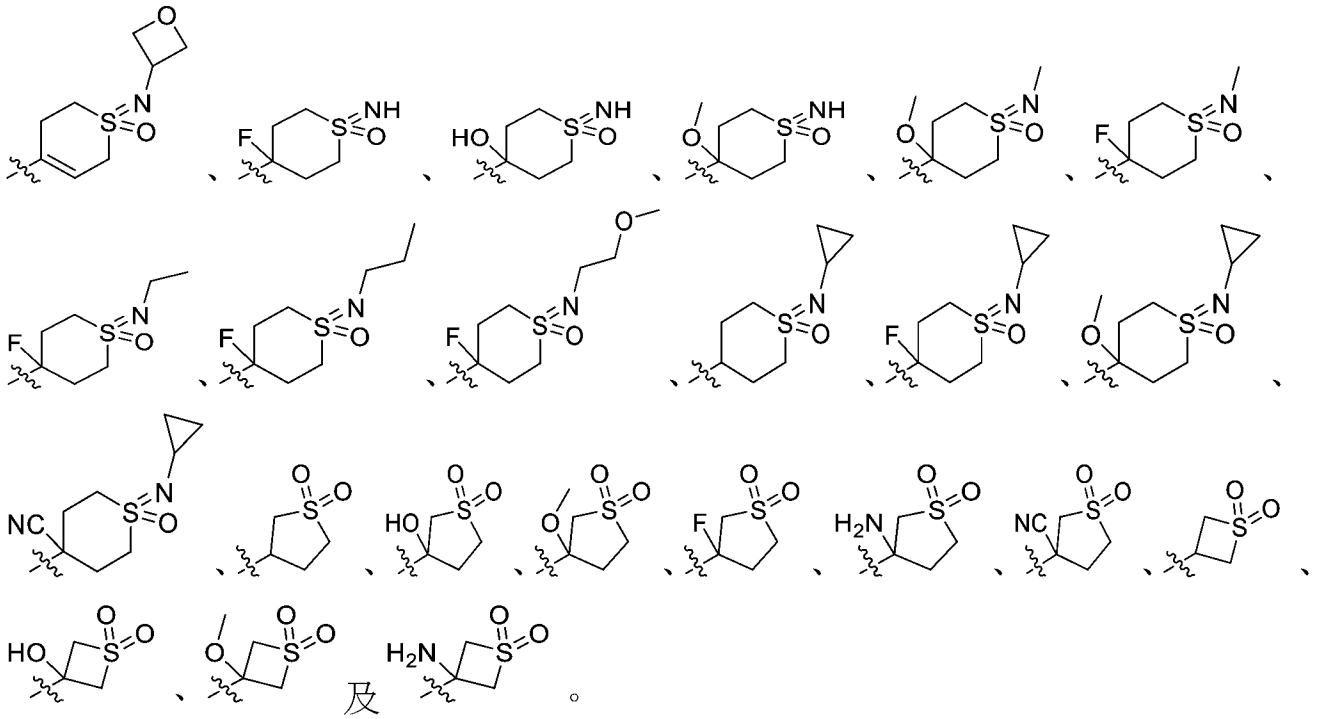
【0114】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：


及

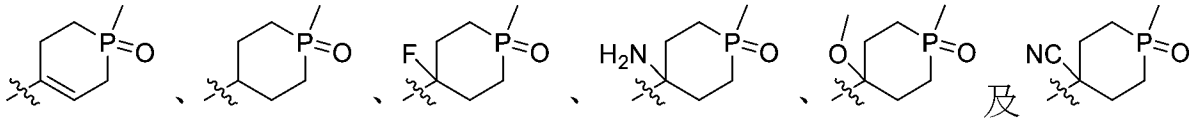
。

【0115】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：

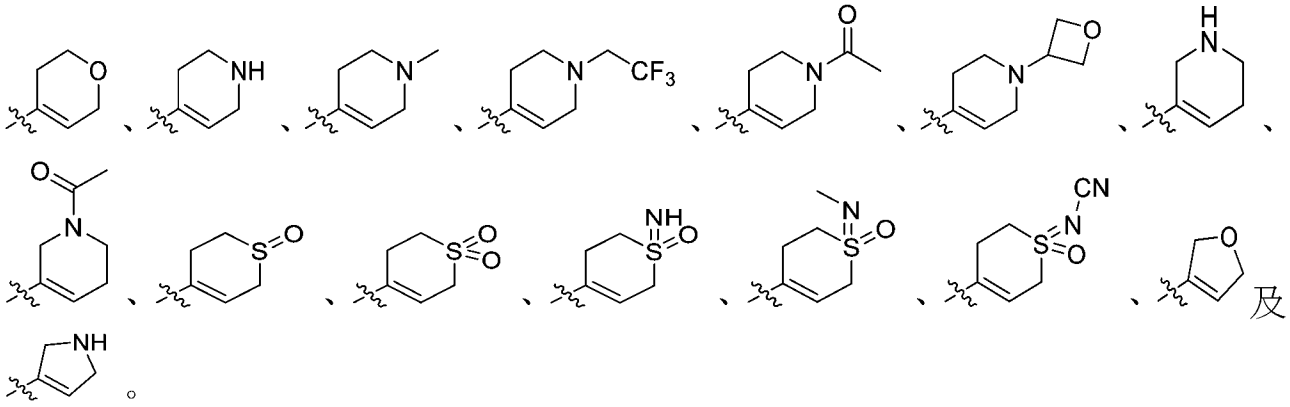




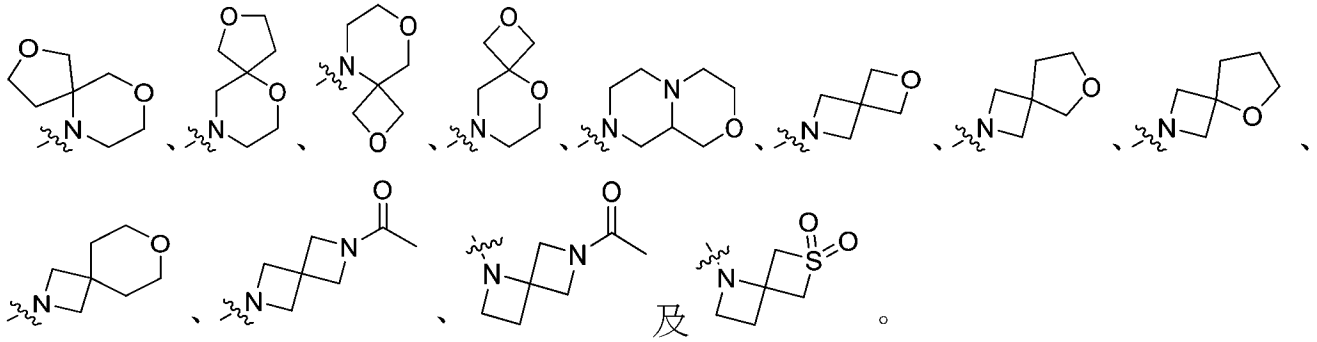
【0116】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



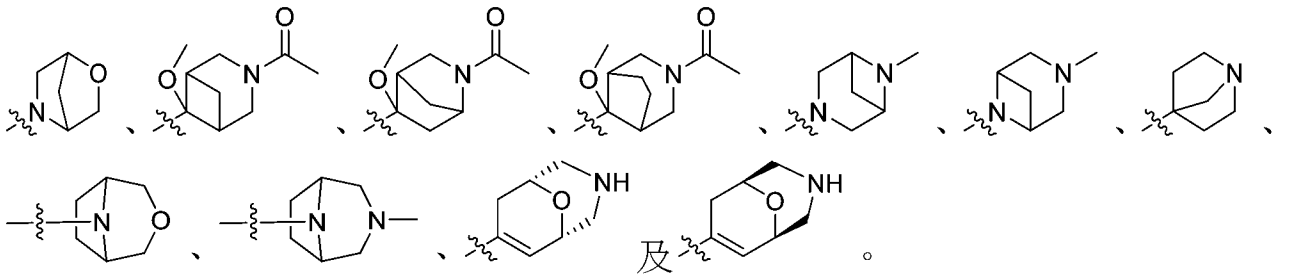
【0117】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



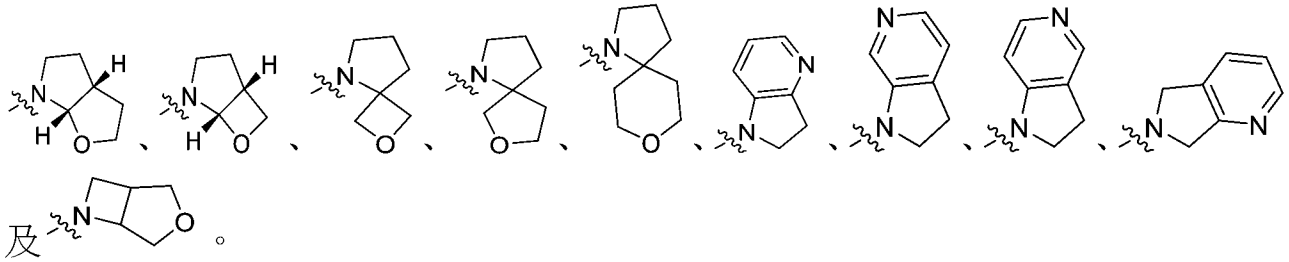
【0118】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



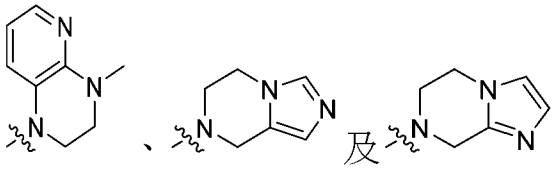
【0119】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



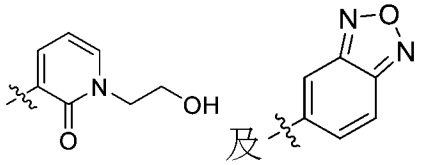
【0120】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



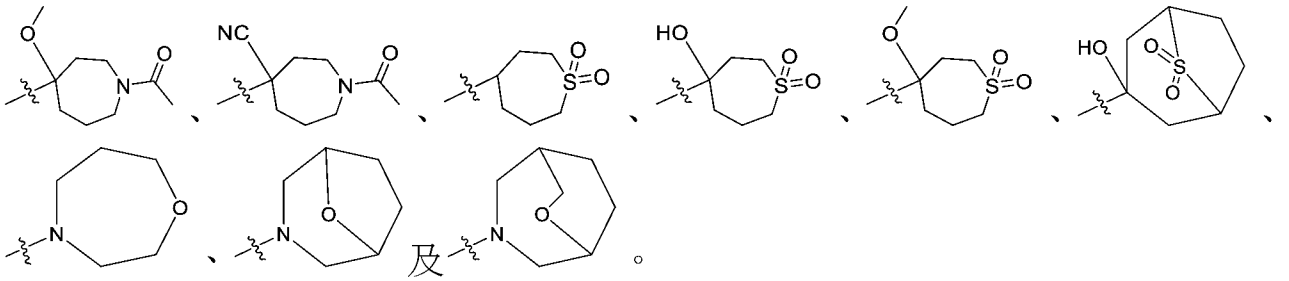
【0121】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



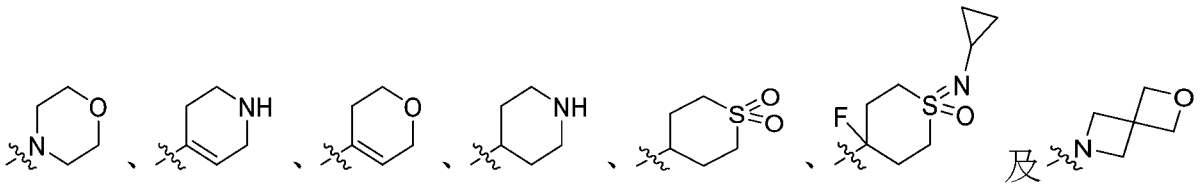
【0122】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：



【0123】 在一些實施例中，R_4為選自以下之雜環基：

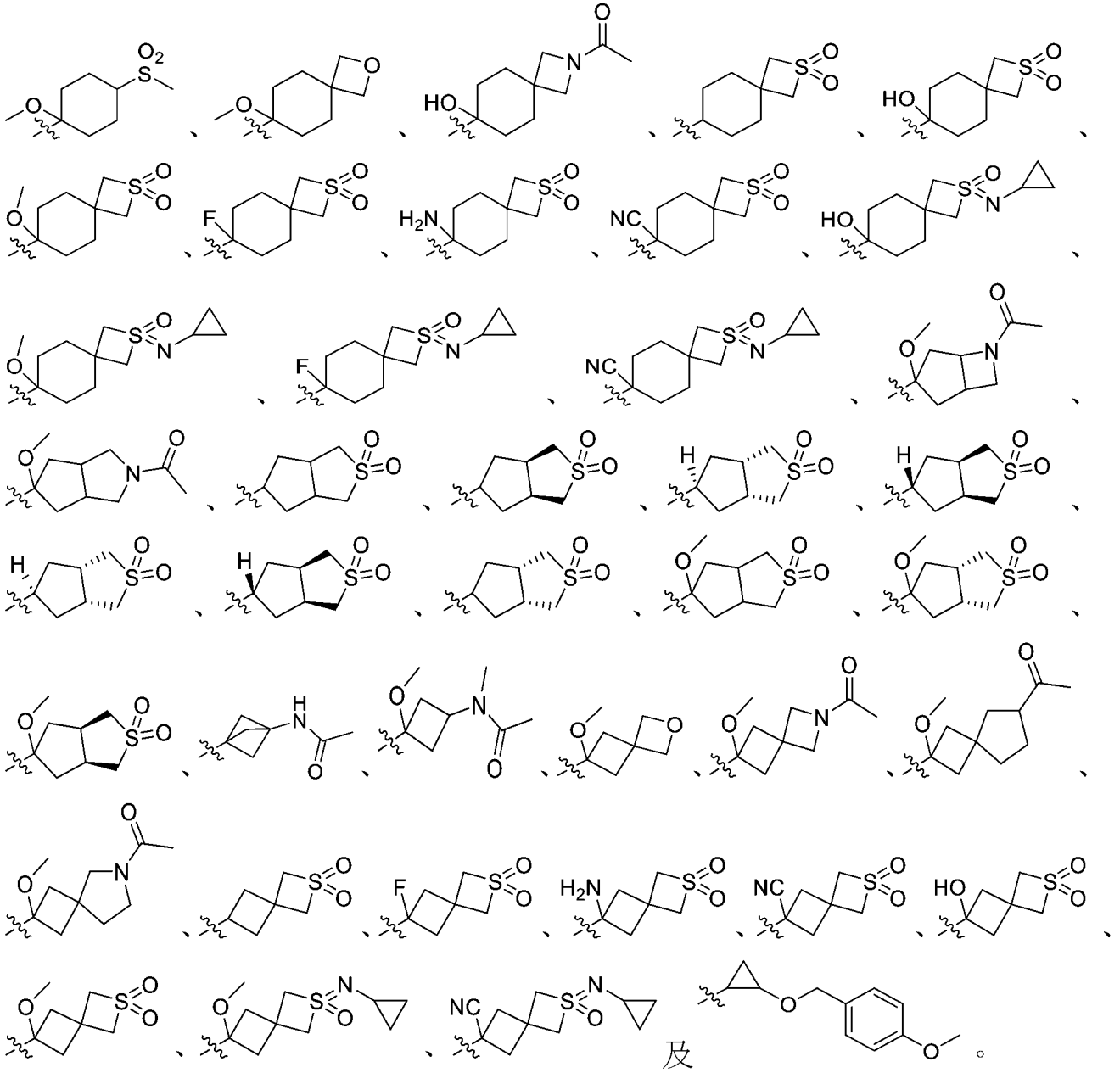


【0124】 在一些實施例中，R_4係選自：



【0125】　在一些實施例中，R_4 為 3 員至 14 員環烷基。在一些實施例中，R_4 為經取代之 3 員至 14 員環烷基。

【0126】　在一些實施例中，R_4 係選自：

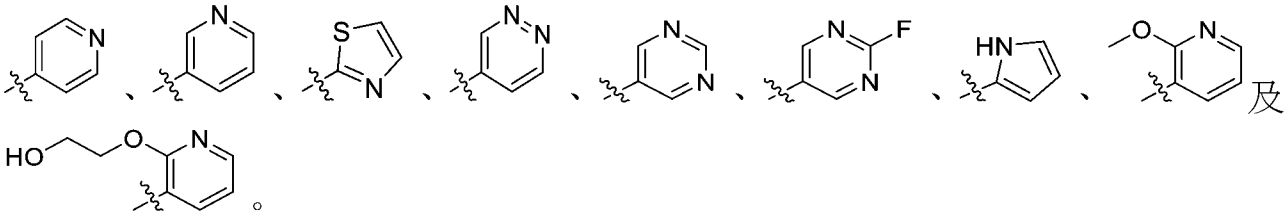


【0127】　在一些實施例中，R_4 為 6 員至 10 員芳基。在一些實施例中，R_4 為經取代之 6 員至 10 員芳基。在一些實施例中，R_4 為苯基。在一些實施例中，R_4 為經一或兩個選自-OCH_3 及-CN 之基團取代之苯基。

【0128】　在一些實施例中，R_4 為 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，R_4

為經取代之 5 員至 10 員雜芳基。在一些實施例中，R_4 係選自 1H-吡咯、噻唑、吡啶、嗒嗪、嘧啶，其各自視情況經選自-F、-OCH_3 及-OCH_2CH_2OH 之基團取代。

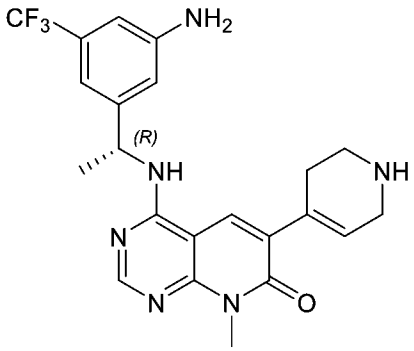
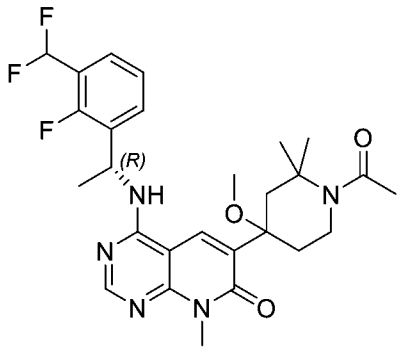
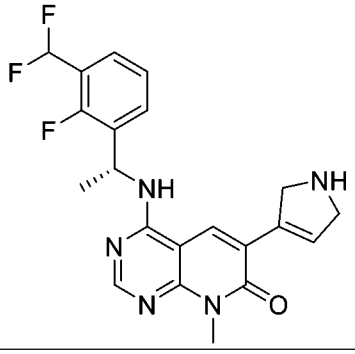
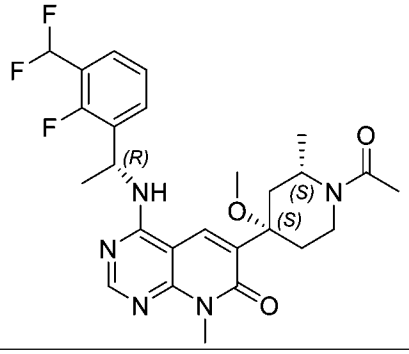
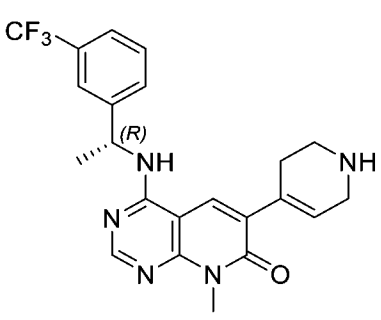
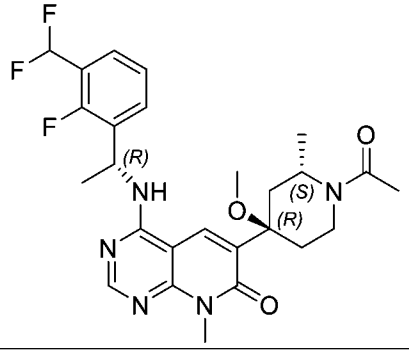
【0129】 在一些實施例中，R_4 係選自：

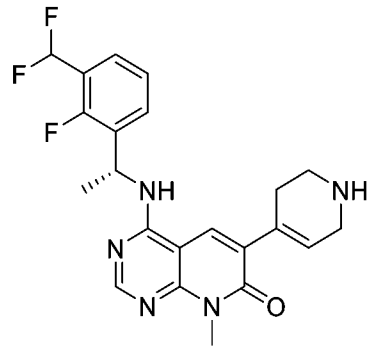
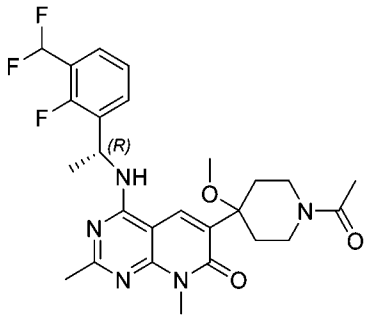
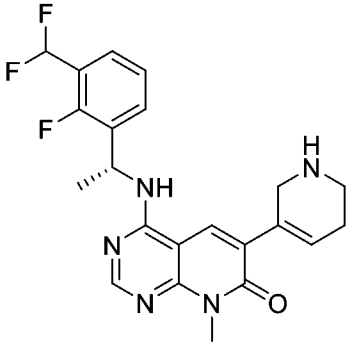
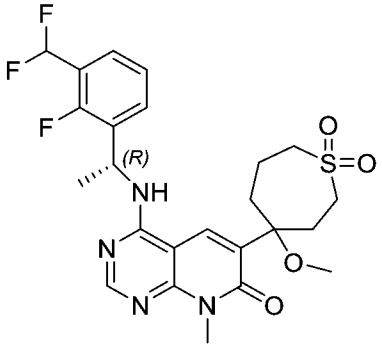
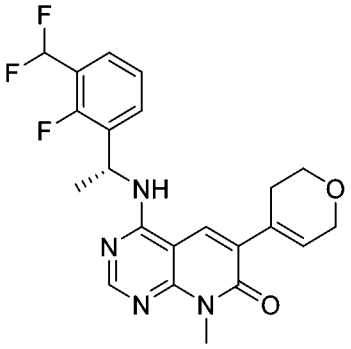
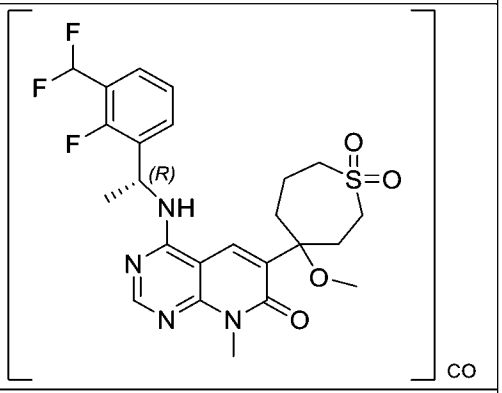
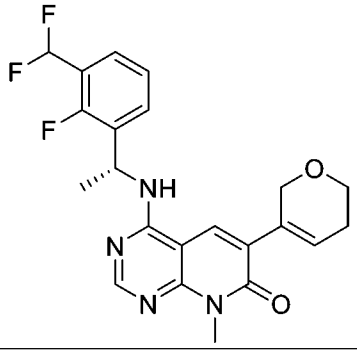
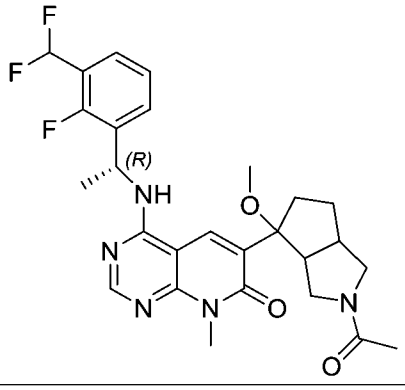
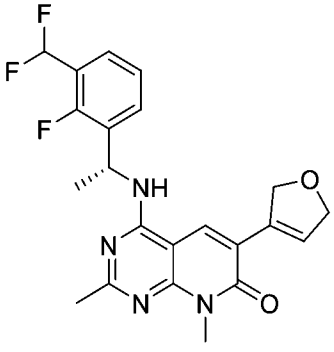
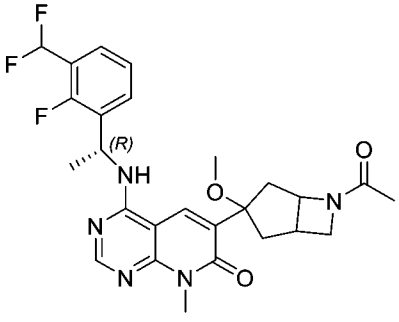


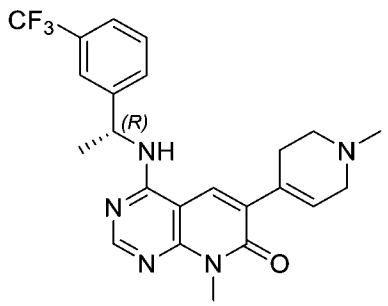
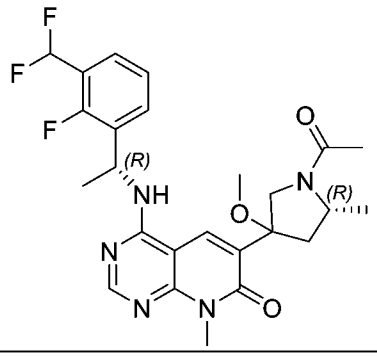
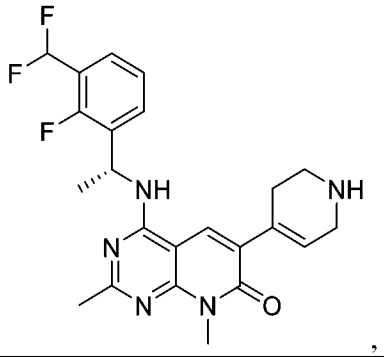
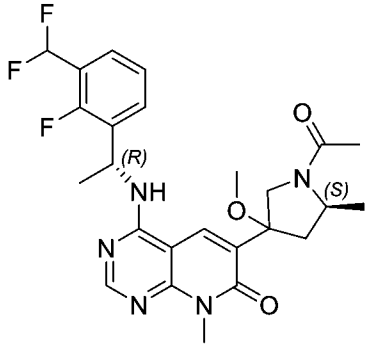
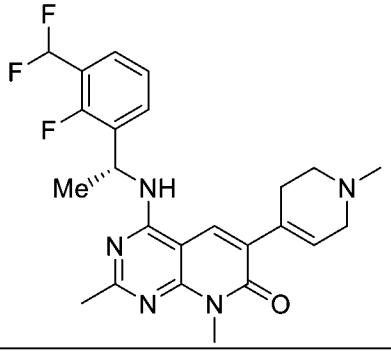
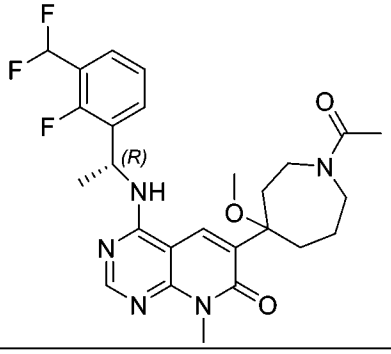
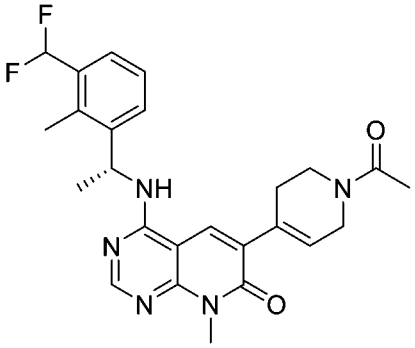
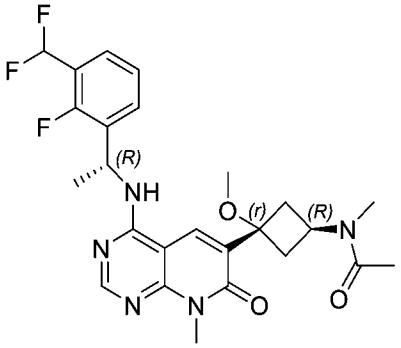
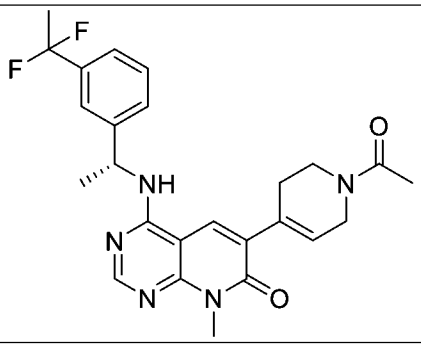
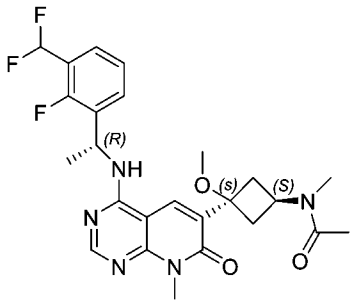
。

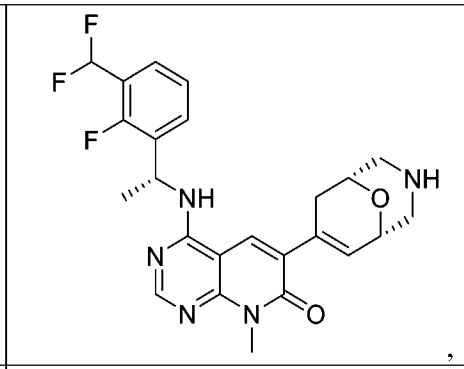
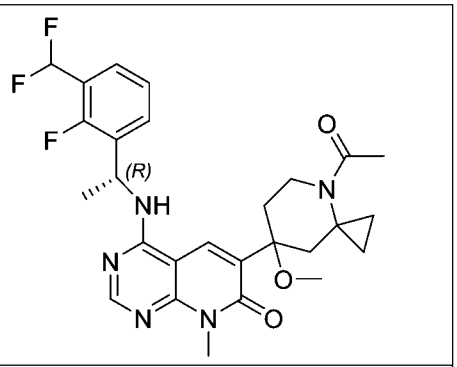
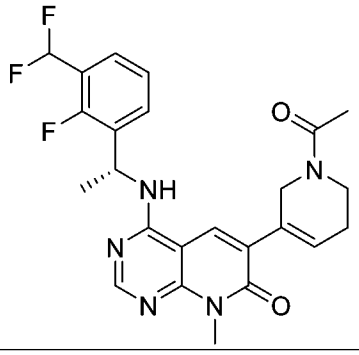
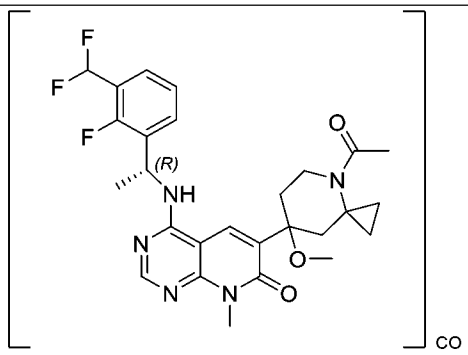
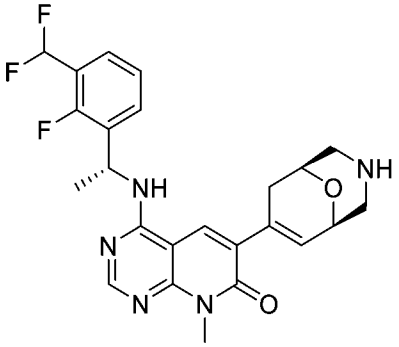
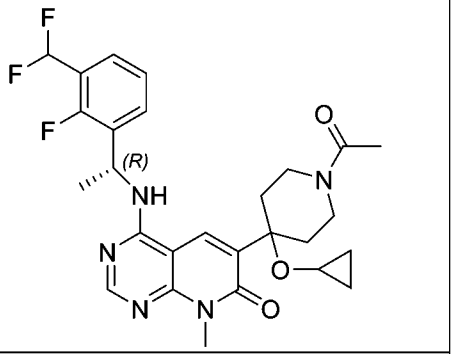
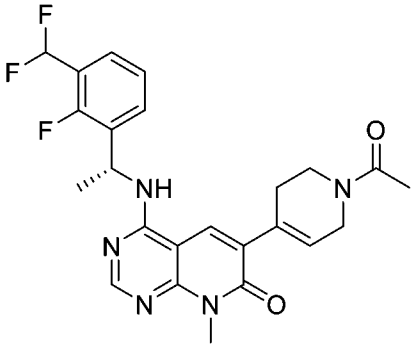
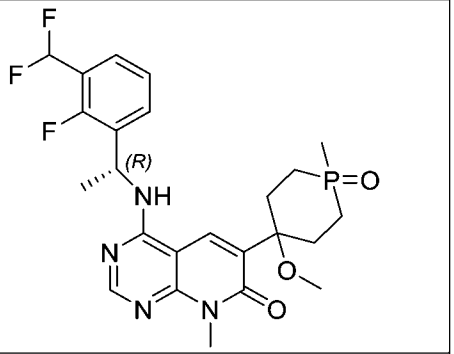
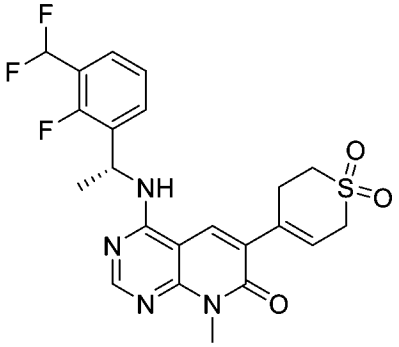
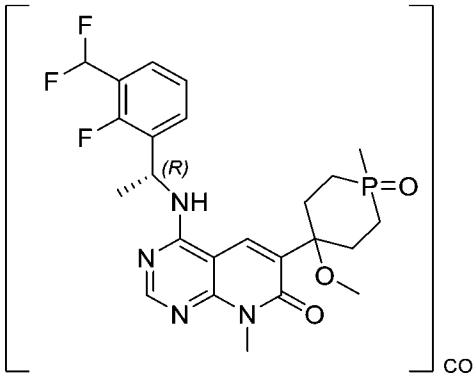
【0130】 本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由表 A 之化合物組成之群：

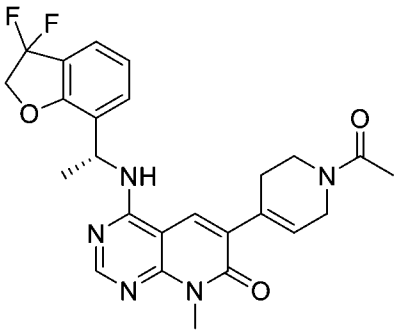
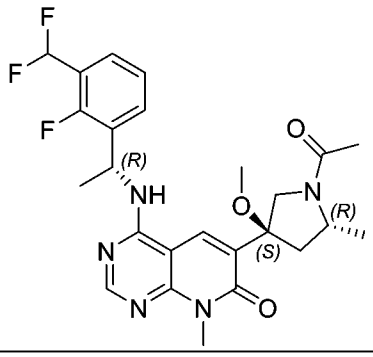
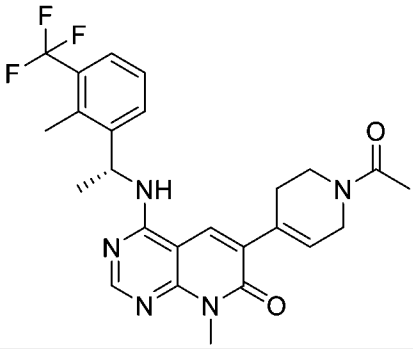
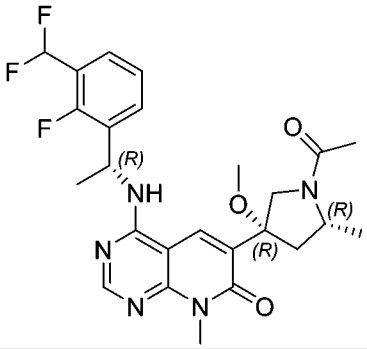
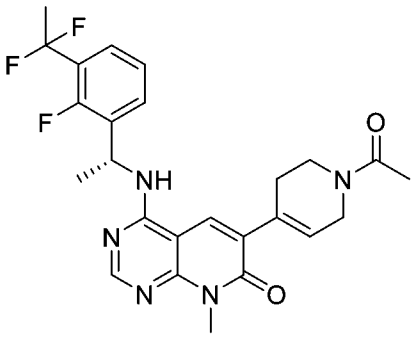
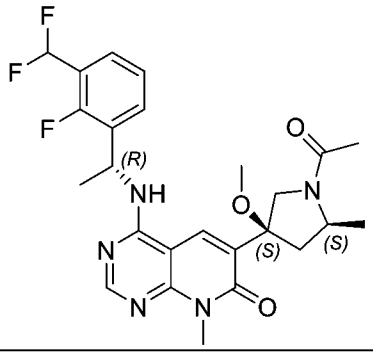
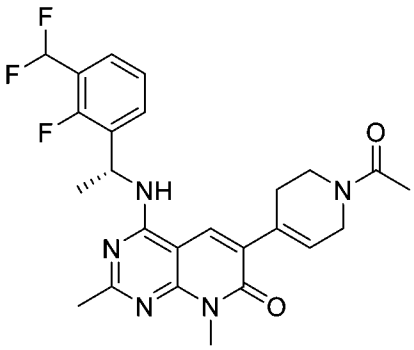
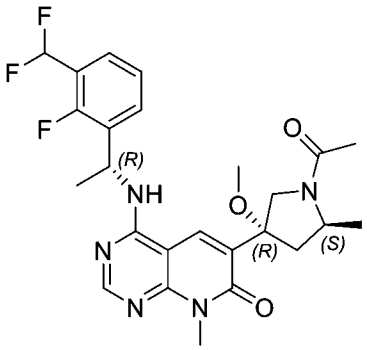
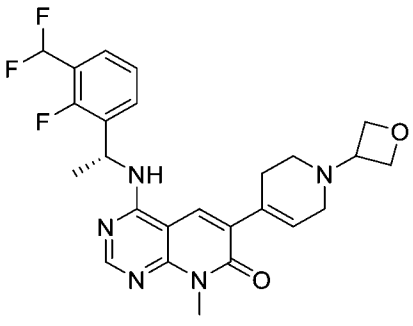
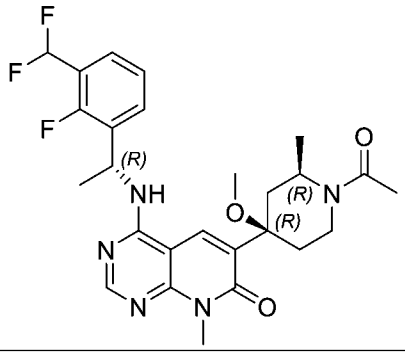
表 A.

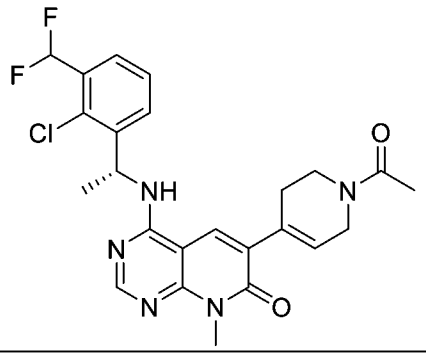
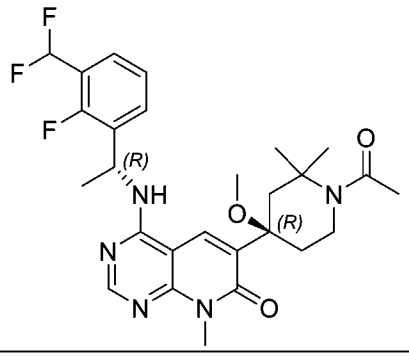
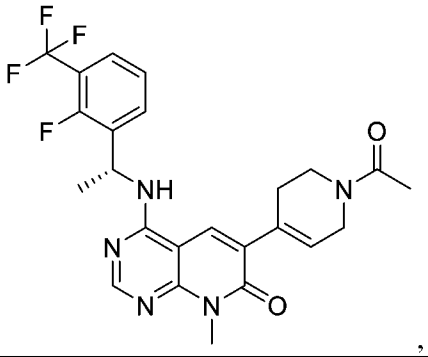
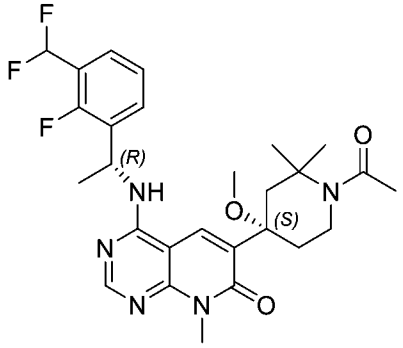
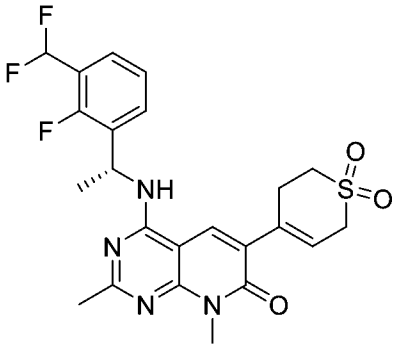
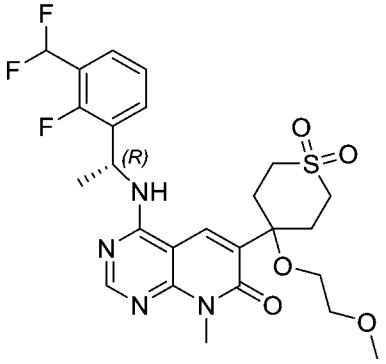
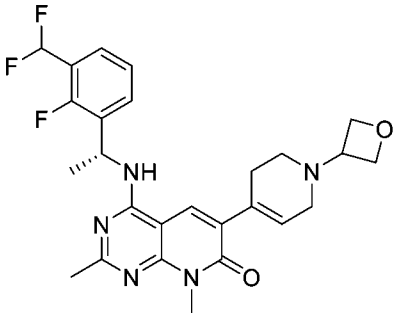
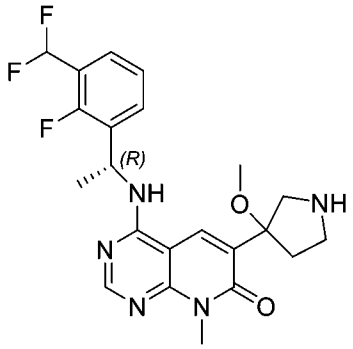
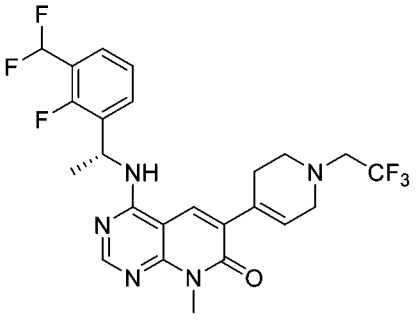
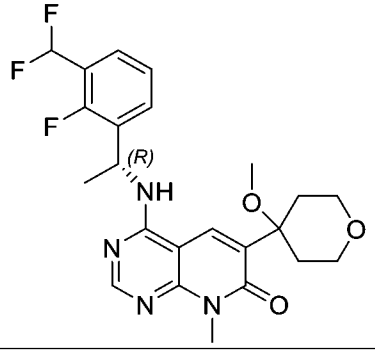
實例編號	結構	實例編號	結構
實例1.		**實例 32-29.**	
實例 1-1.		**實例 32-30.**	
實例 1-2.		**實例 32-31.**	

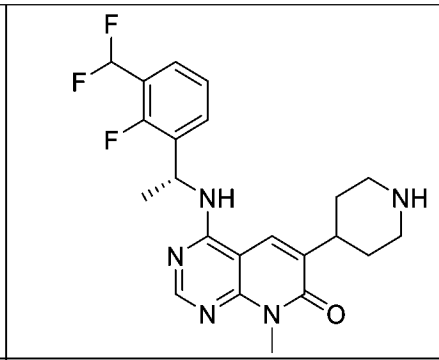
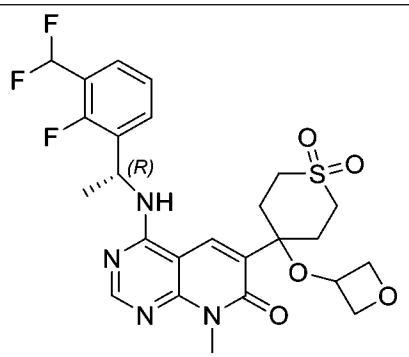
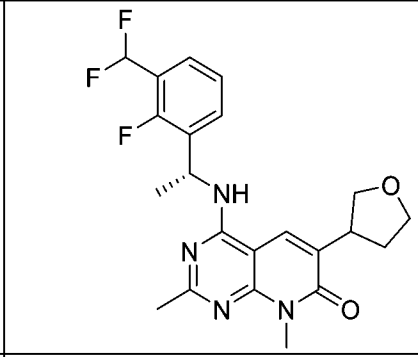
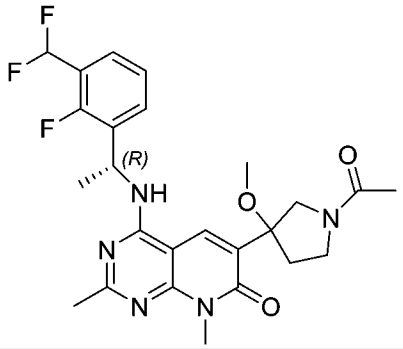
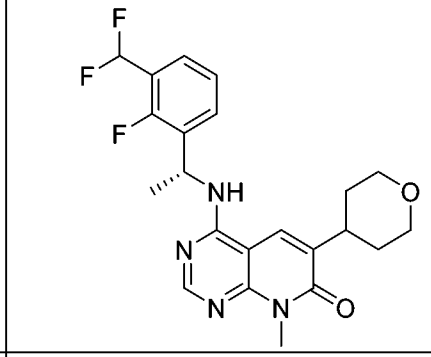
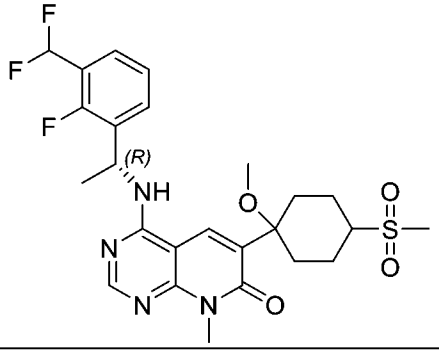
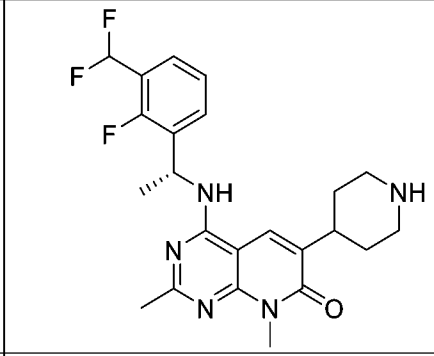
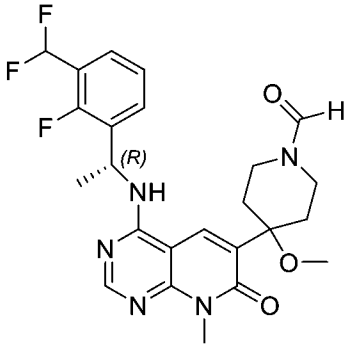
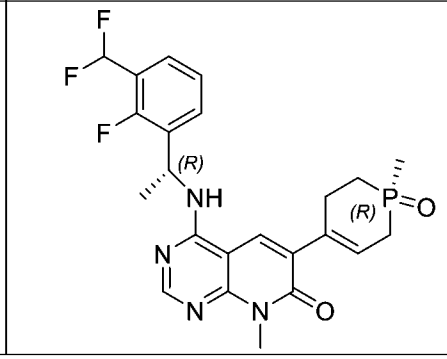
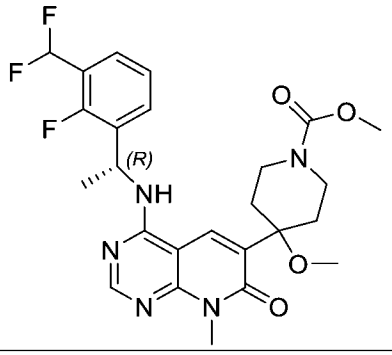
實例 1-3.		**實例 32-32.**	
實例 1-4.		**實例 32-33.**	
實例 1-5.		**實例 32-34.**	
實例 1-6.		**實例 32-35.**	
實例 1-7.	 ,	**實例 32-36.**	

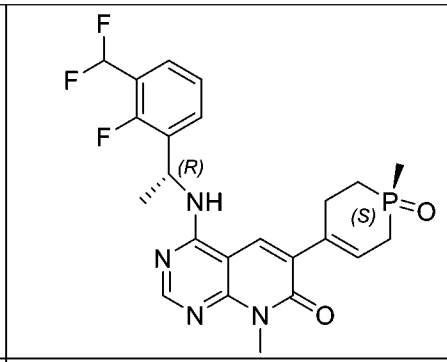
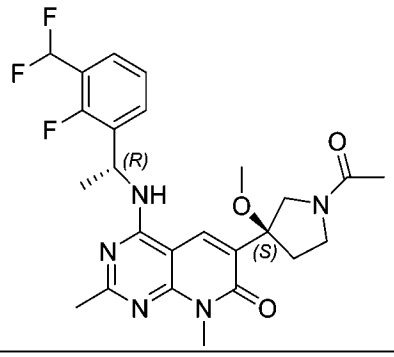
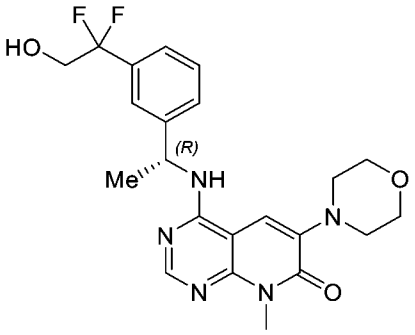
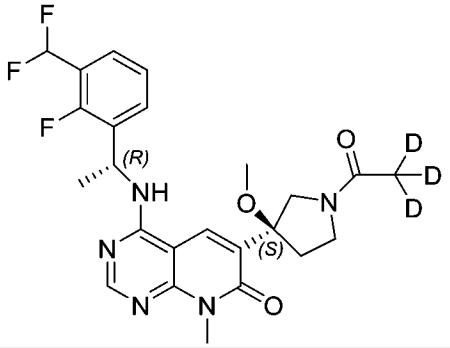
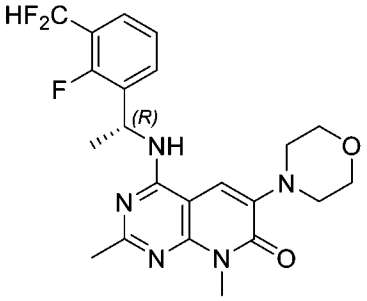
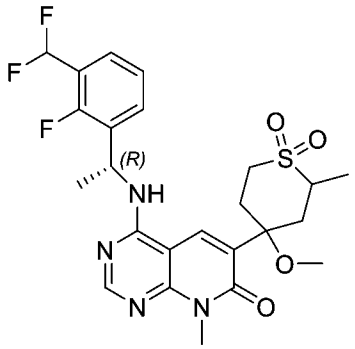
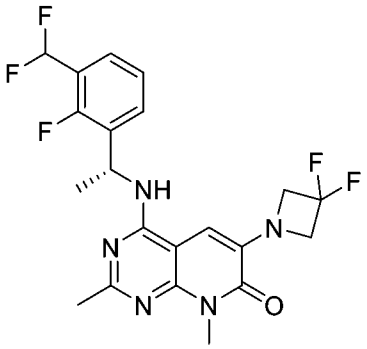
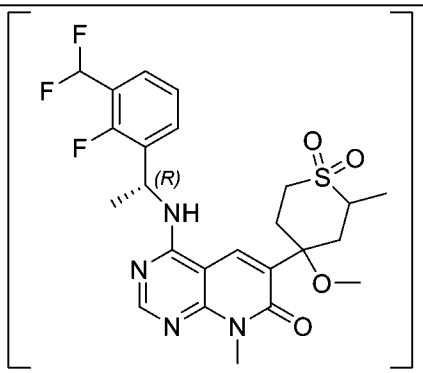
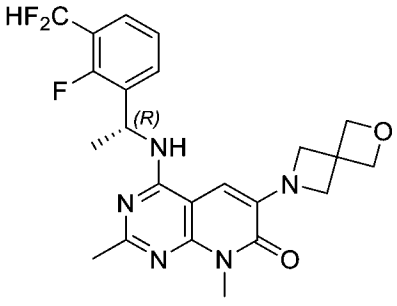
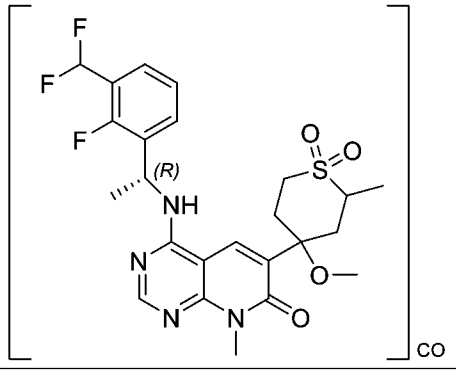
實例 1-8.		**實例 32-37.**	
實例 1-9.	 ,	**實例 32-38.**	
實例 1-10.		**實例 32-39.**	
實例 1-11.		**實例 32-40.**	
實例 1-12.		**實例 32-41.**	

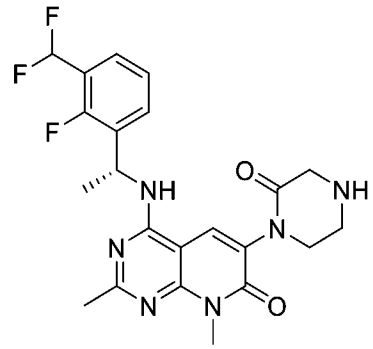
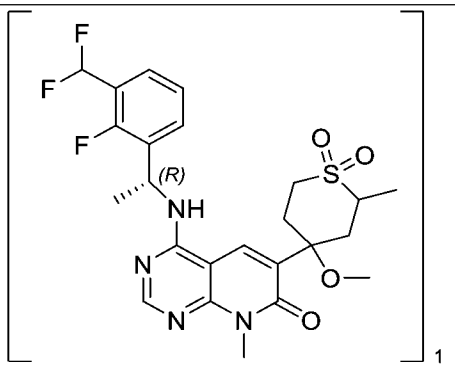
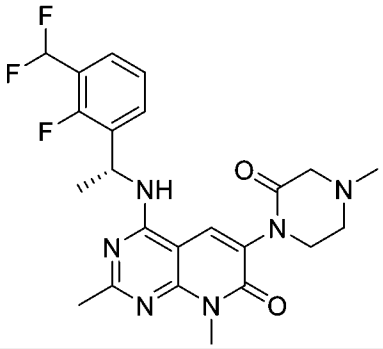
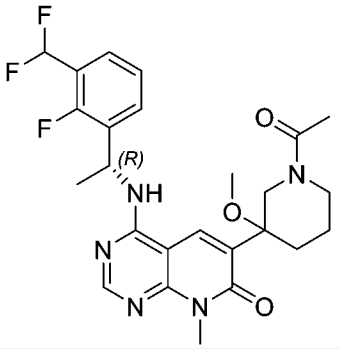
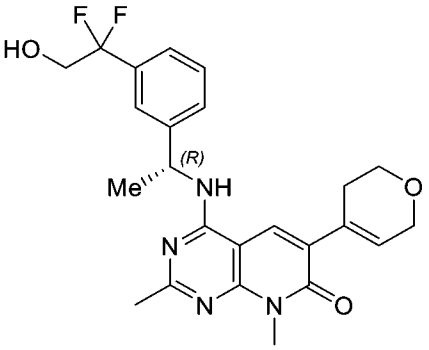
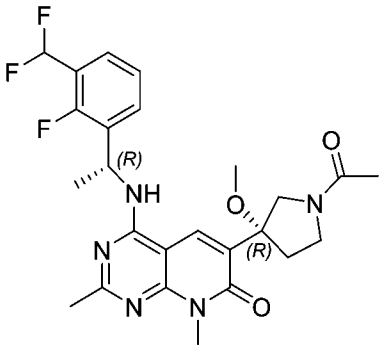
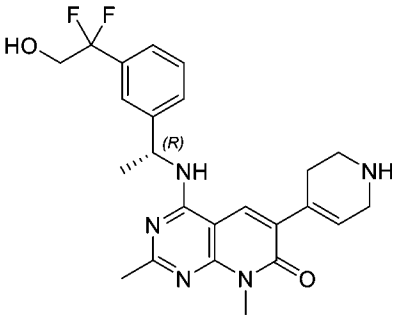
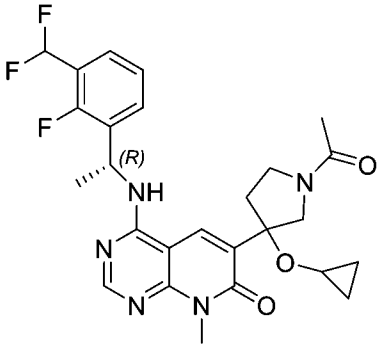
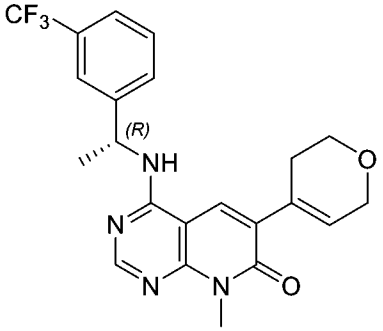
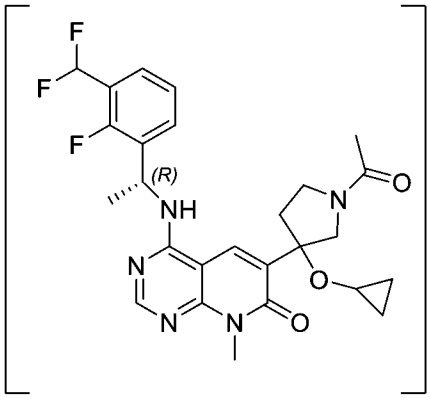
實例 1-13.	 ,	**實例 32-42.**	
實例 1-14.		**實例 32-43.**	 CO
實例 1-15.		**實例 32-44.**	
實例 1-16.		**實例 32-45.**	
實例 1-17.		**實例 32-46.**	 CO

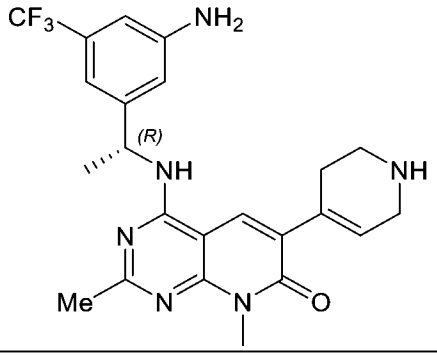
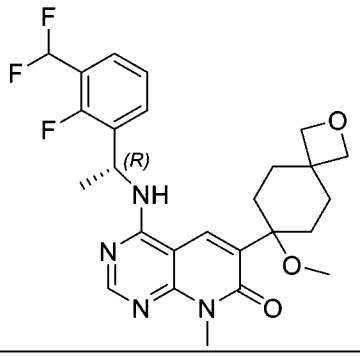
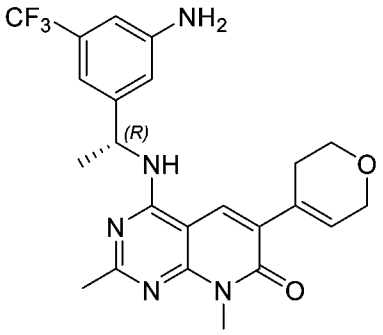
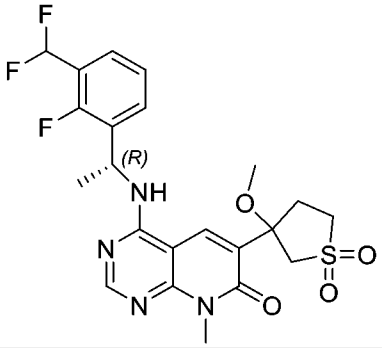
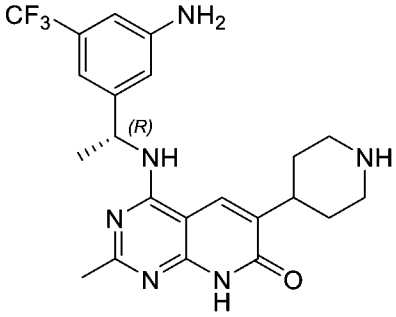
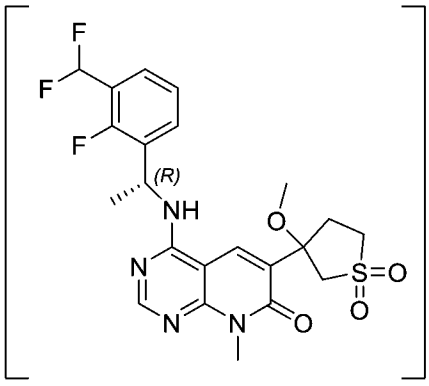
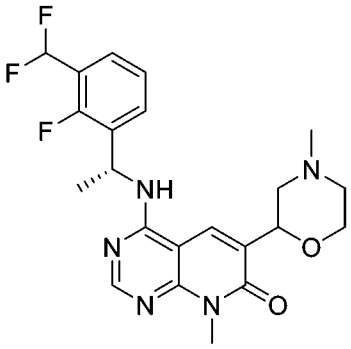
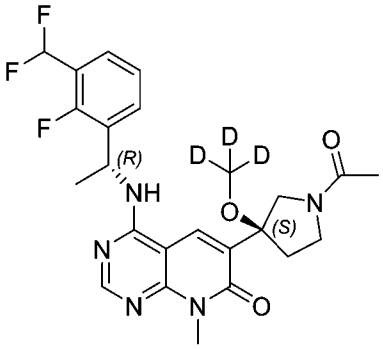
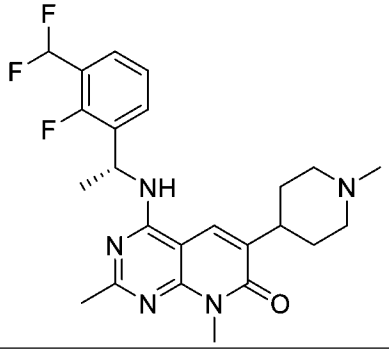
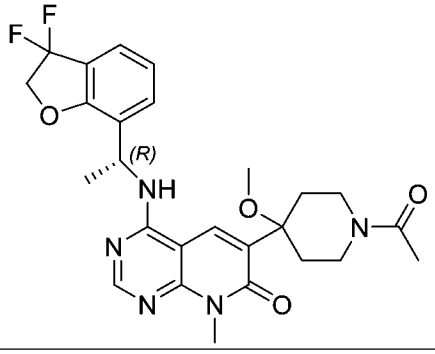
實例 1-18.		**實例 32-47.**	
實例 1-19.		**實例 32-48.**	
實例 1-20.		**實例 32-49.**	
實例 1-21.		**實例 32-50.**	
實例 1-22.		**實例 32-51.**	

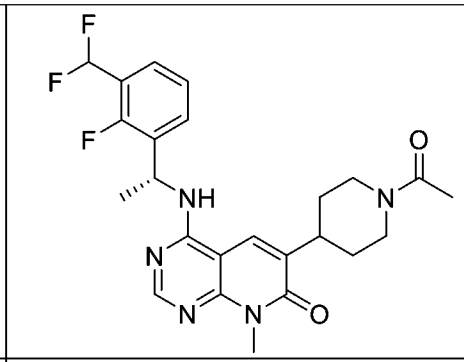
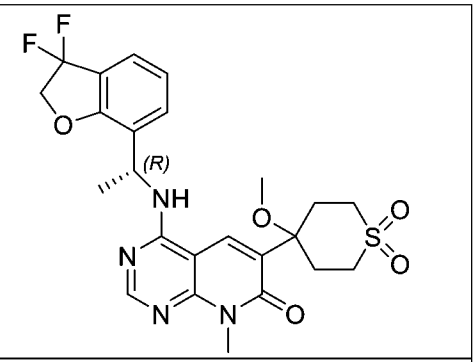
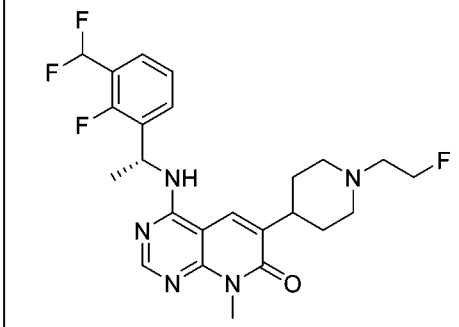
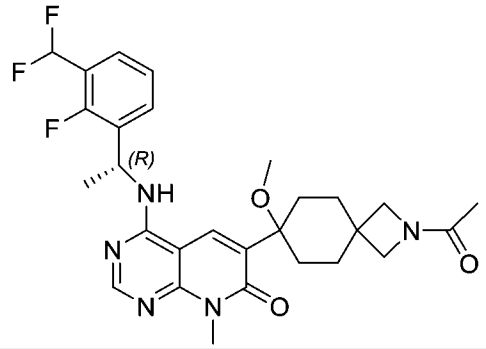
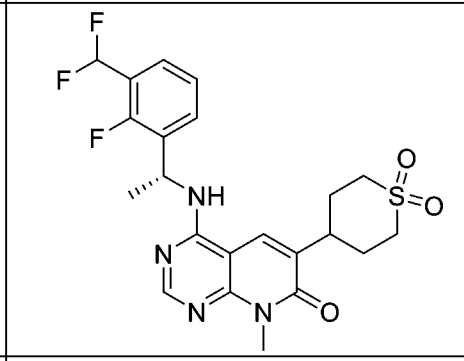
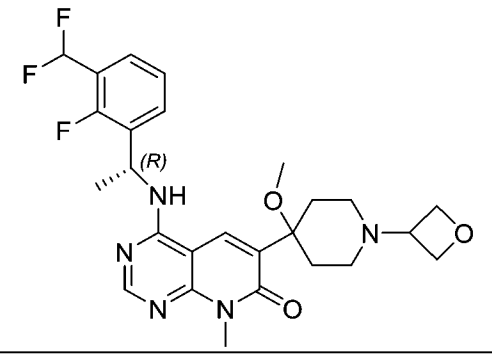
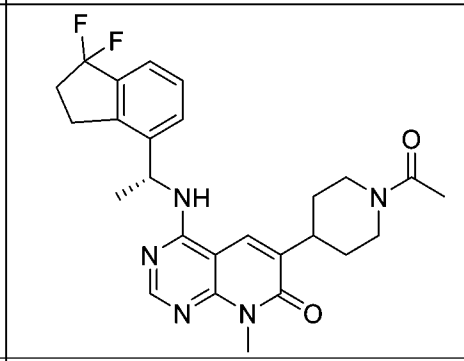
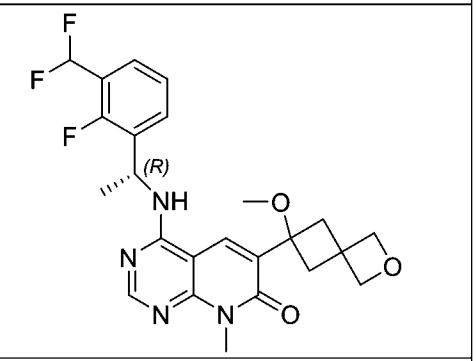
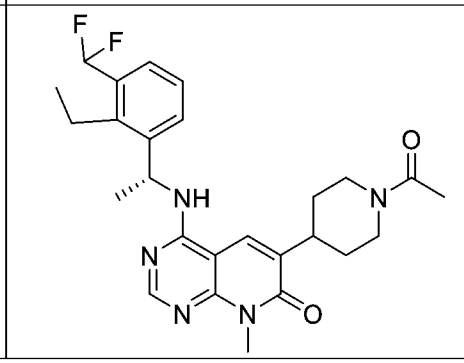
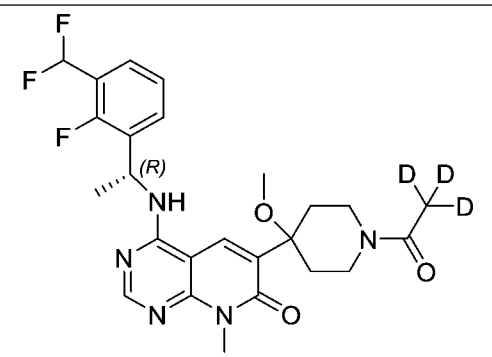
實例 1-23.		**實例 32-52.**	
實例 1-24.	 ,	**實例 32-53.**	
實例 1-25.		**實例 32-54.**	
實例 1-26.		**實例 32-55.**	
實例 1-27.		**實例 32-56.**	

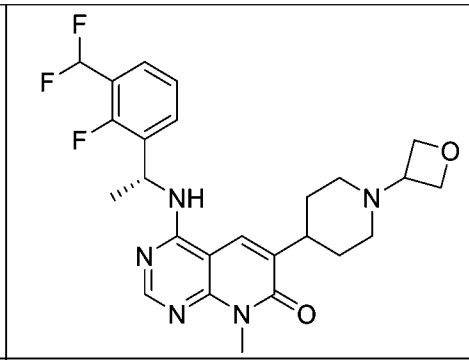
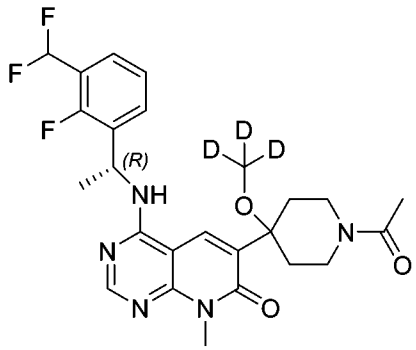
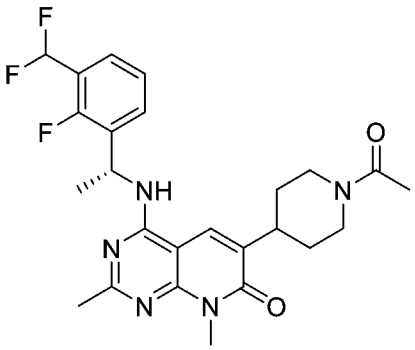
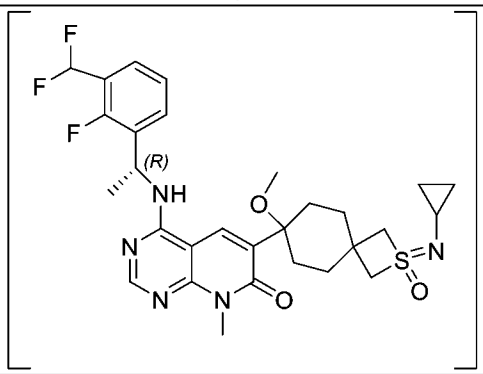
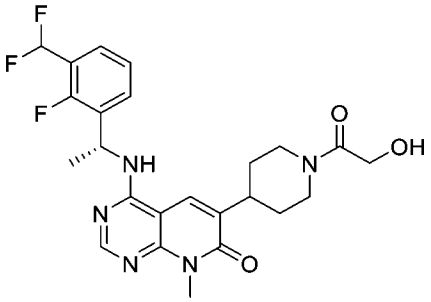
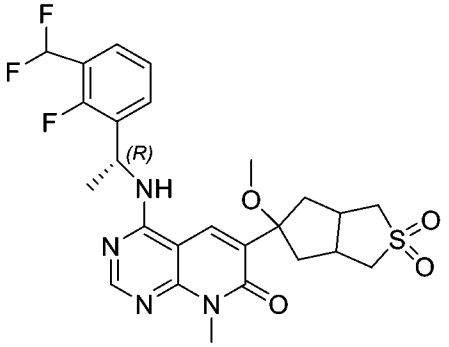
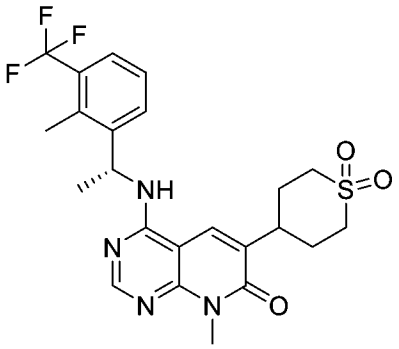
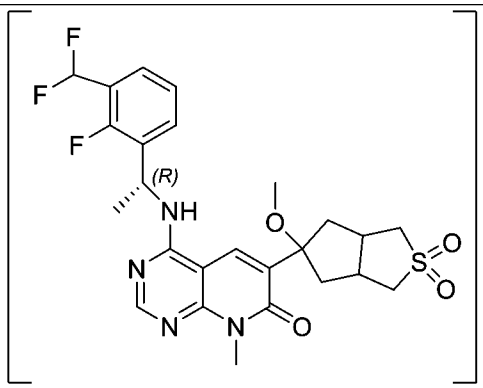
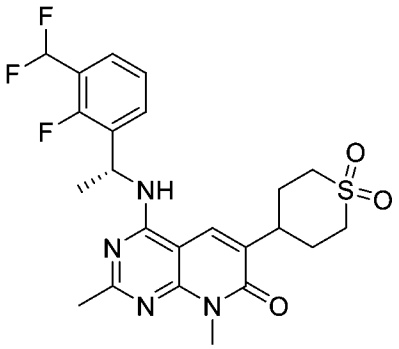
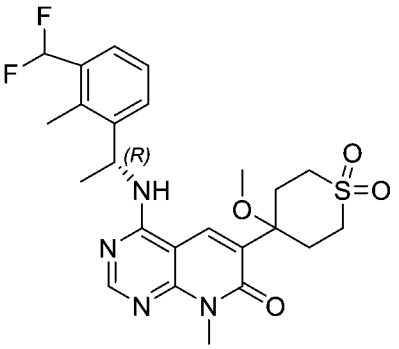
實例 1-28.		**實例 32-57.**	
實例 1-29.		**實例 32-58.**	
實例 1-30.		**實例 32-59.**	
實例 1-31.		**實例 32-60.**	
實例 1-32.		**實例 32-61.**	

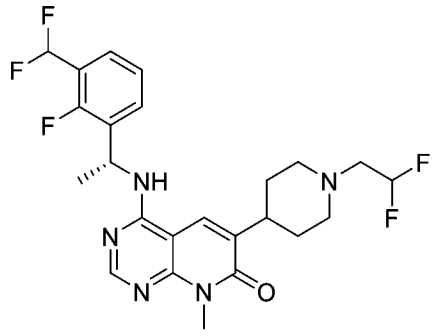
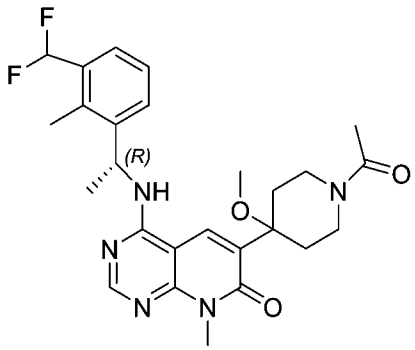
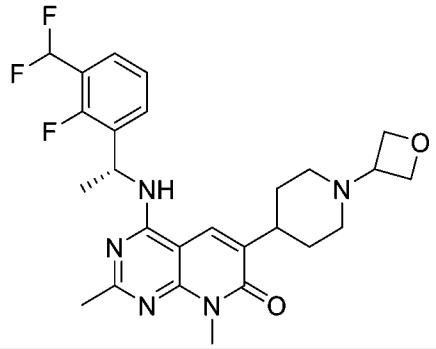
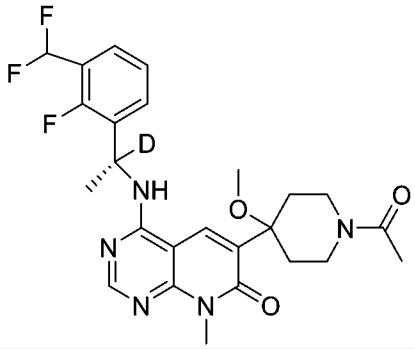
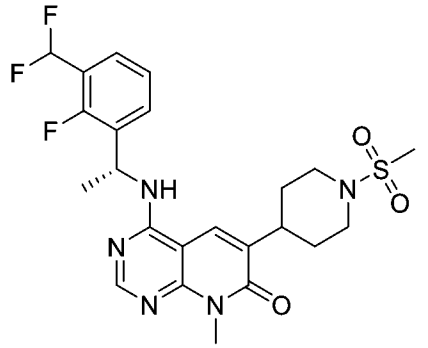
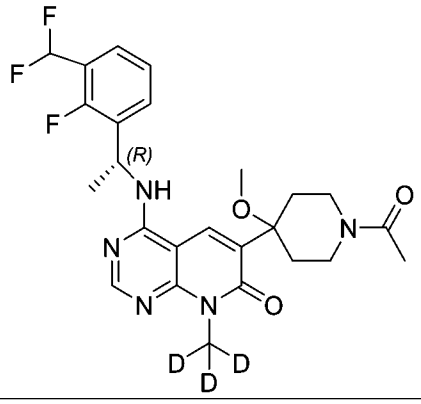
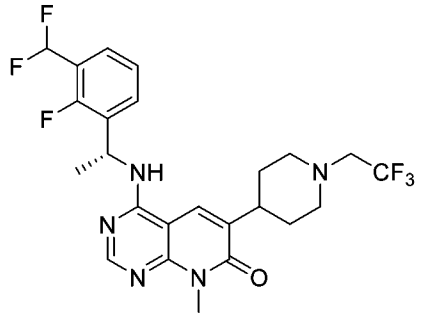
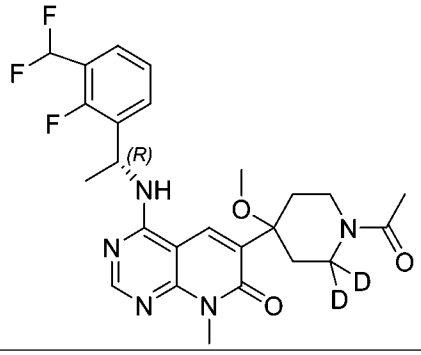
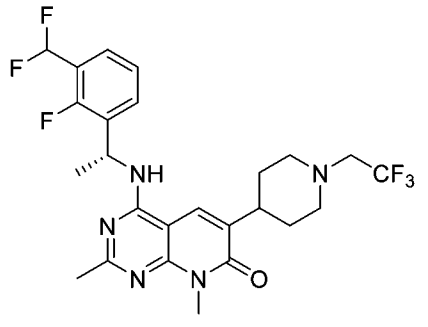
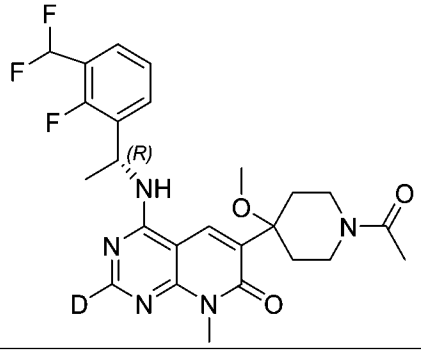
實例 1-33.		**實例 32-62.**	
實例2.		**實例 32-63.**	
實例 2-1.		**實例 32-64.**	
實例 2-2.		**實例 32-65.**	
實例 2-3.		**實例 32-66.**	

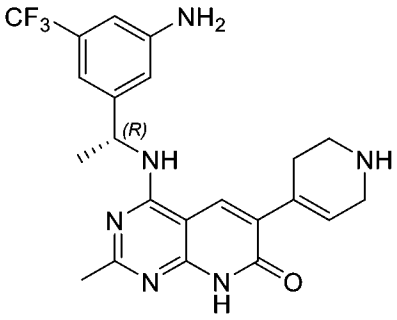
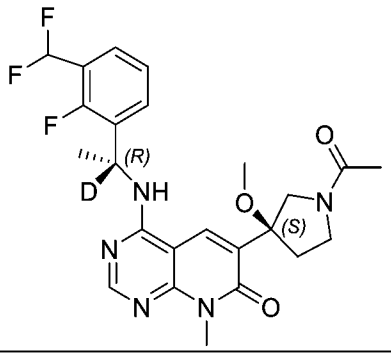
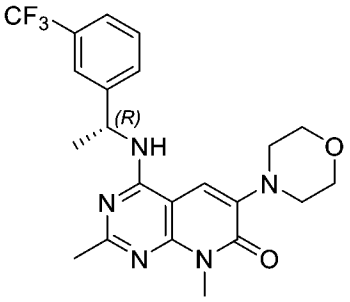
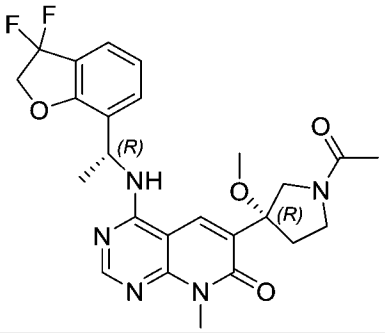
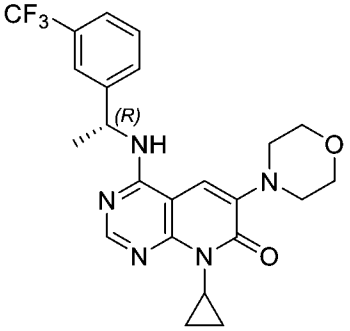
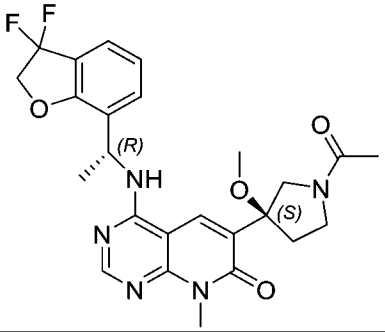
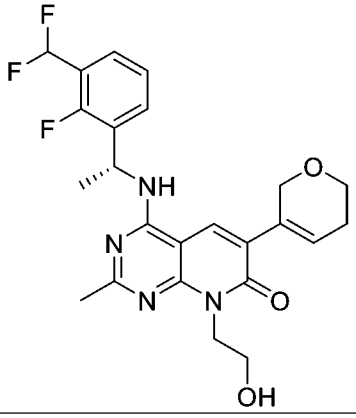
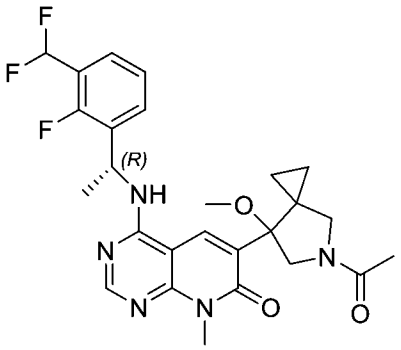
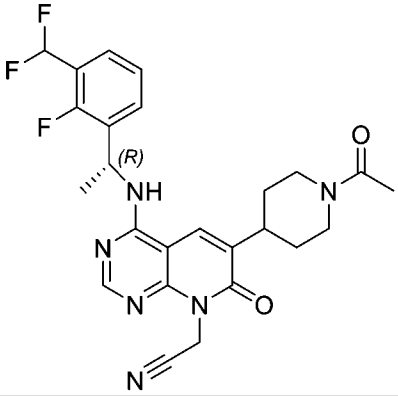
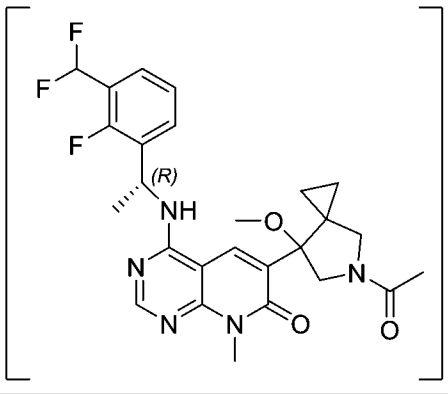
實例 2-4.		實例 32-67.	
實例 2-5.		實例 32-68.	
實例3.		實例 32-69.	
實例4.		實例 32-70.	
實例5.		實例 32-71.	

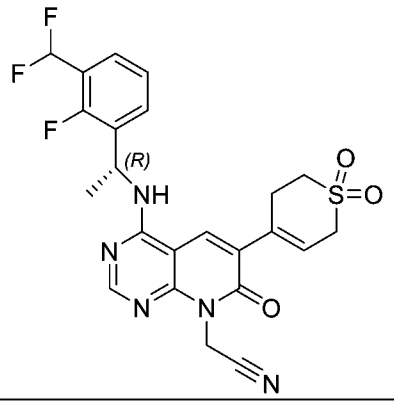
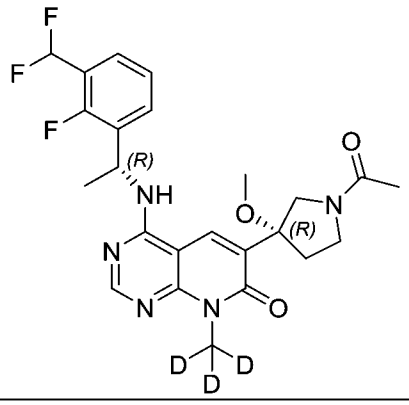
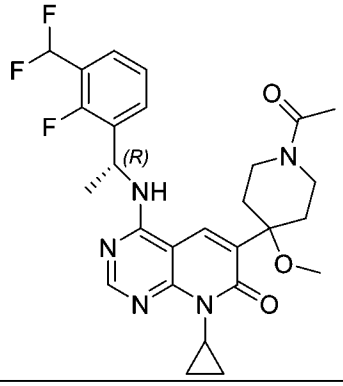
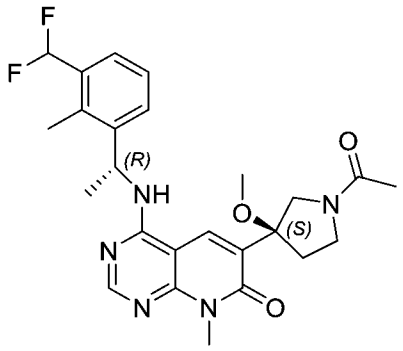
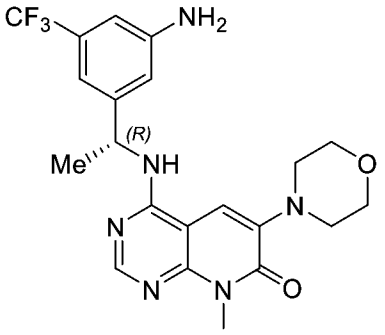
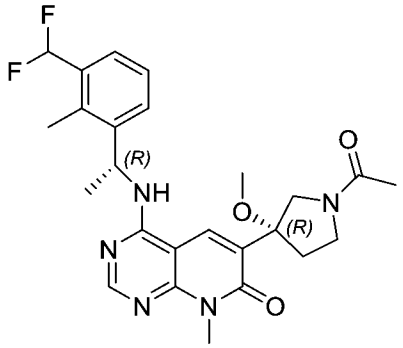
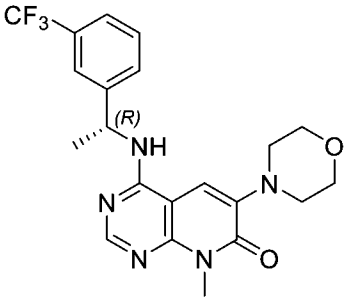
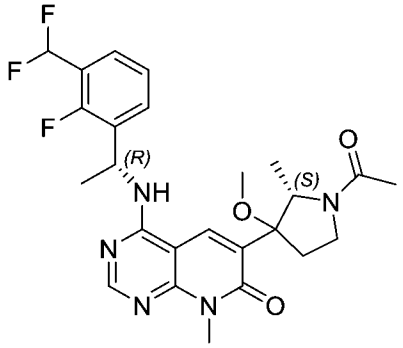
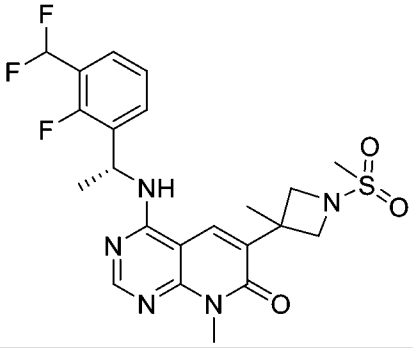
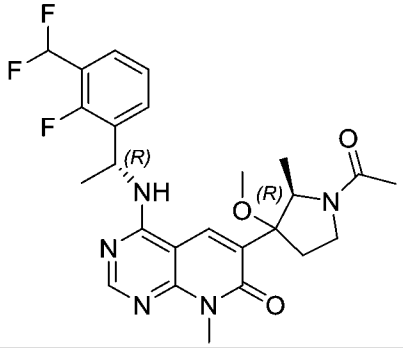
實例6.		實例32-72.	
實例7.		實例32-73.	
實例8.		實例32-74.	
實例8-1.		實例32-75.	
實例8-2.		實例32-76.	

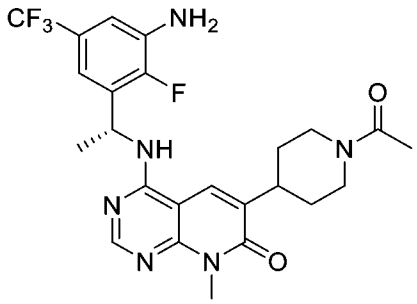
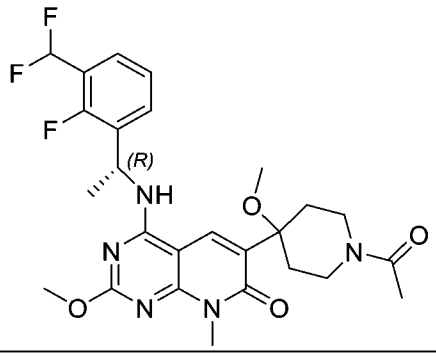
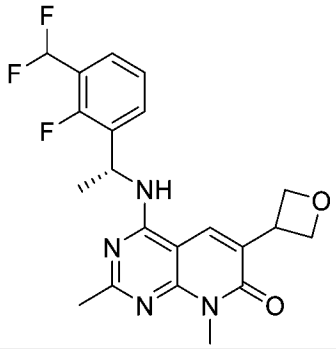
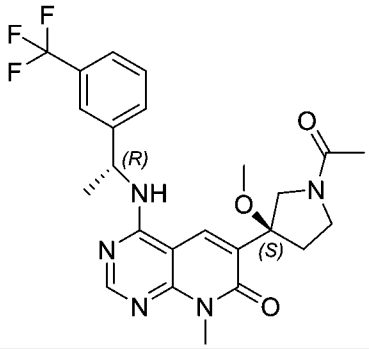
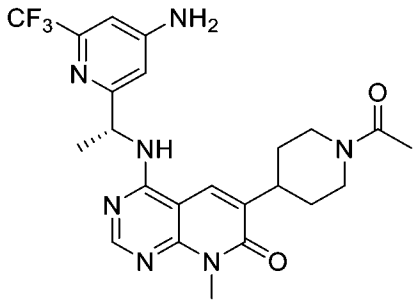
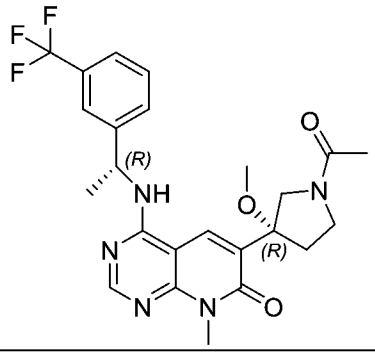
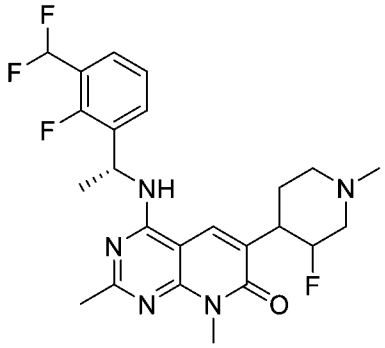
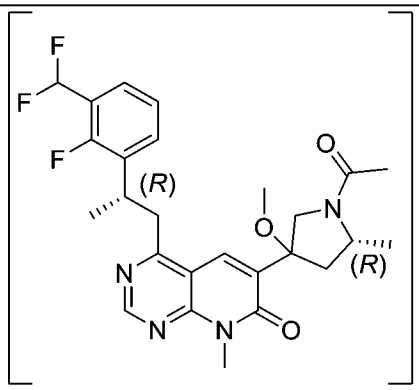
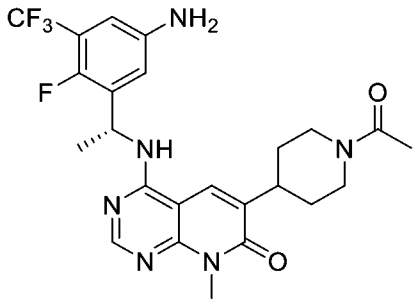
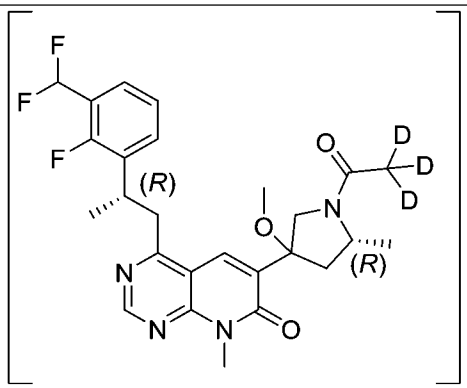
實例 8-3.		**實例 32-77.**	
實例 8-4.		**實例 32-78.**	
實例 8-5.		**實例 32-79.**	
實例 8-6.		**實例 32-80.**	
實例 8-7.		**實例 32-81.**	

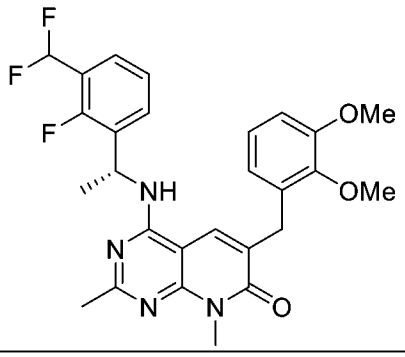
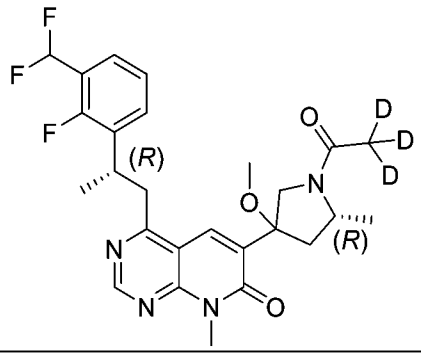
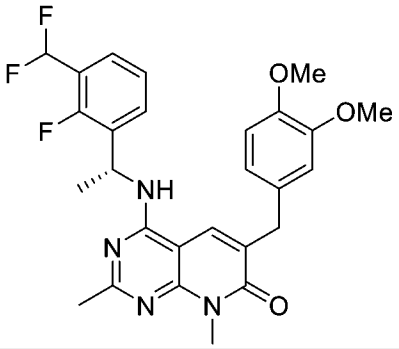
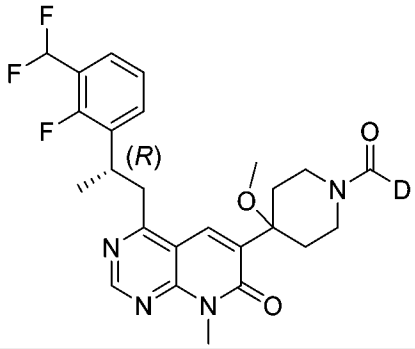
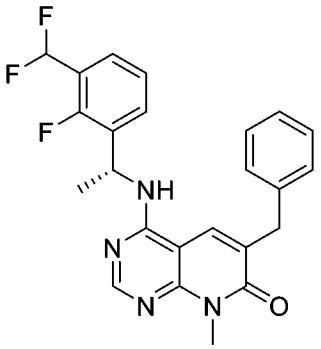
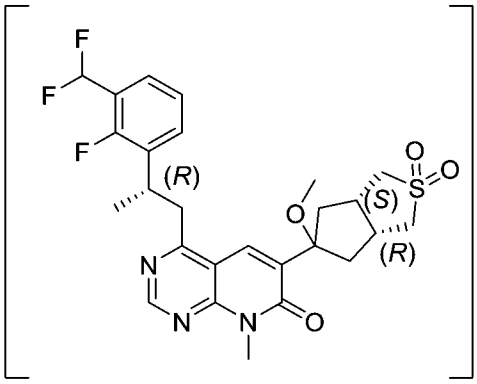
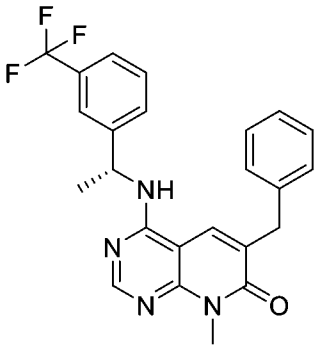
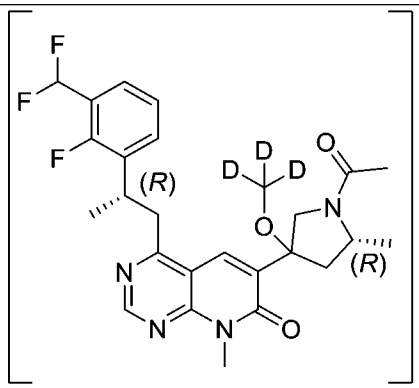
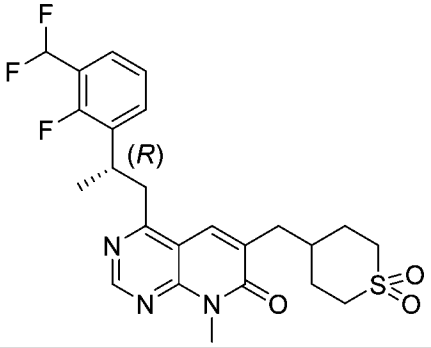
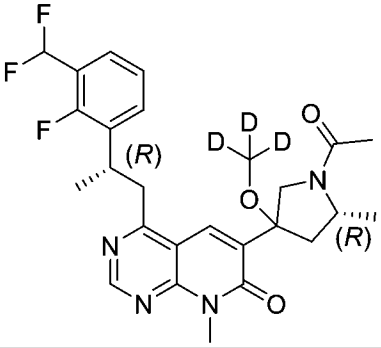
實例 8-8.		**實例 32-82.**	
實例 8-9.		**實例 32-83.**	
實例 8-10.		**實例 32-84.**	
實例 8-11.		**實例 32-85.**	
實例 8-12.		**實例 32-86.**	

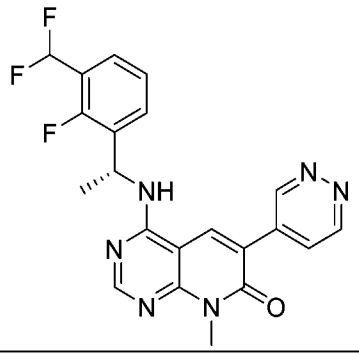
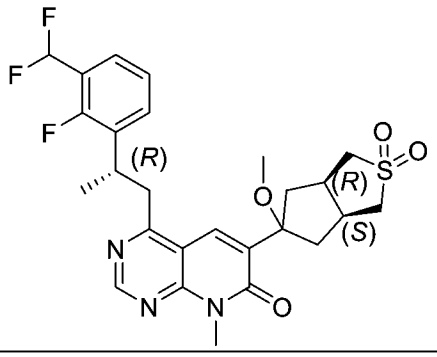
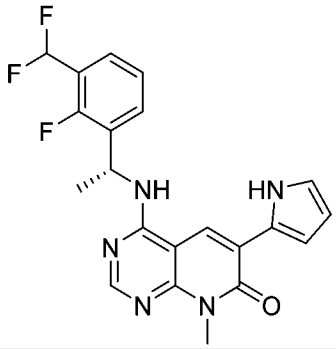
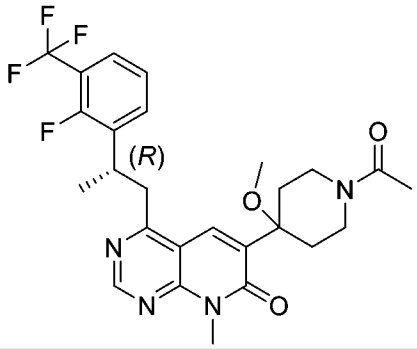
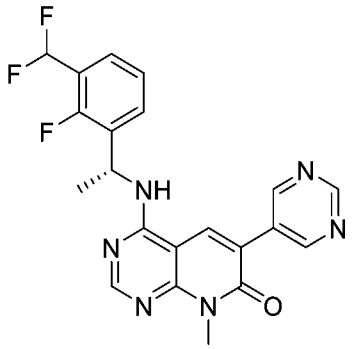
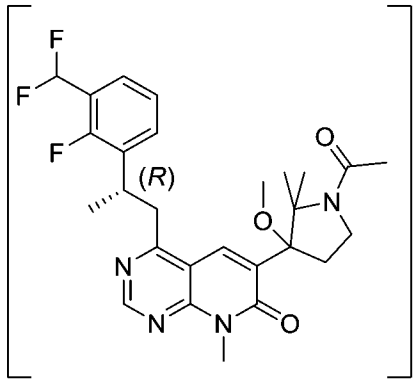
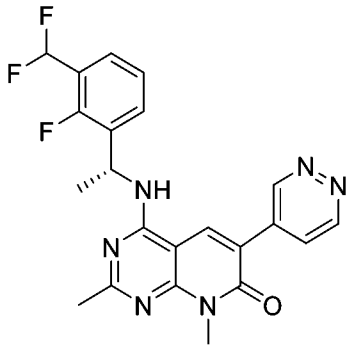
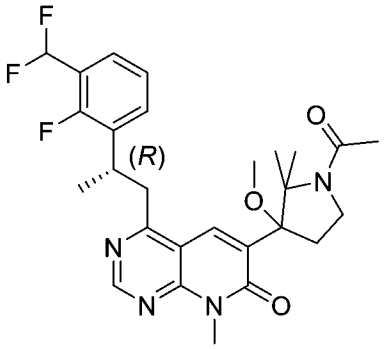
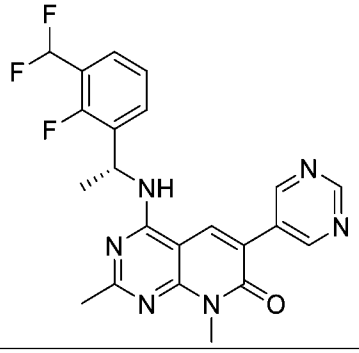
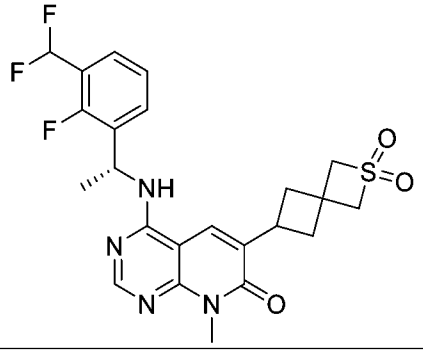
實例 8-13.		**實例 32-87.**	
實例 8-14.		**實例 32-88.**	
實例 8-15.		**實例 32-89.**	
實例 8-16.		**實例 32-90.**	
實例 8-17.		**實例 32-91.**	

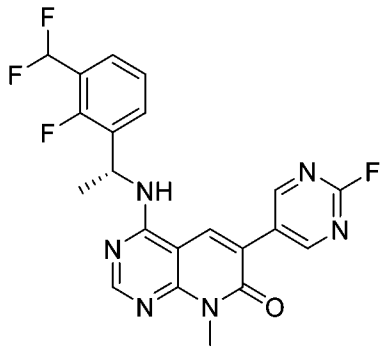
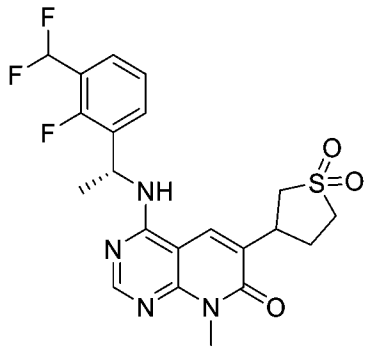
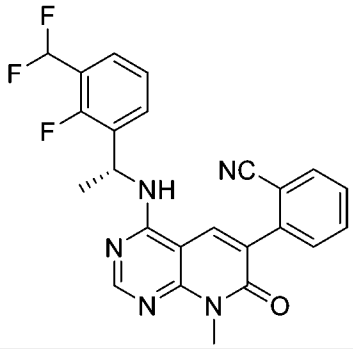
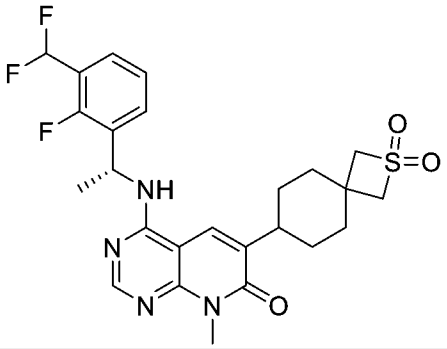
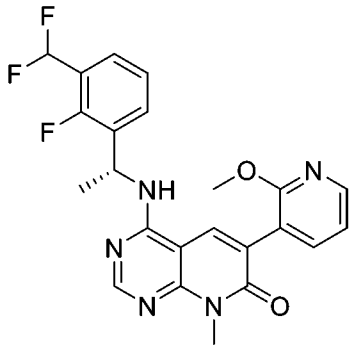
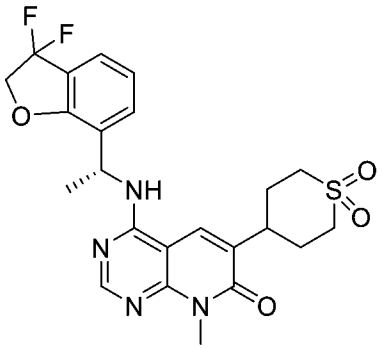
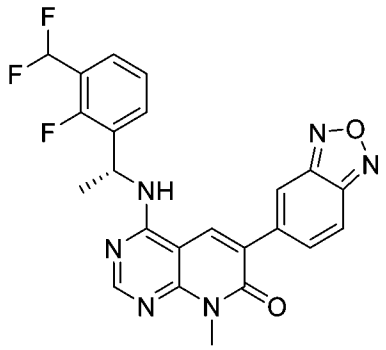
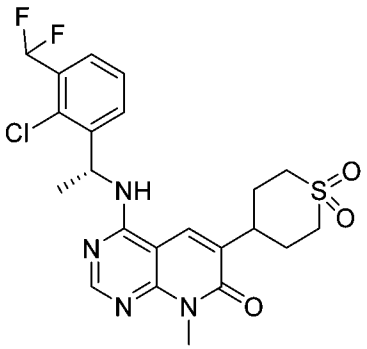
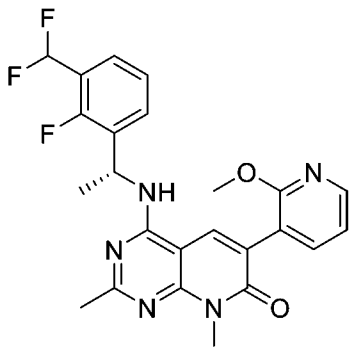
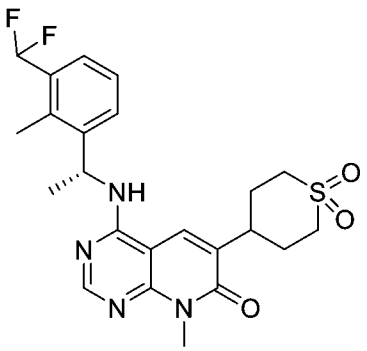
實例9.		**實例32-92.**	
實例10.		**實例32-93.**	
實例11.		**實例32-94.**	
實例11-1.		**實例32-95.**	
實例11-2.		**實例32-96.**	

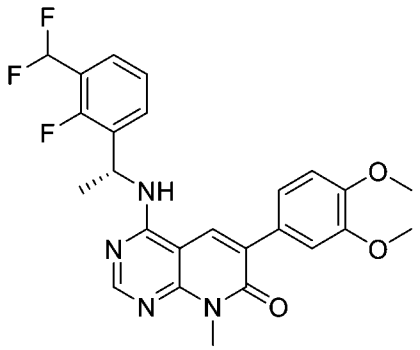
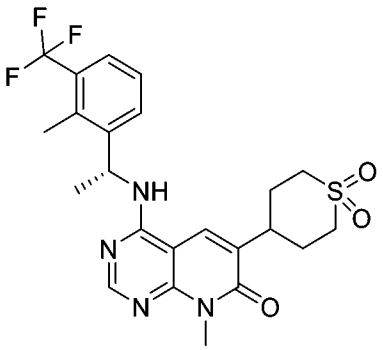
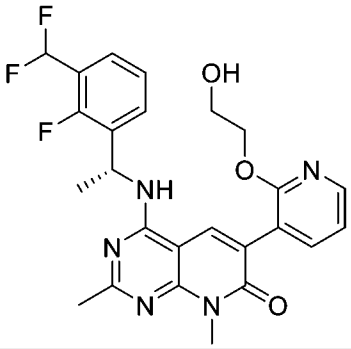
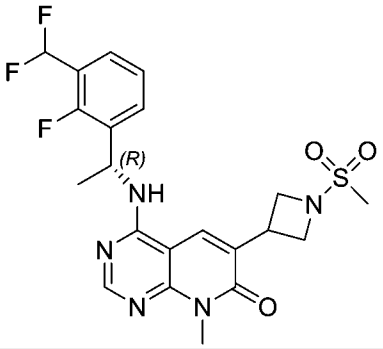
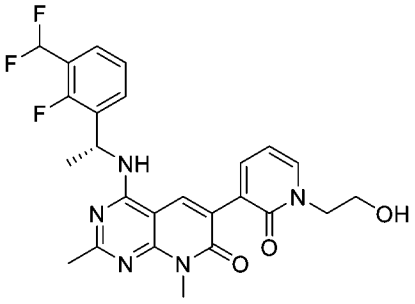
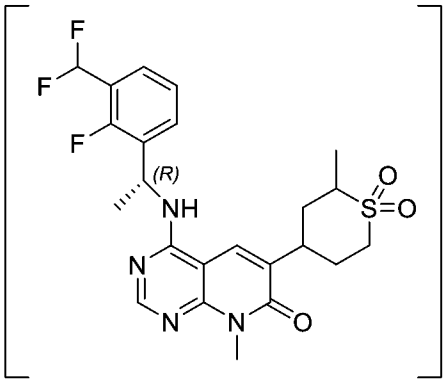
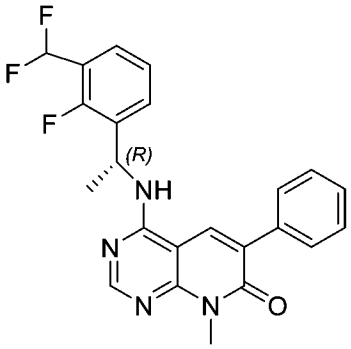
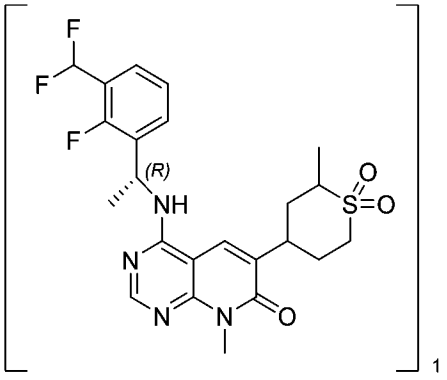
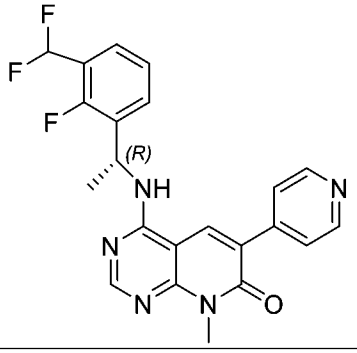
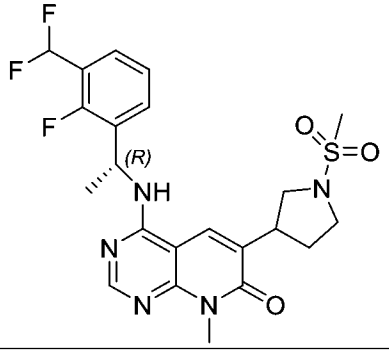
實例 11-3.		**實例 32-97.**	
實例 11-4.		**實例 32-98.**	
實例 12.		**實例 32-99.**	
實例 13.		**實例 32-100.**	
實例 14.		**實例 32-101.**	

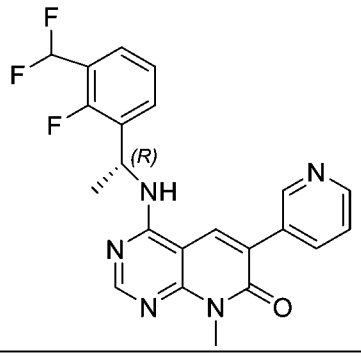
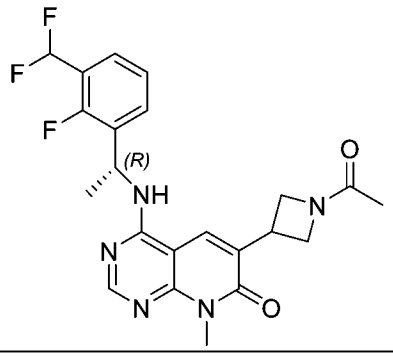
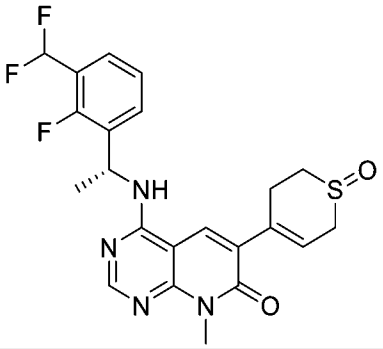
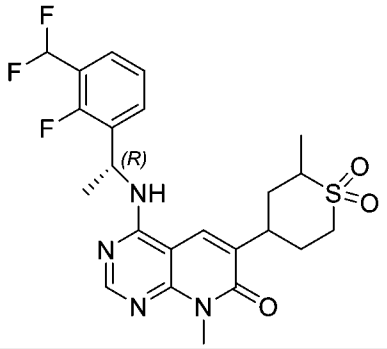
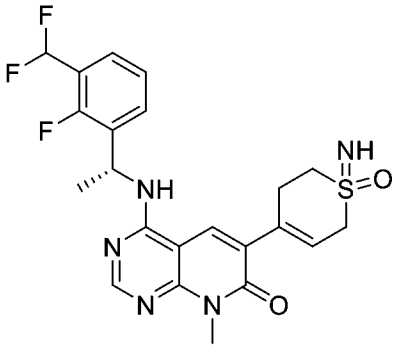
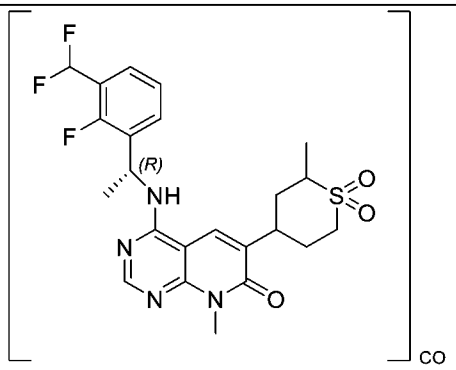
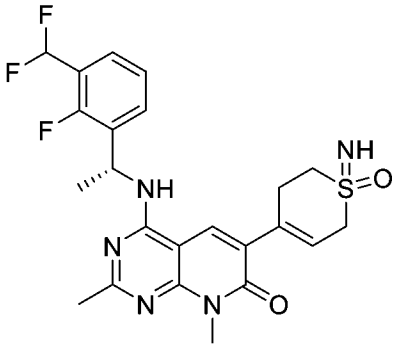
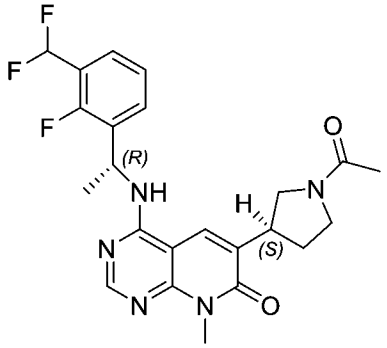
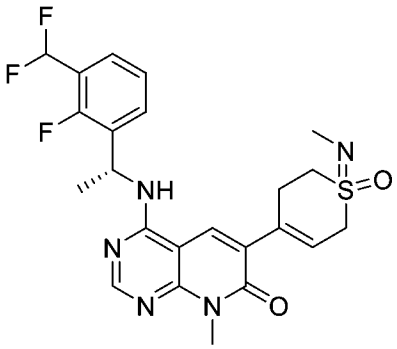
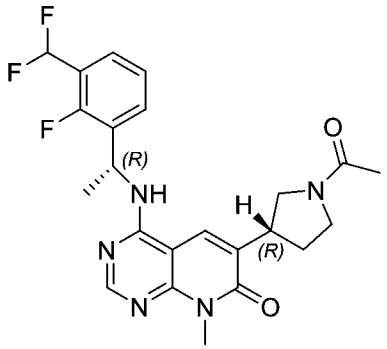
實例 15.		**實例 32-102.**	
實例 16.		**實例 32-103.**	
實例 17.		**實例 32-104.**	
實例 18.		**實例 32-105.**	
實例 19.		**實例 32-106.**	

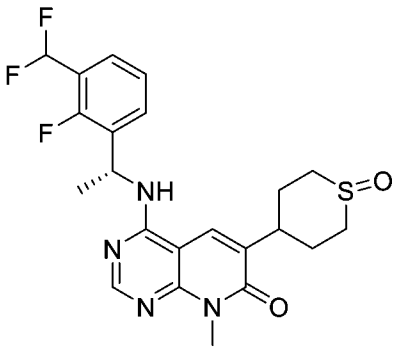
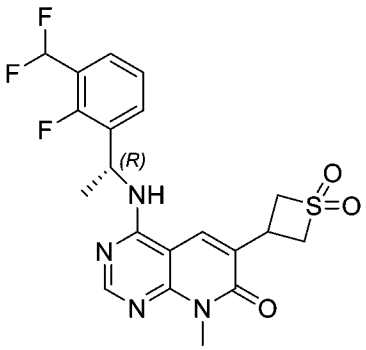
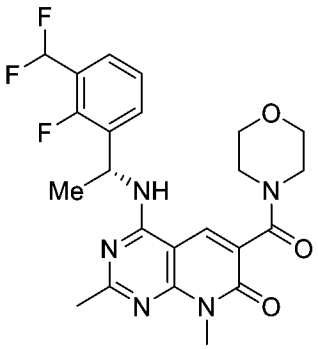
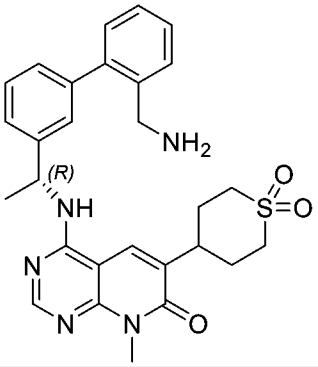
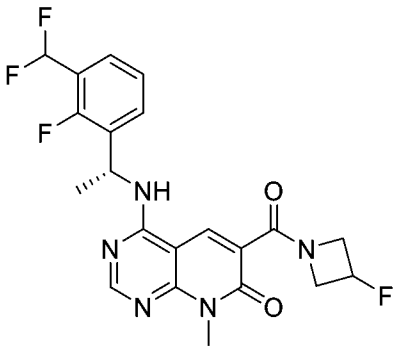
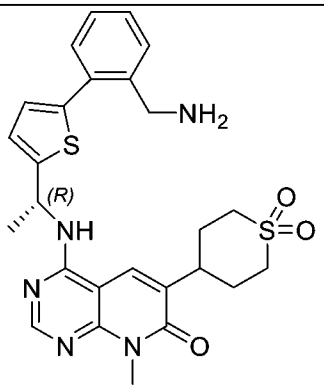
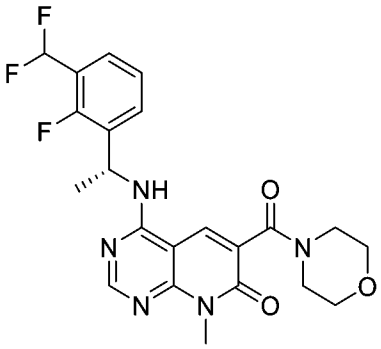
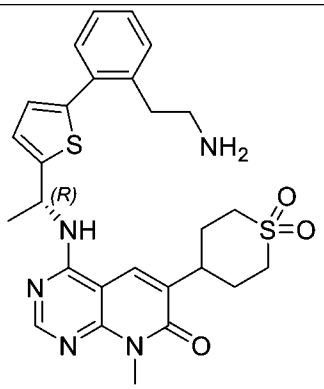
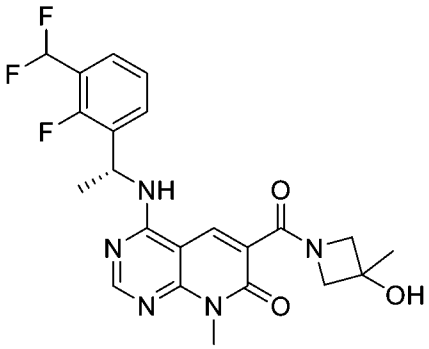
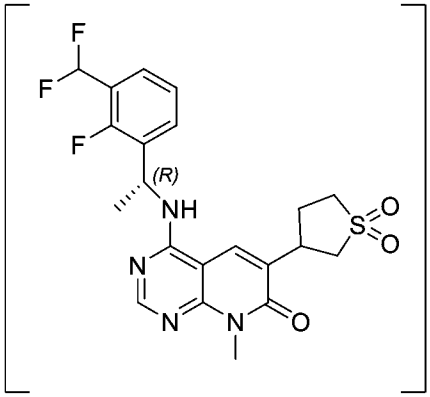
實例 20.		**實例 32-107.**	
實例 20-1.		**實例 32-108.**	
實例 20-2.		**實例 32-109.**	
實例 20-3.		**實例 32-110.**	
實例 20-4.		**實例 32-111.**	

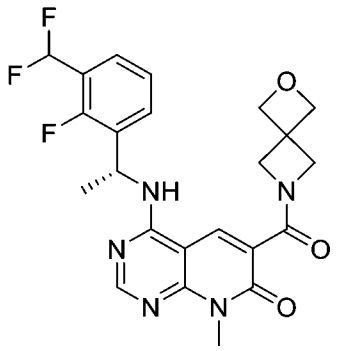
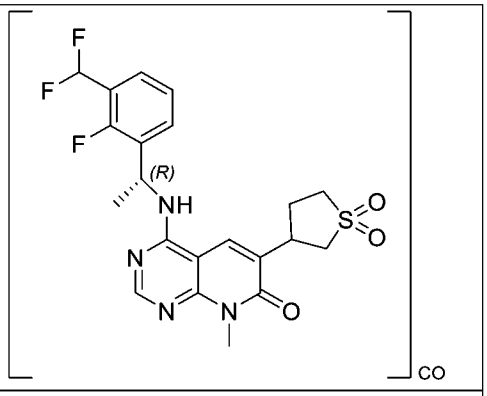
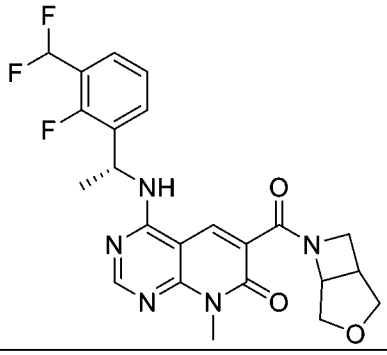
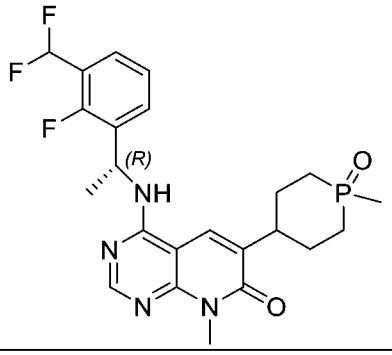
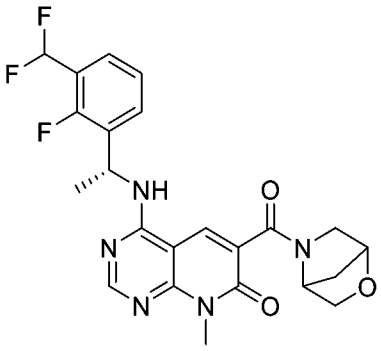
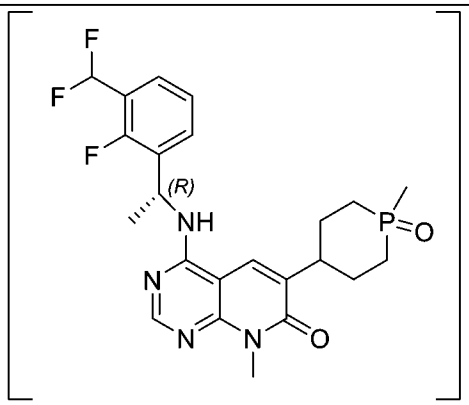
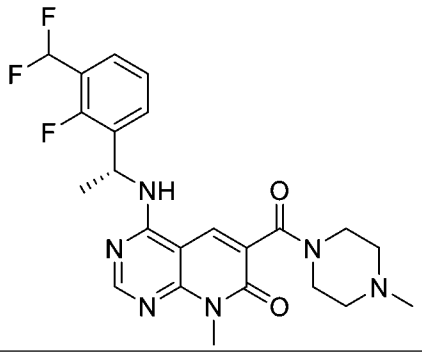
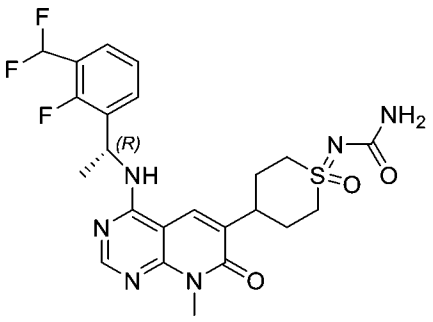
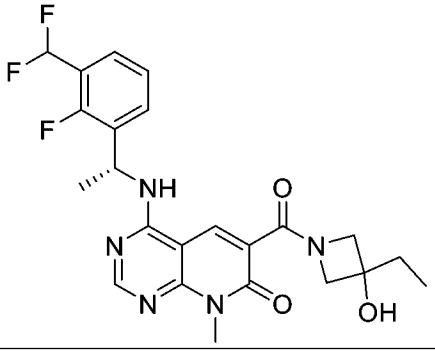
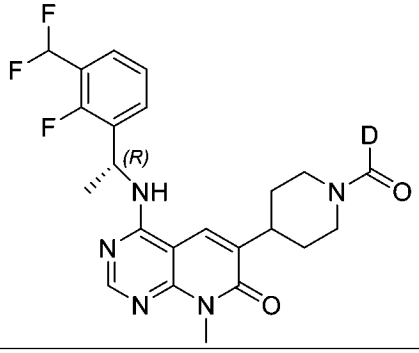
實例 21.		**實例 32-112.**	
實例 21-1.		**實例 32-113.**	
實例 21-2.		**實例 32-114.**	
實例 21-3.		**實例 32-115.**	
實例 21-4.		**實例33.**	

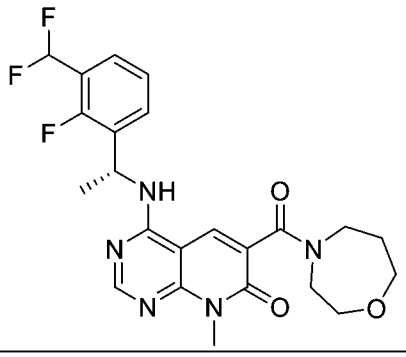
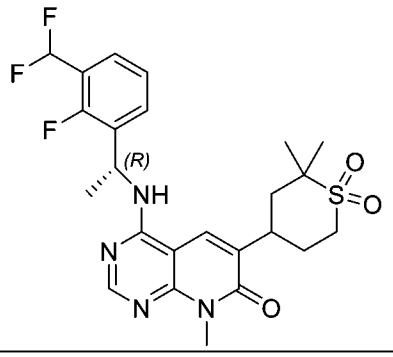
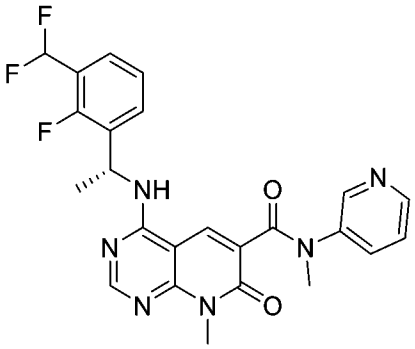
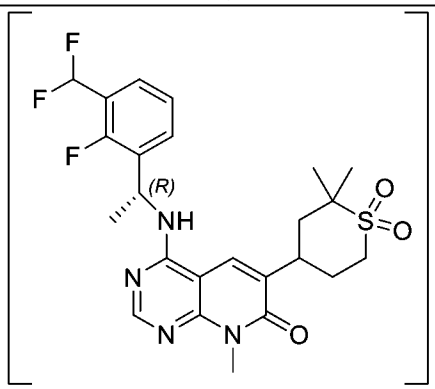
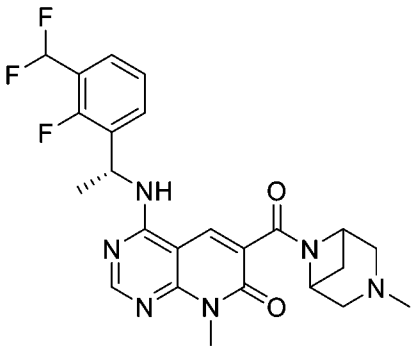
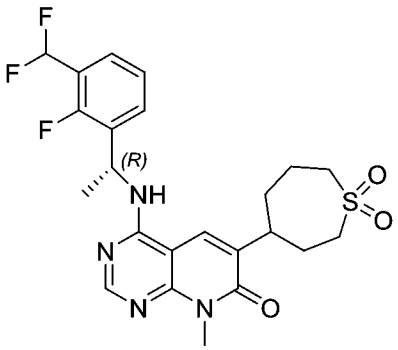
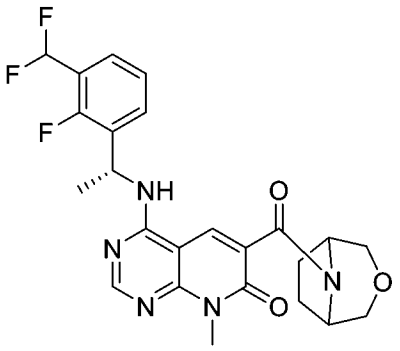
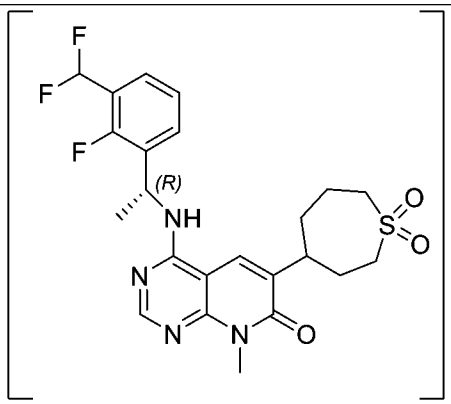
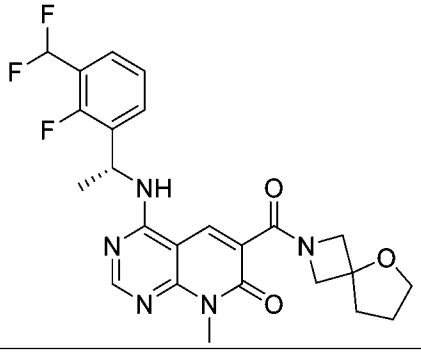
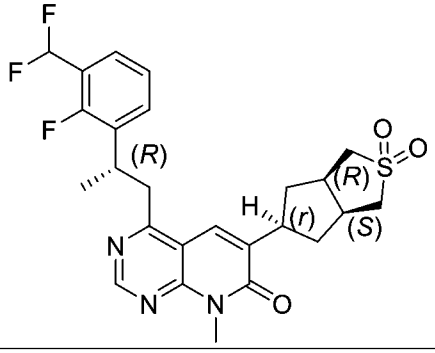
實例 21-5.		**實例 33-1.**	
實例 21-6.		**實例 33-2.**	
實例 21-7.		**實例 33-3.**	
實例 21-8.		**實例 33-4.**	
實例 21-9.		**實例 33-5.**	

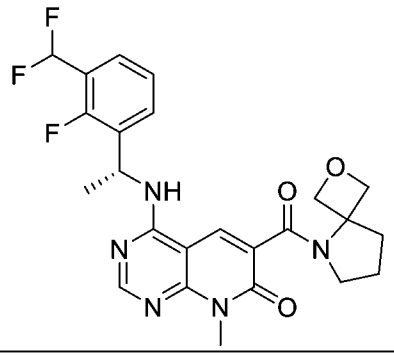
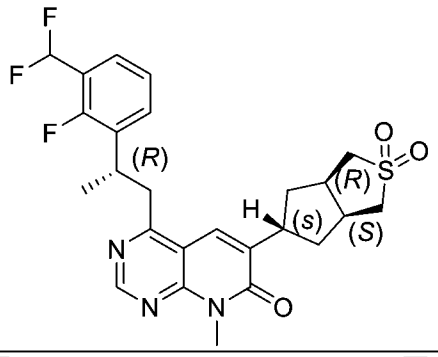
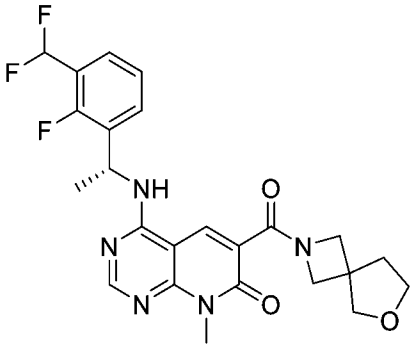
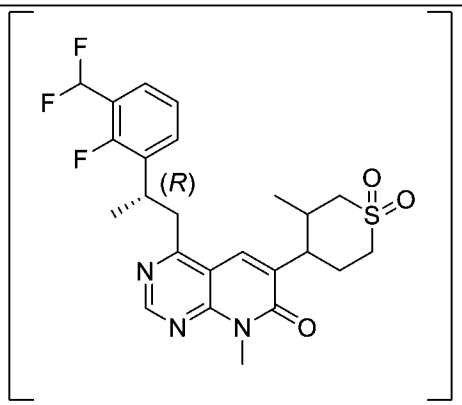
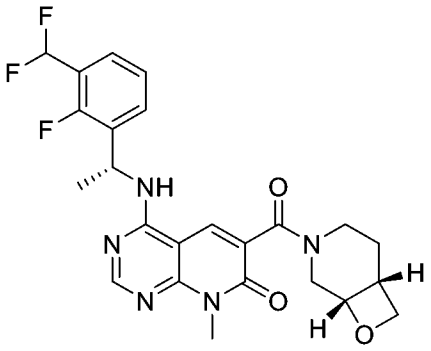
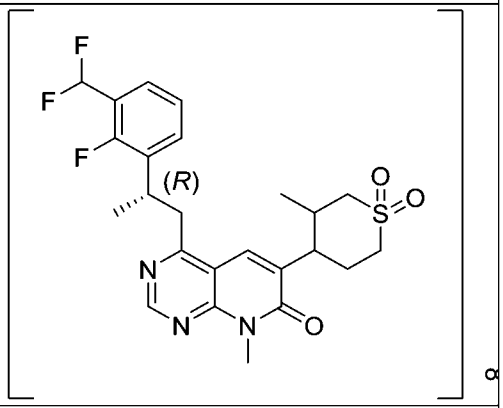
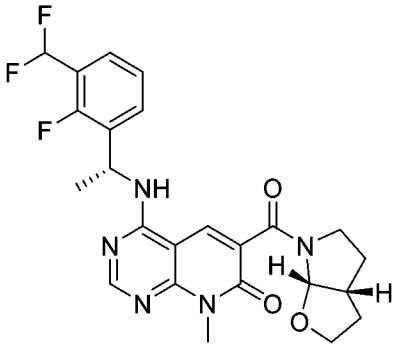
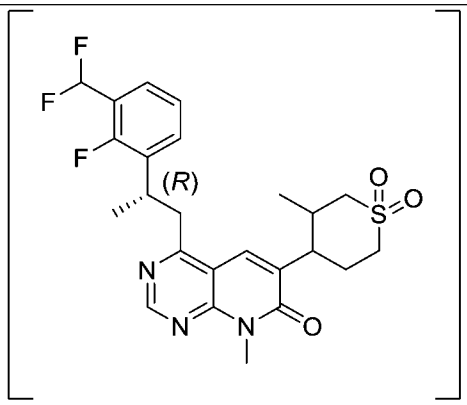
實例 21-10.		**實例 33-6.**	
實例 21-11.		**實例 33-7.**	
實例 21-12.		**實例 33-8.**	
實例 21-13.		**實例 33-9.**	
實例 21-14.		**實例 33-10.**	

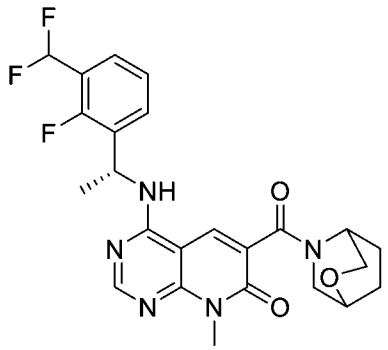
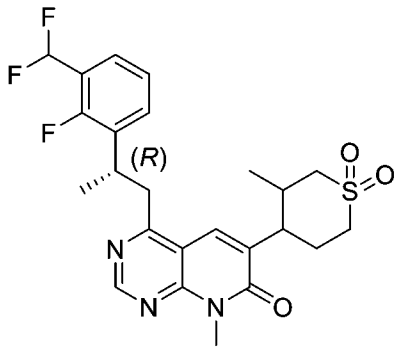
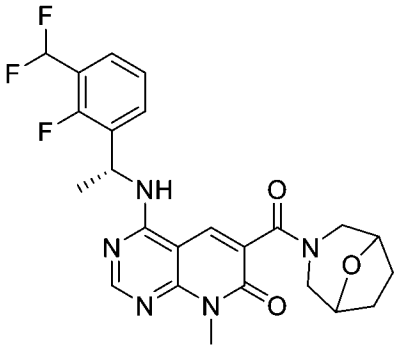
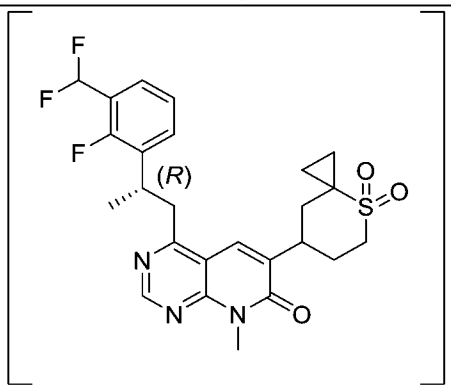
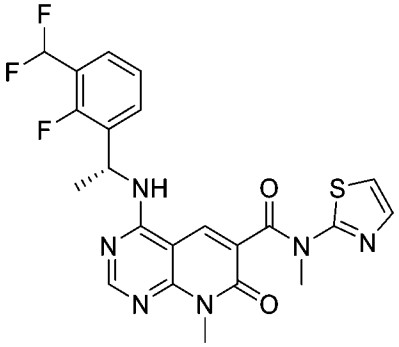
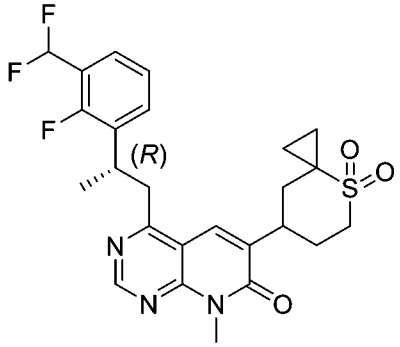
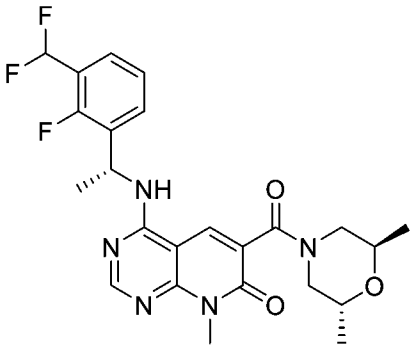
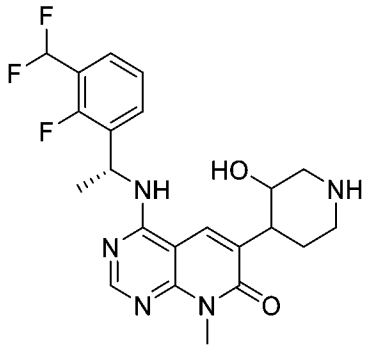
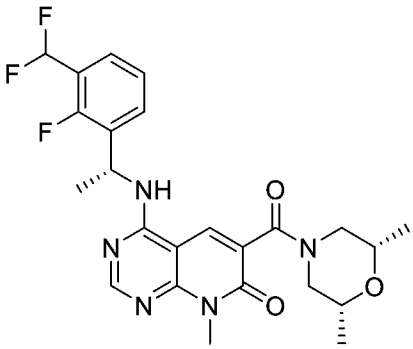
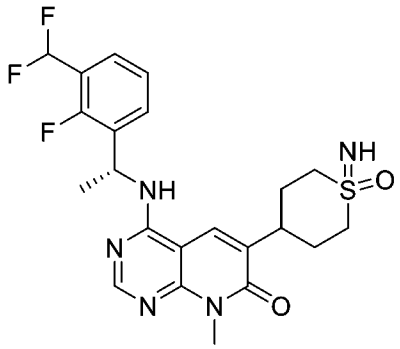
實例 21-15.		**實例 33-11.**	
實例 22.		**實例 33-12.**	
實例 23.		**實例 33-13.**	
實例 23-1.		**實例 33-14.**	
實例 24.		**實例 33-15.**	

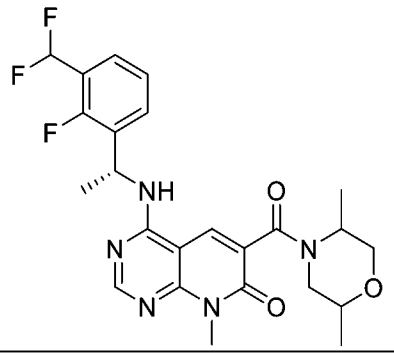
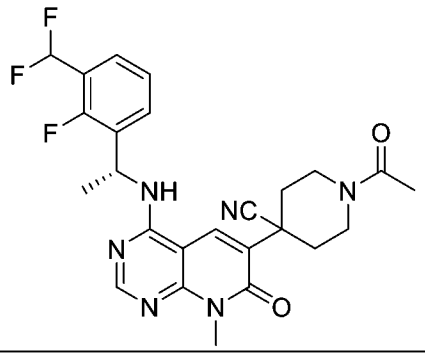
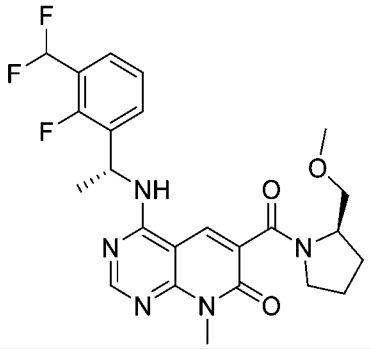
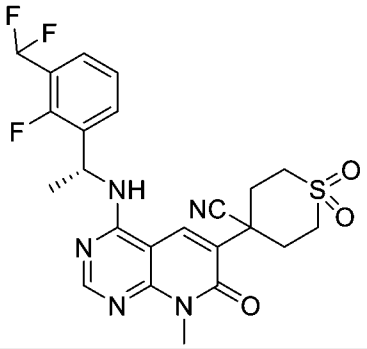
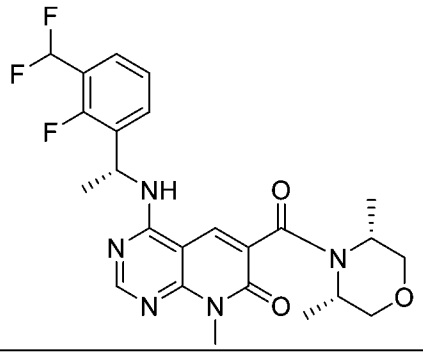
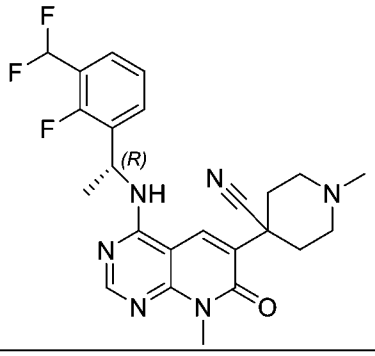
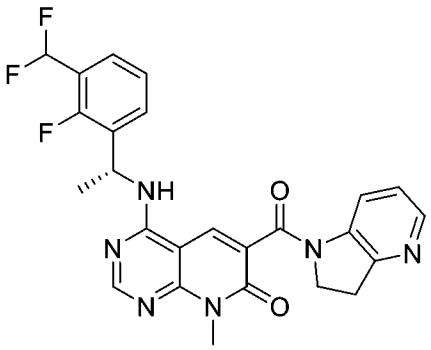
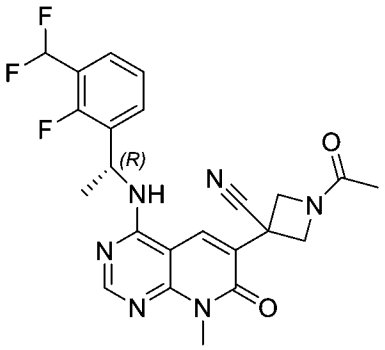
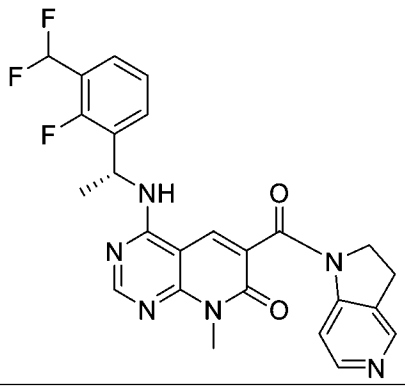
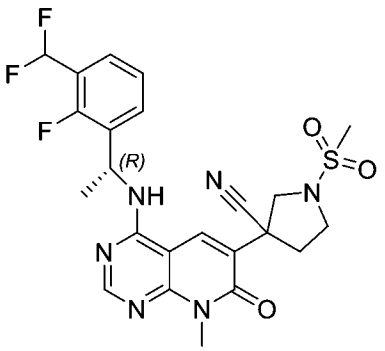
實例 25.		實例 33-16.	
實例 26.		實例 33-17.	
實例 26-1.		實例 33-18.	
實例 26-2.		實例 33-19.	
實例 26-3.		實例 33-20.	

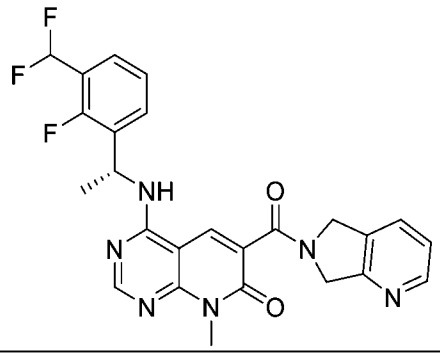
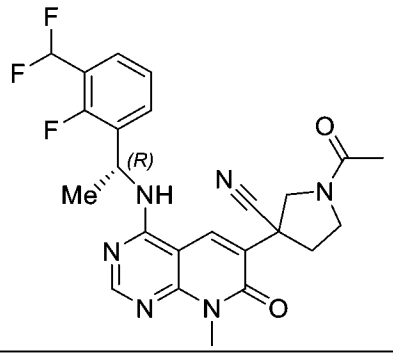
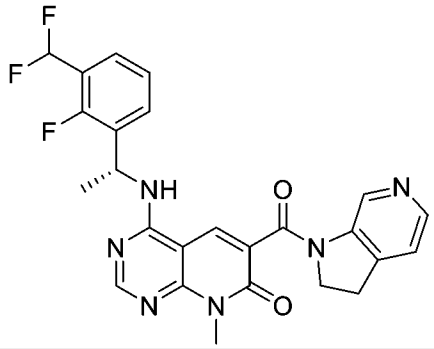
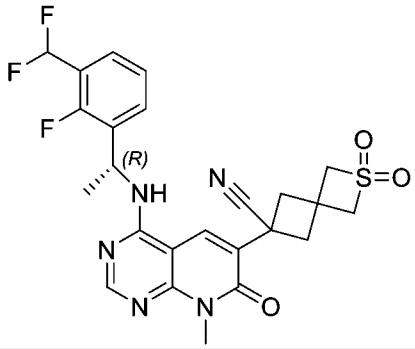
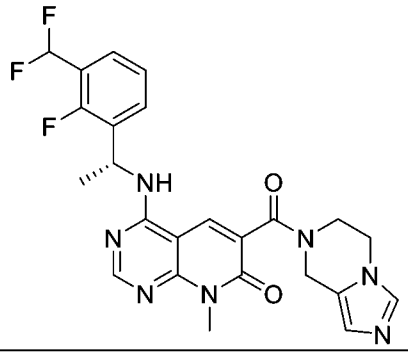
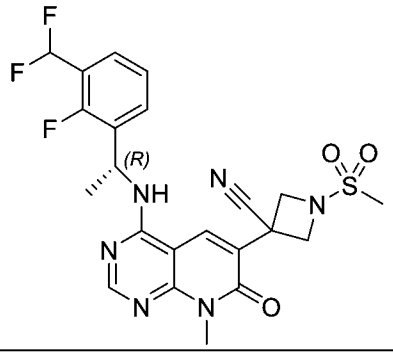
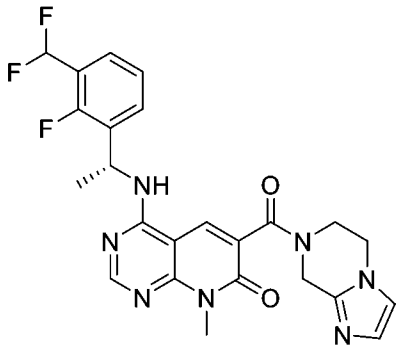
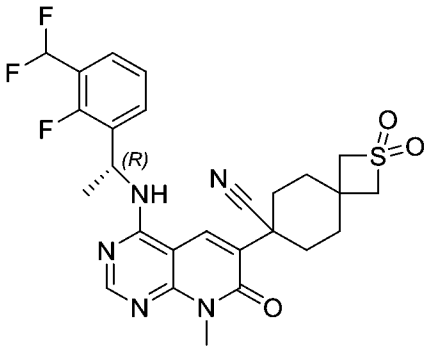
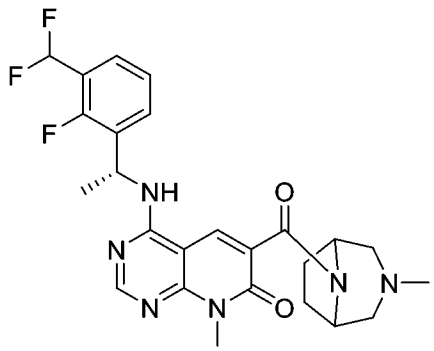
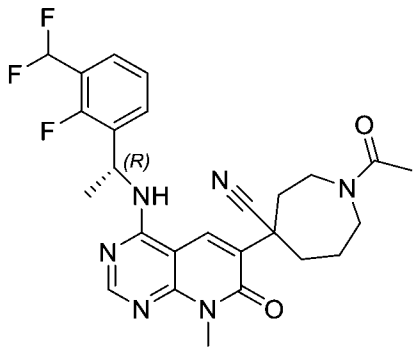
實例 26-4.		**實例 33-21.**	
實例 26-5.		**實例 33-22.**	
實例 26-6.		**實例 33-23.**	
實例 26-7.		**實例 33-24.**	
實例 26-8.		**實例 33-25.**	

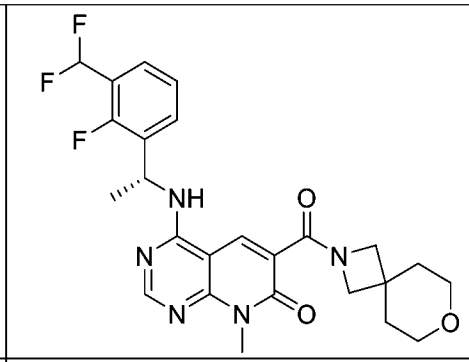
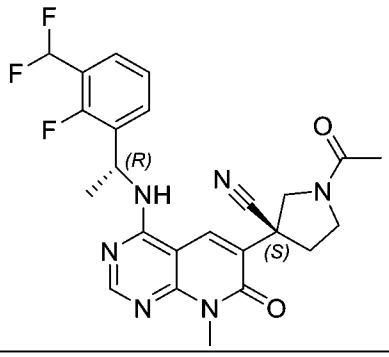
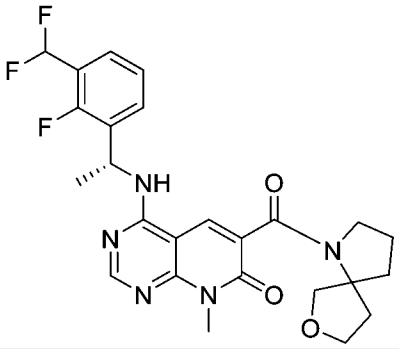
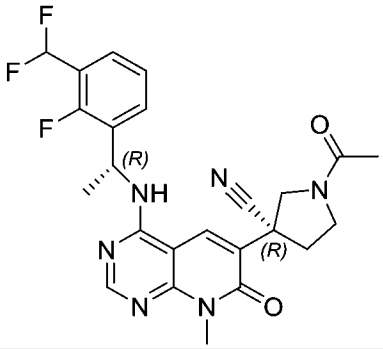
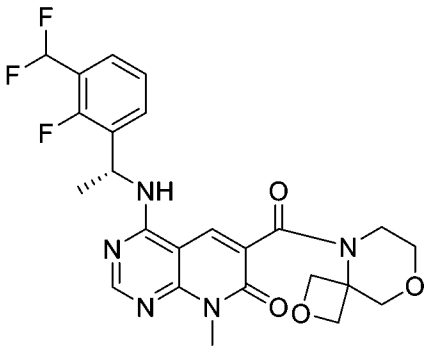
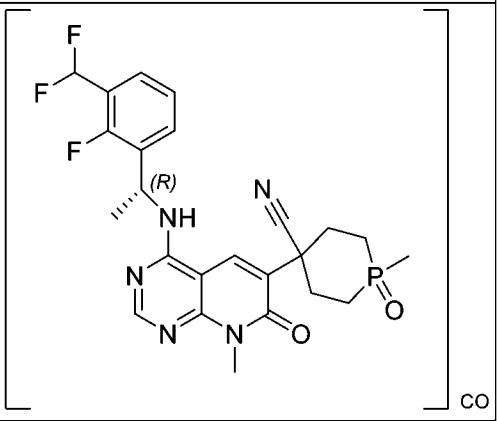
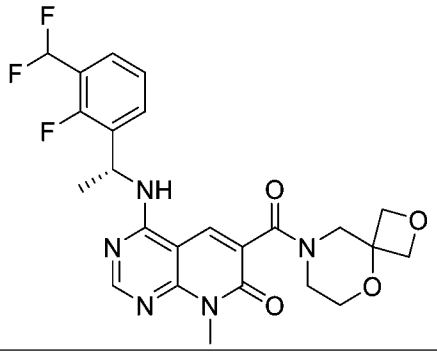
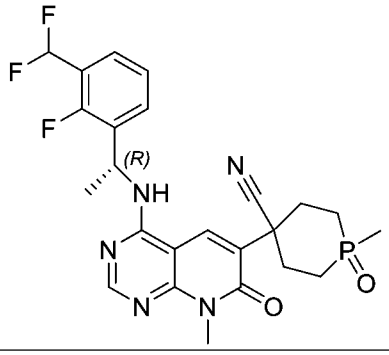
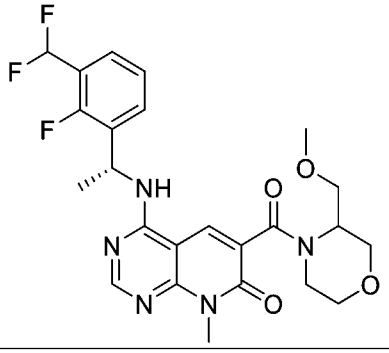
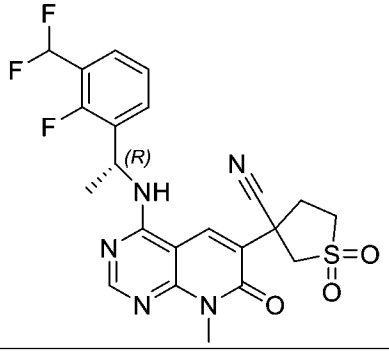
實例 26-9.		**實例 33-26.**	
實例 26-10.		**實例 33-27.**	
實例 26-11.		**實例 33-28.**	
實例 26-12.		**實例 33-29.**	
實例 26-13.		**實例 33-30.**	

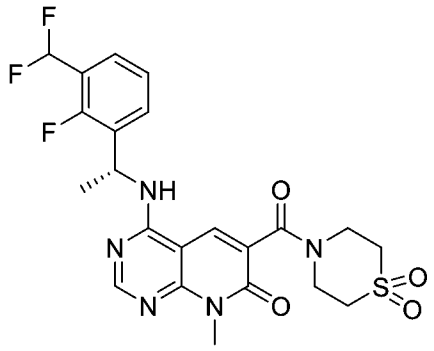
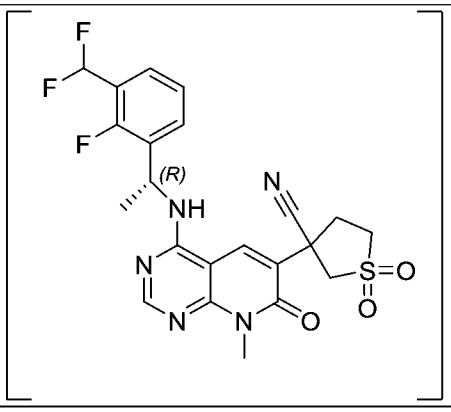
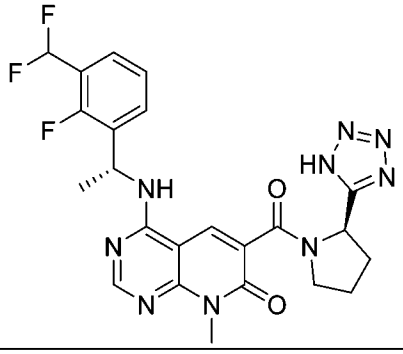
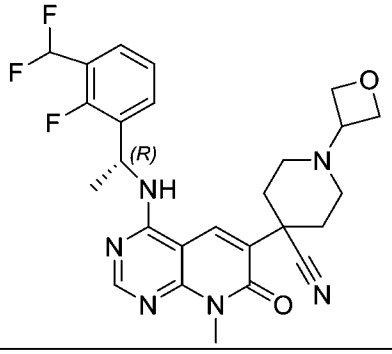
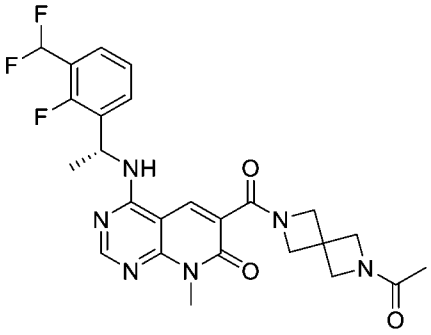
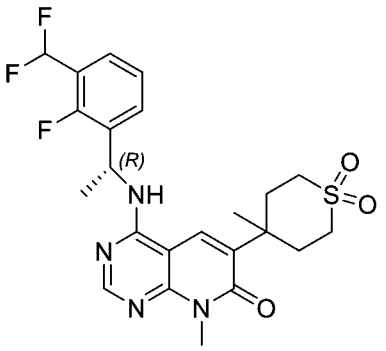
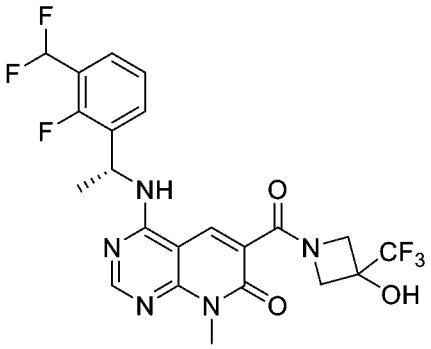
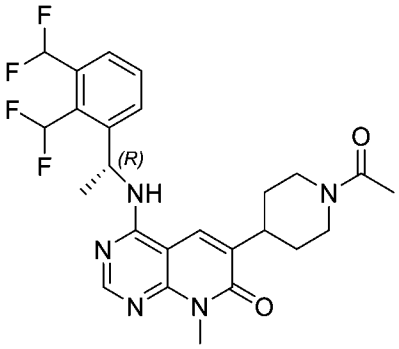
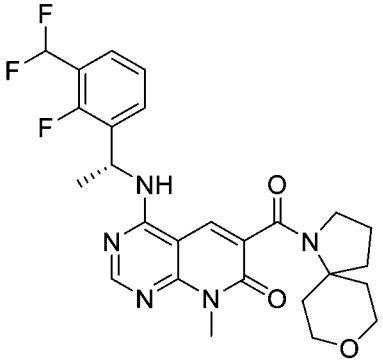
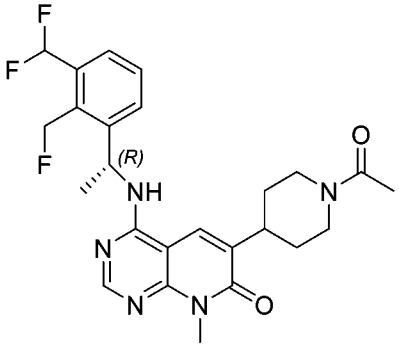
實例 26-14.		**實例 33-31.**	
實例 26-15.		**實例 33-32.**	
實例 26-16.		**實例 33-33.**	
實例 26-17.		**實例 33-34.**	

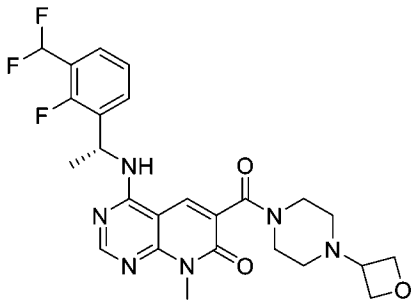
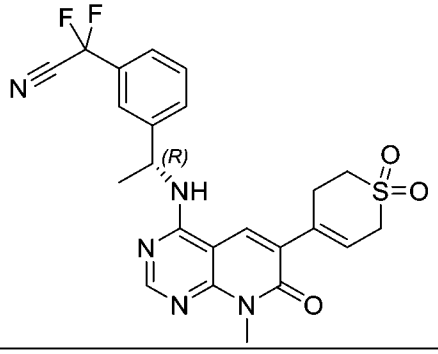
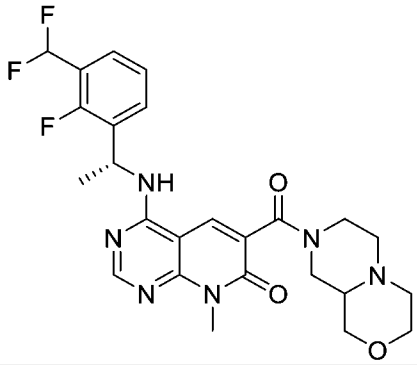
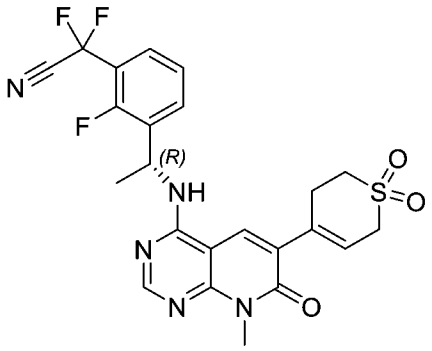
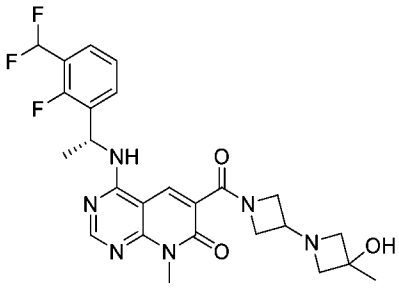
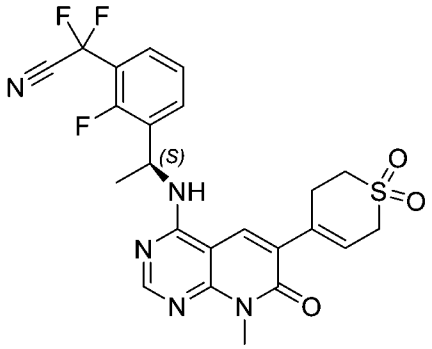
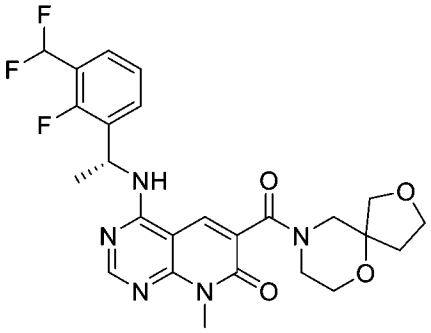
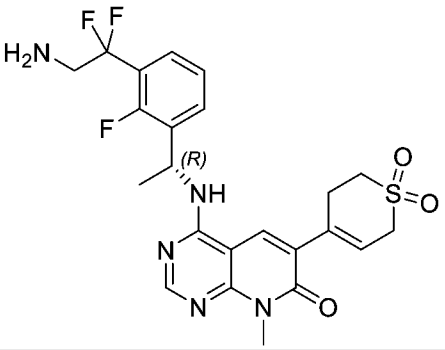
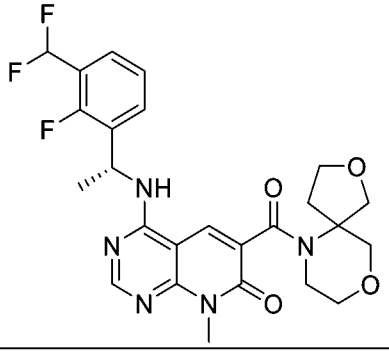
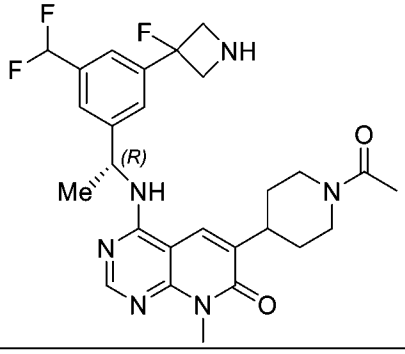
實例 26-18.		**實例 33-35.**	
實例 26-19.		**實例 33-36.**	
實例 26-20.		**實例 33-37.**	
實例 26-21.		**實例34.**	
實例 26-22.		**實例35.**	

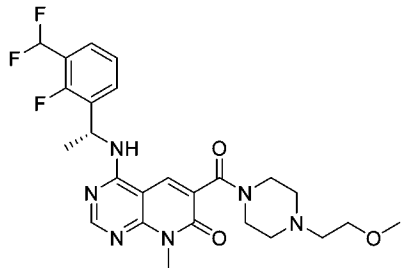
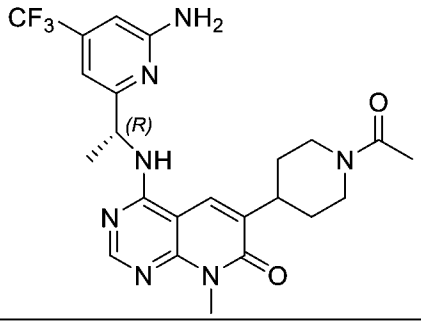
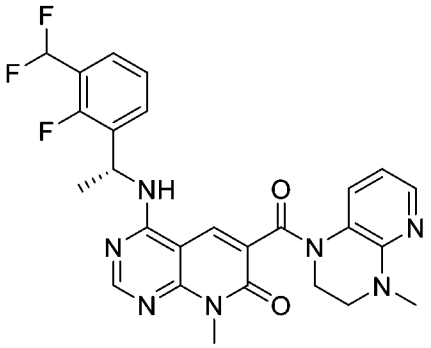
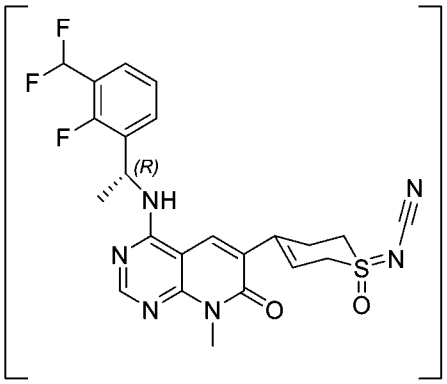
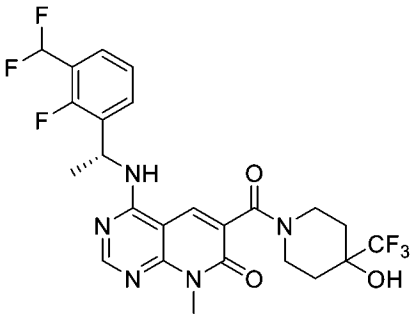
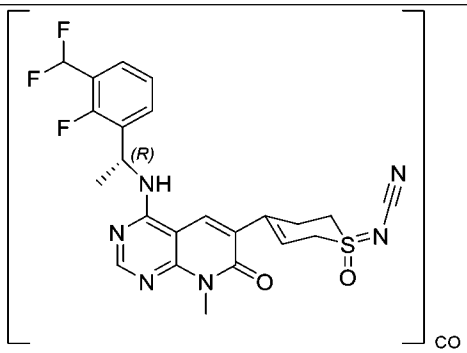
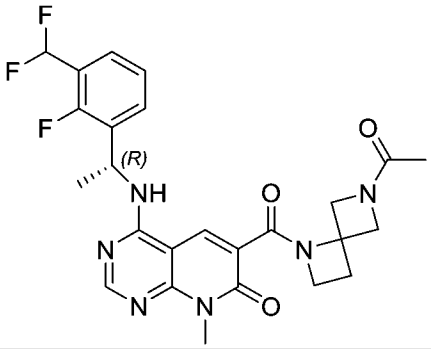
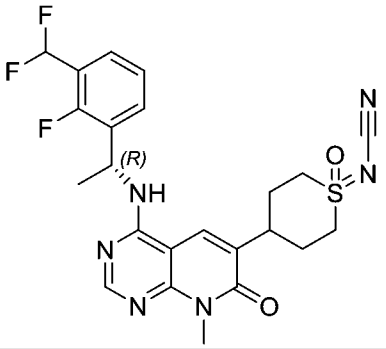
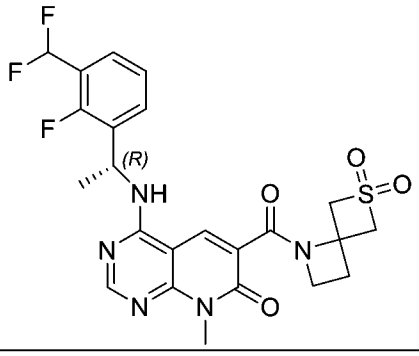
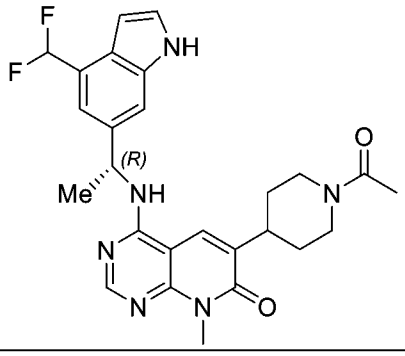
實例 26-23.		**實例36.**	
實例 26-24.		**實例 36-1.**	
實例 26-25.		**實例 36-2.**	
實例 26-26.		**實例 36-3.**	
實例 26-27.		**實例 36-4.**	

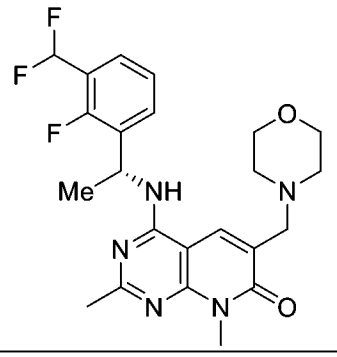
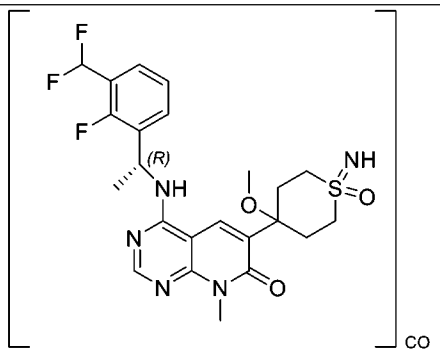
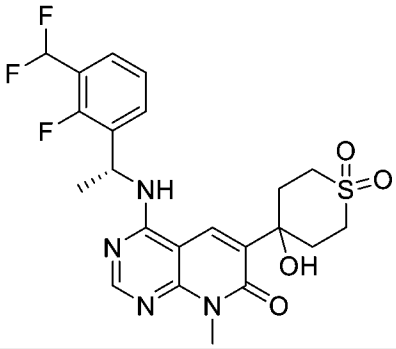
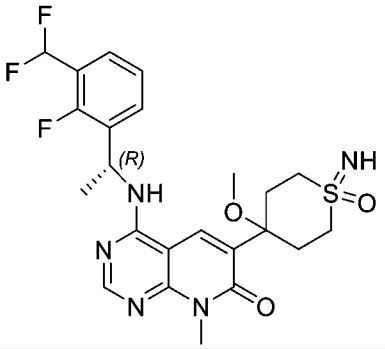
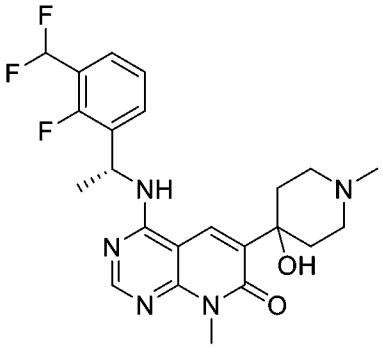
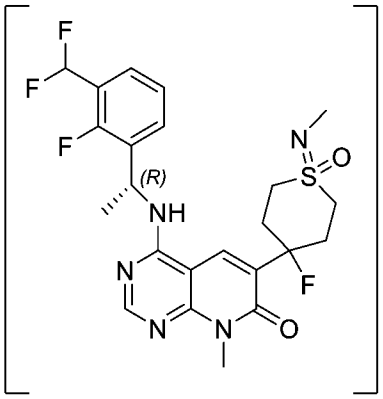
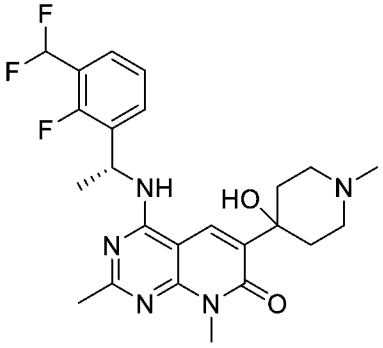
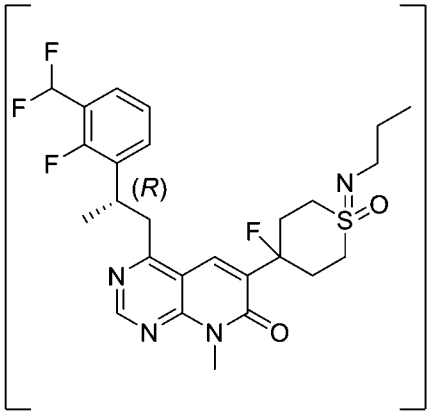
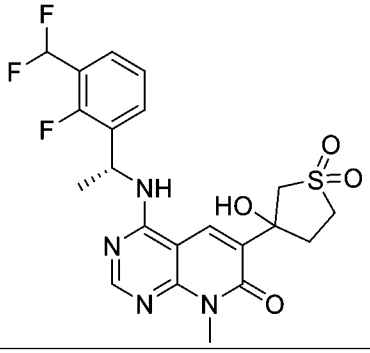
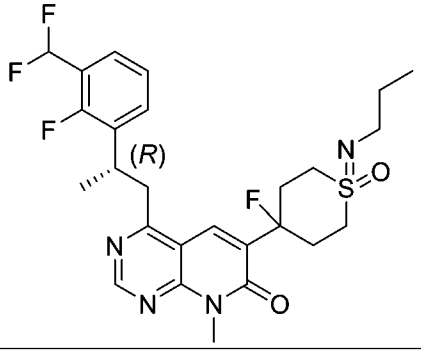
實例 26-28.		**實例 36-5.**	
實例 26-29.		**實例 36-6.**	
實例 26-30.		**實例 36-7.**	
實例 26-31.		**實例 36-8.**	
實例 26-32.		**實例 36-9.**	

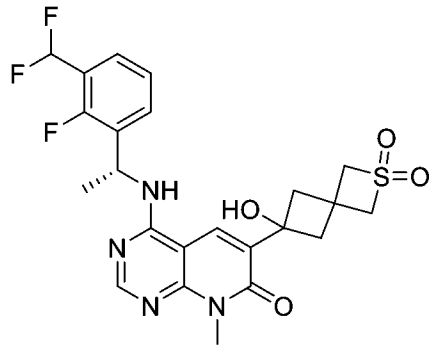
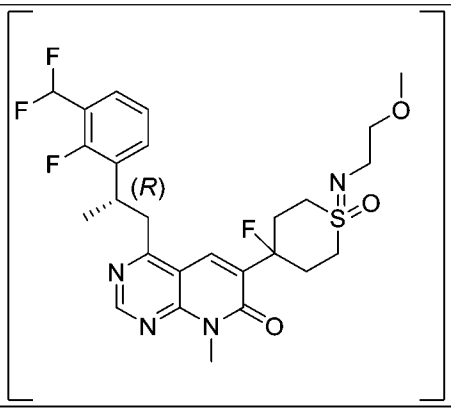
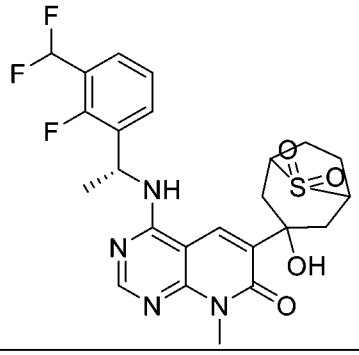
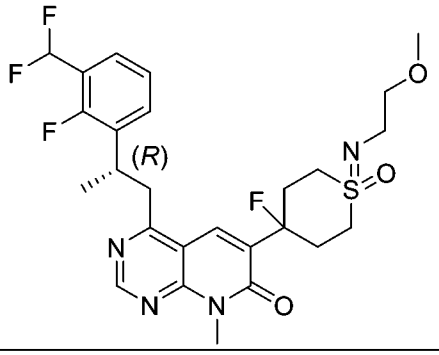
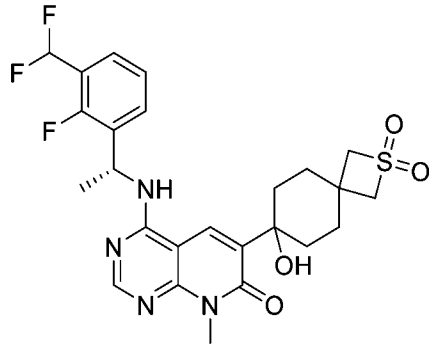
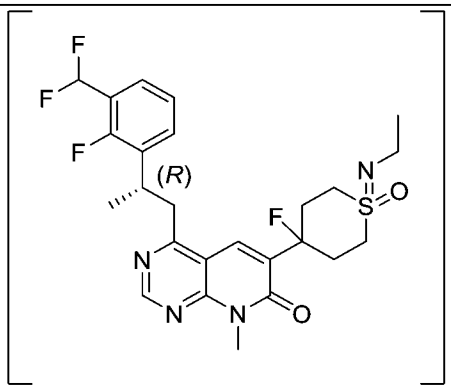
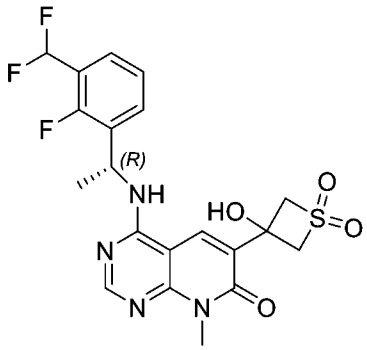
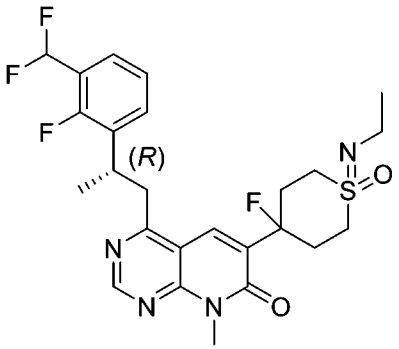
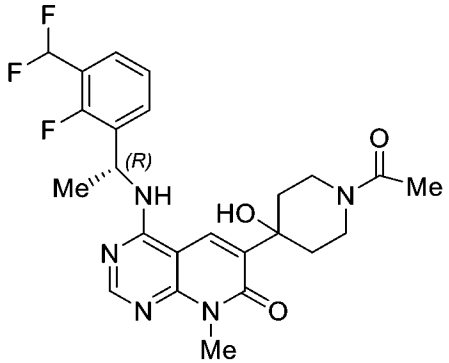
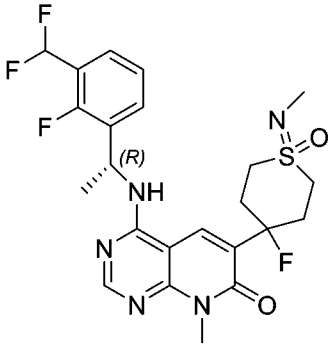
實例 26-33.		實例 36-10.	
實例 26-34.		實例 36-11.	
實例 26-35.		實例 36-12.	
實例 26-36.		實例 36-13.	
實例 26-37.		實例 36-14.	

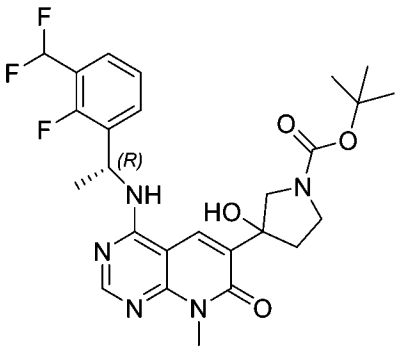
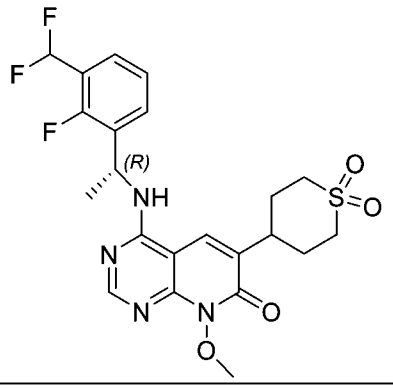
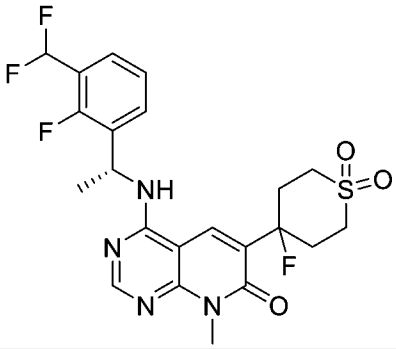
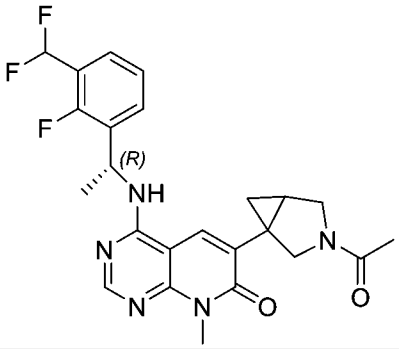
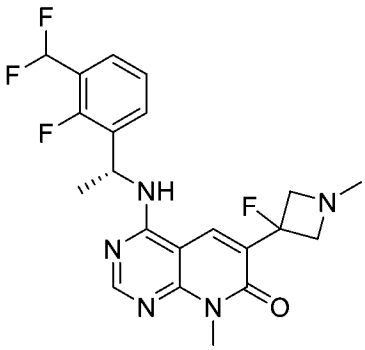
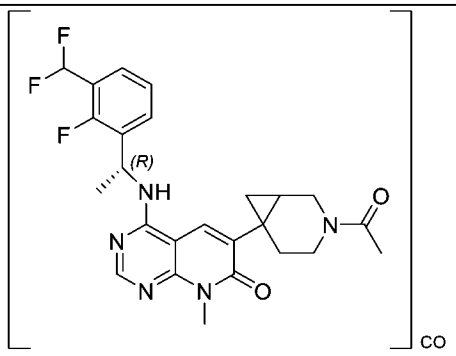
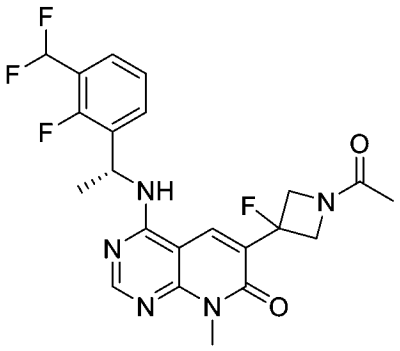
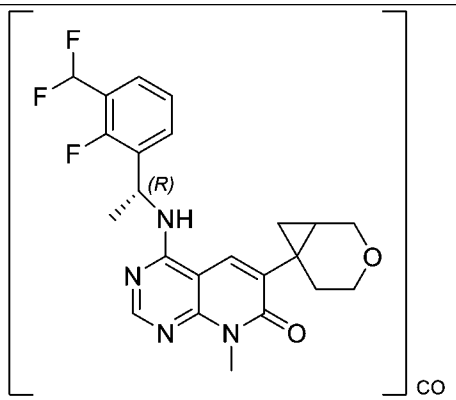
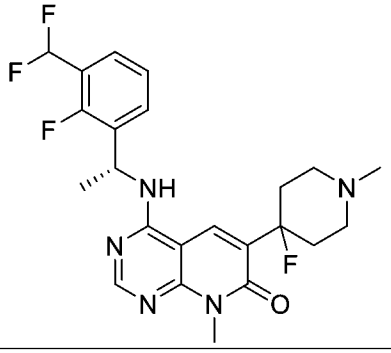
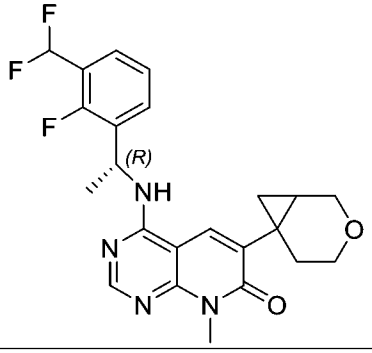
實例 26-38.		**實例 36-15.**	
實例 26-39.		**實例 36-16.**	
實例 26-40.		**實例37.**	
實例 26-41.		**實例38.**	
實例 26-42.		**實例39.**	

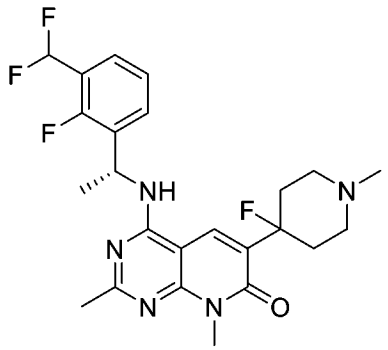
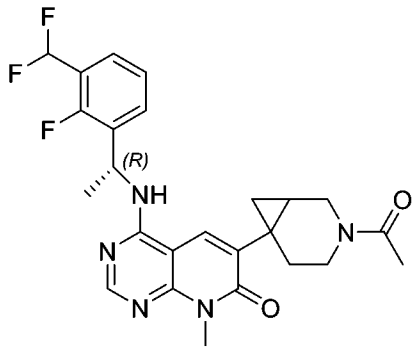
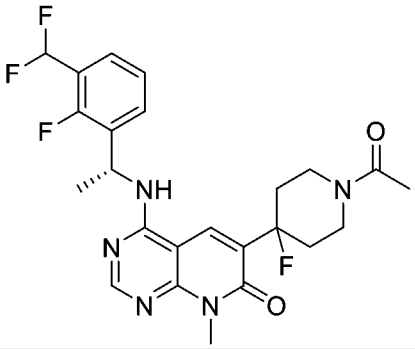
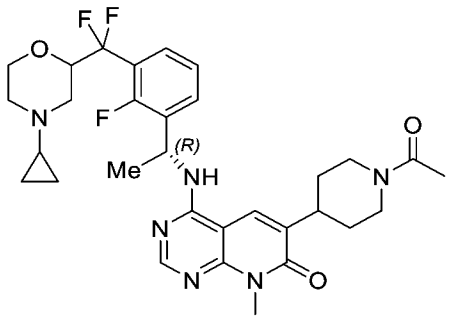
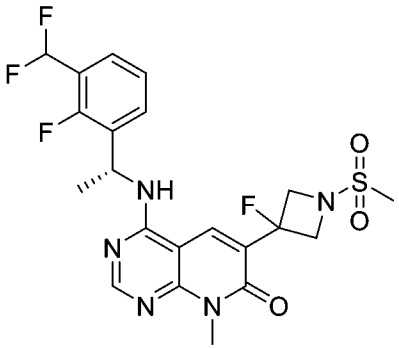
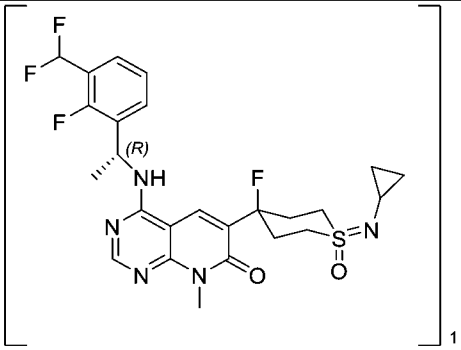
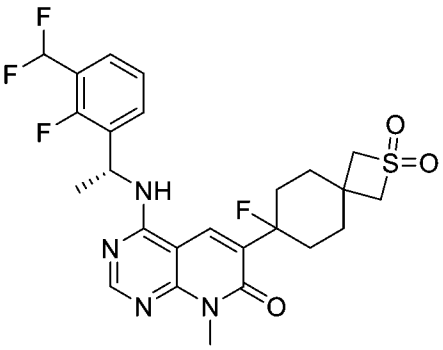
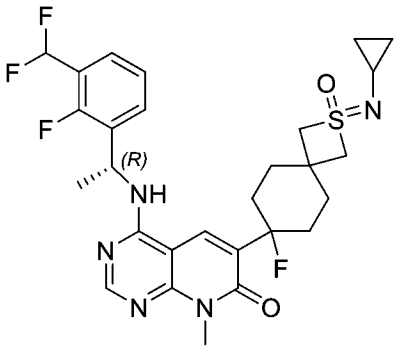
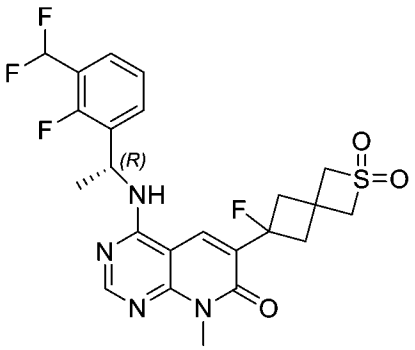
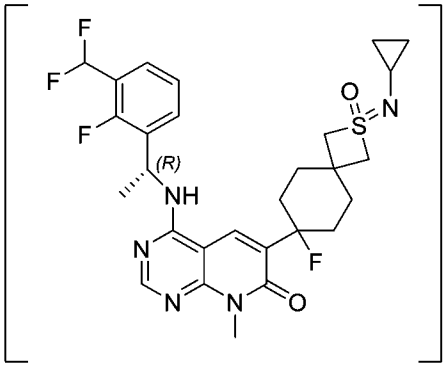
實例 26-43.		**實例40.**	
實例 26-44.		**實例41.**	
實例 26-45.		**實例 41-1.**	
實例 26-46.		**實例42.**	
實例 26-47.		**實例43.**	

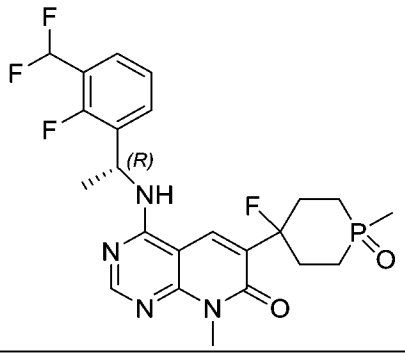
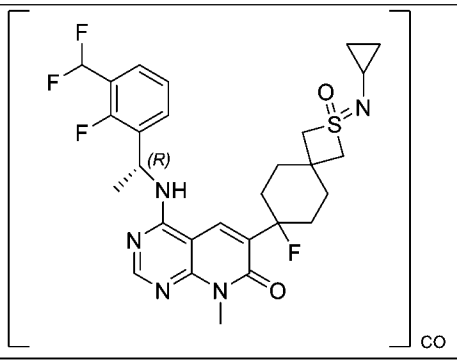
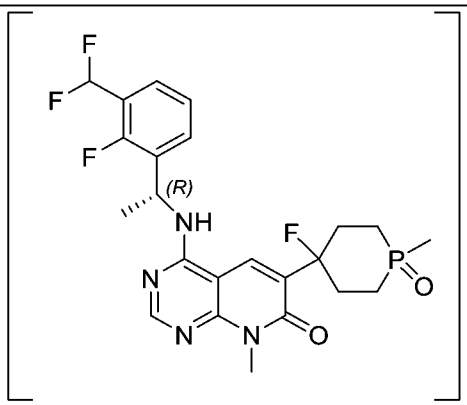
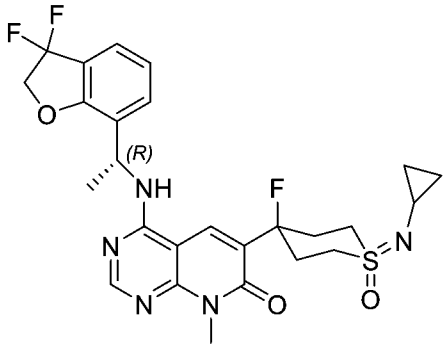
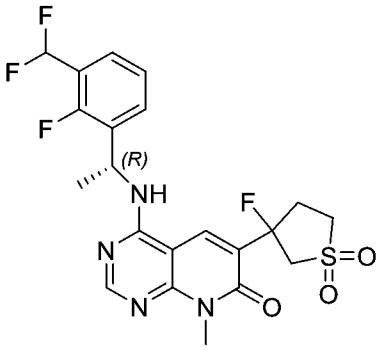
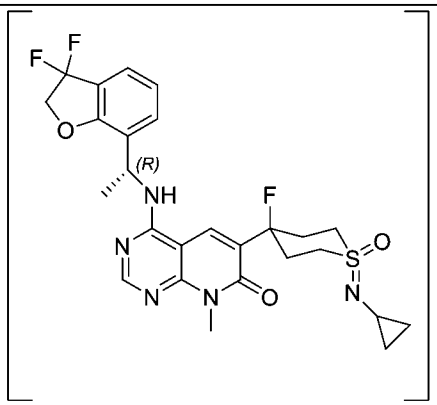
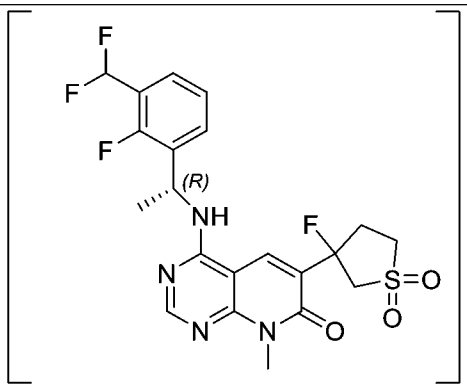
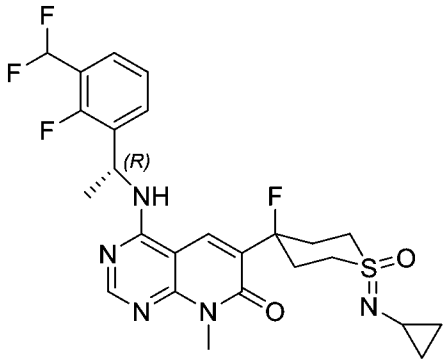
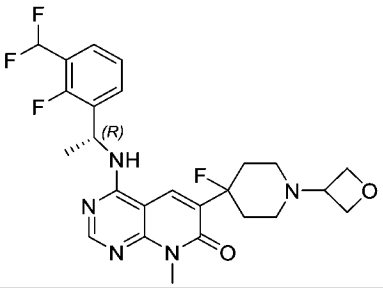
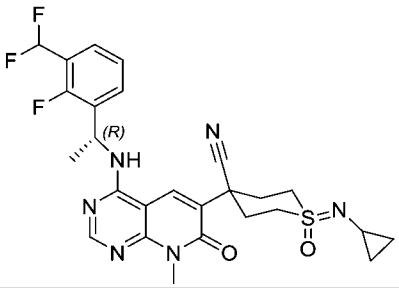
實例 26-48.		**實例44.**	
實例 26-49.		**實例45.**	
實例 26-50.		**實例46.**	
實例 26-51.		**實例47.**	
實例 26-52.		**實例48.**	

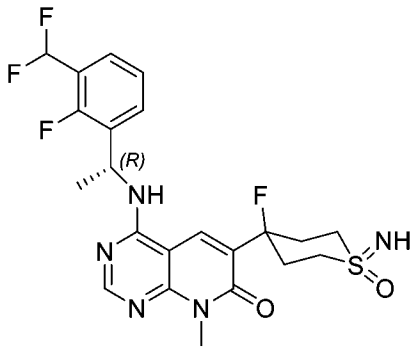
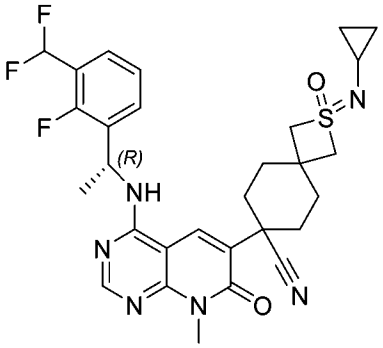
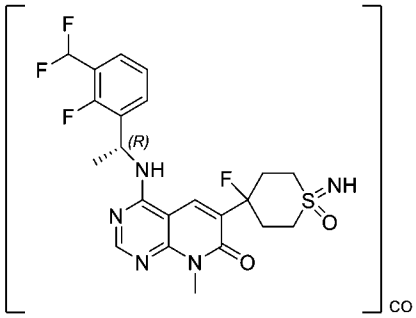
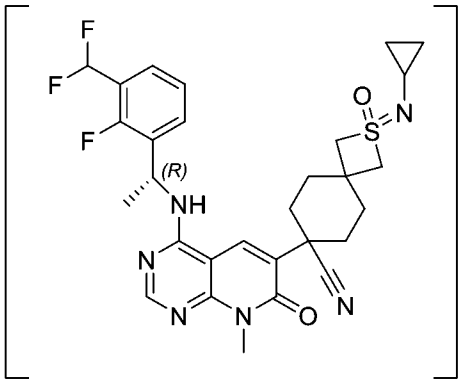
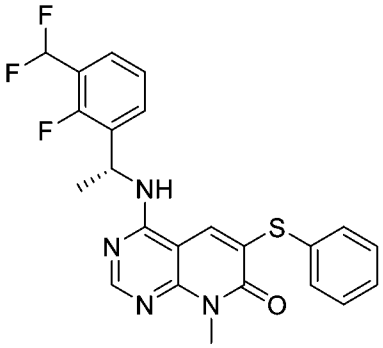
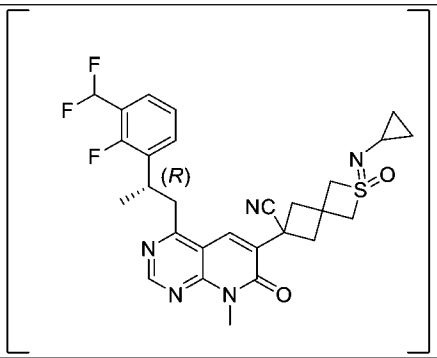
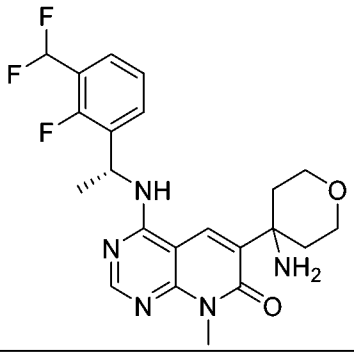
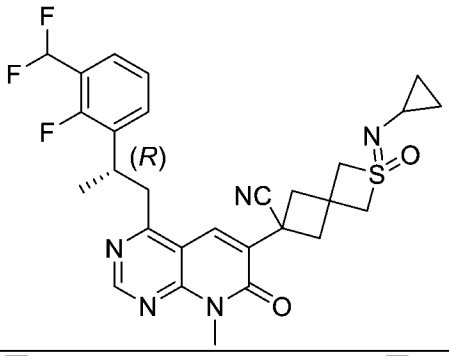
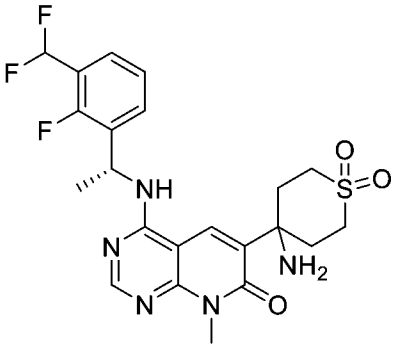
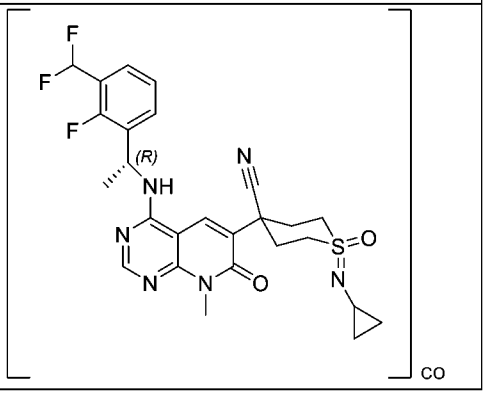
實例27.		實例49.	
實例28.		實例50.	
實例28-1.		實例51.	
實例28-2.		實例51-1.	
實例28-3.		實例51-2.	

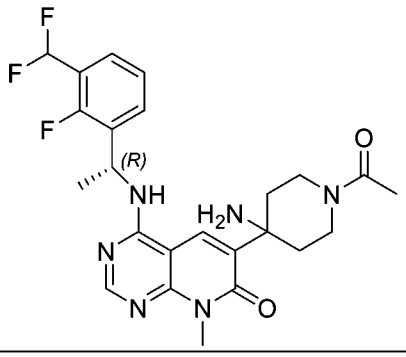
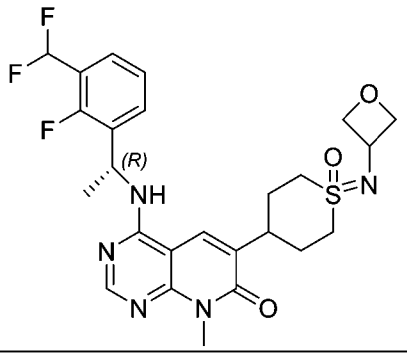
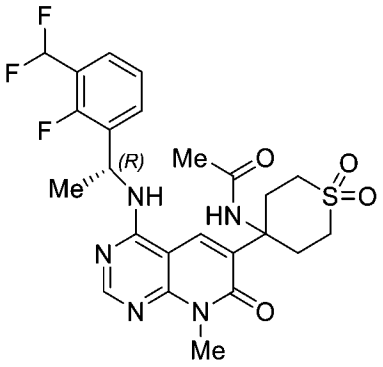
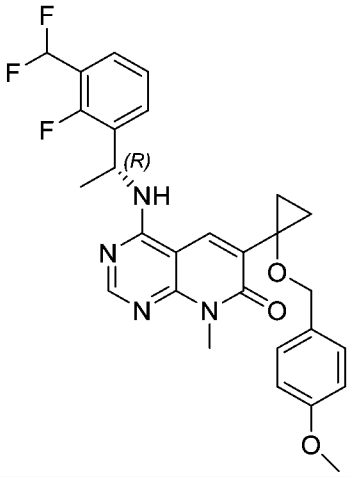
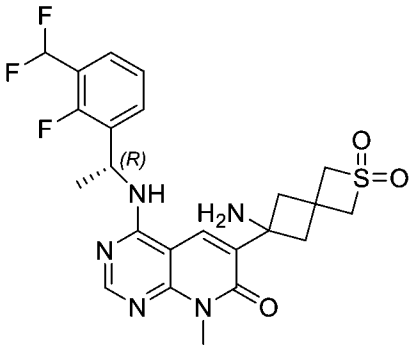
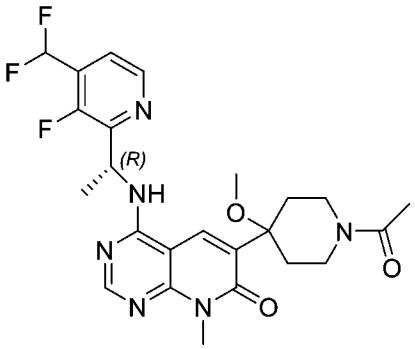
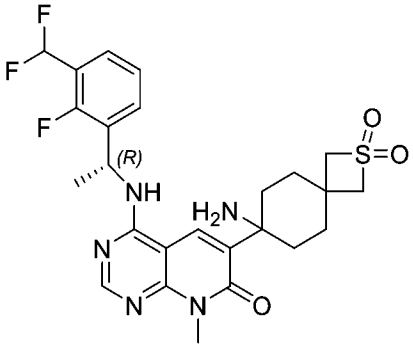
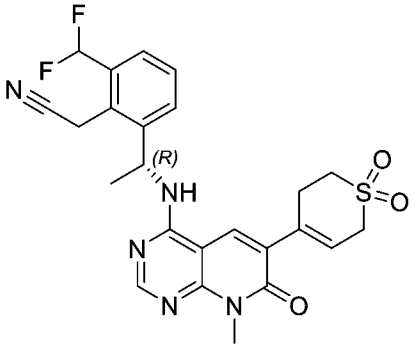
實例 28-4.		實例 51-3.	
實例 28-5.		實例 51-4.	
實例 28-6.		實例 51-5.	
實例 28-7.		實例 51-6.	
實例 28-8.		實例52.	

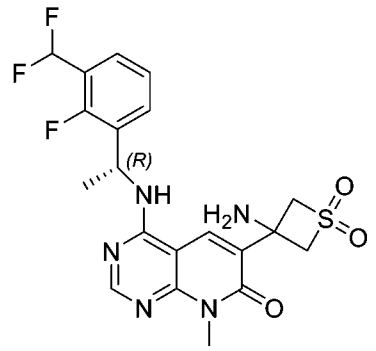
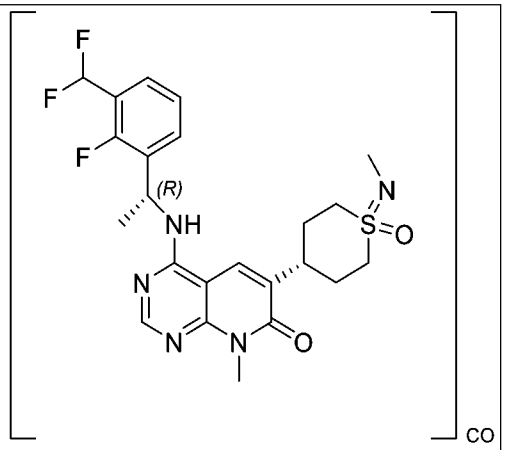
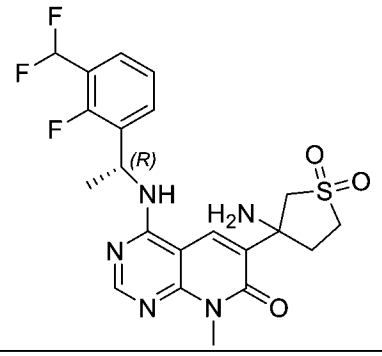
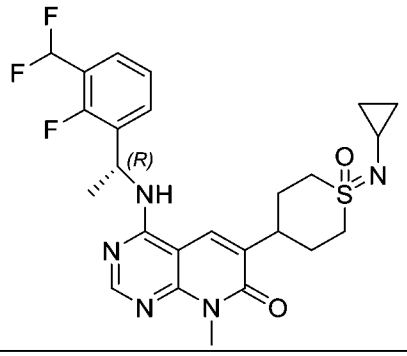
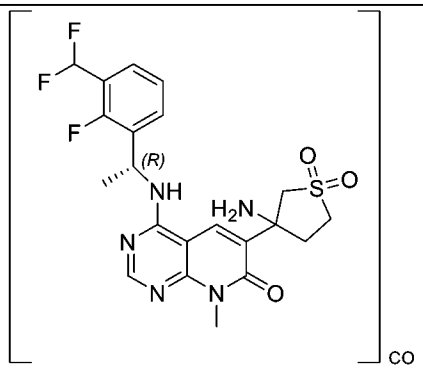
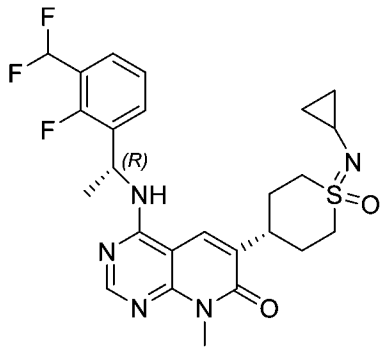
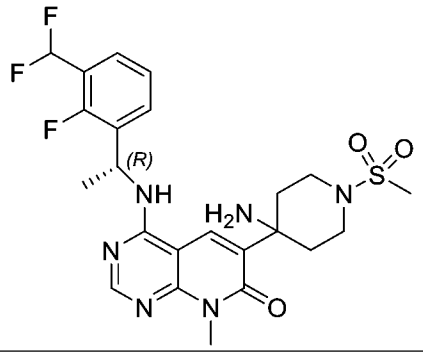
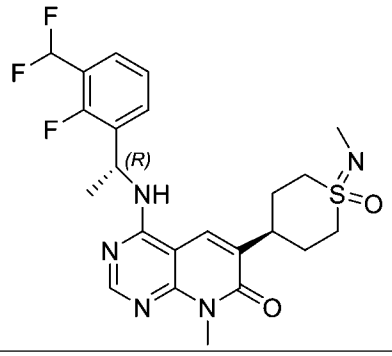
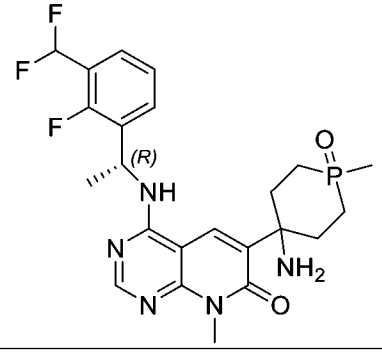
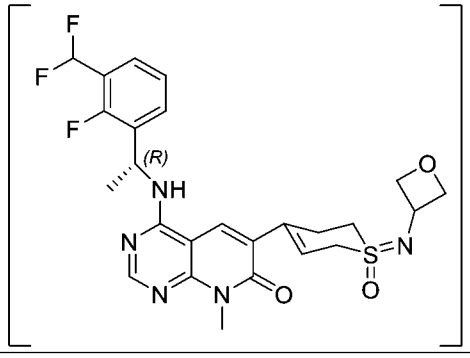
實例 28-9.		**實例53.**	
實例 29.		**實例54.**	
實例 29-1.		**實例 54-1.**	
實例 29-2.		**實例 54-2.**	
實例 29-3.		**實例 54-3.**	

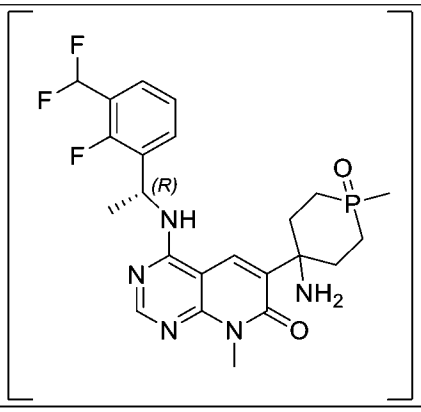
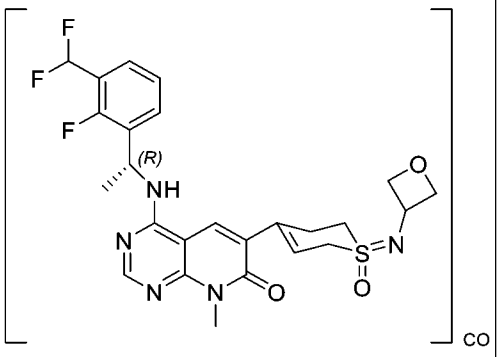
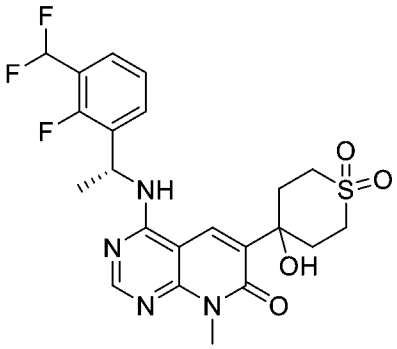
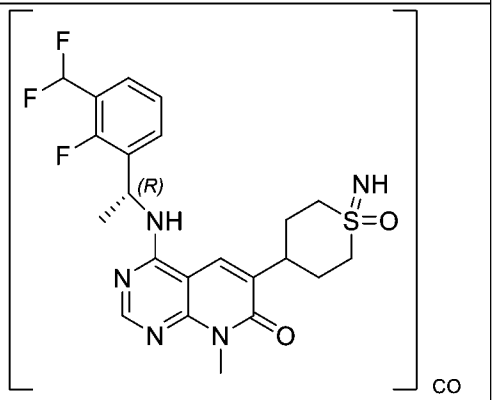
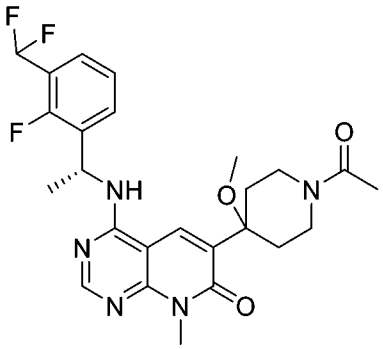
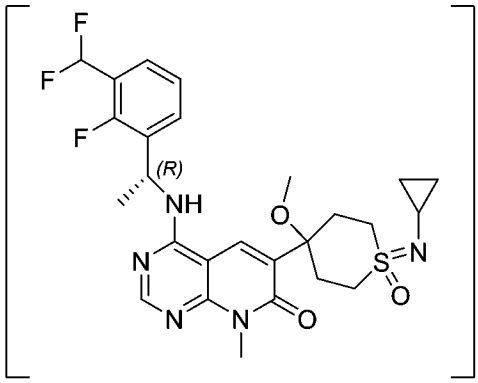
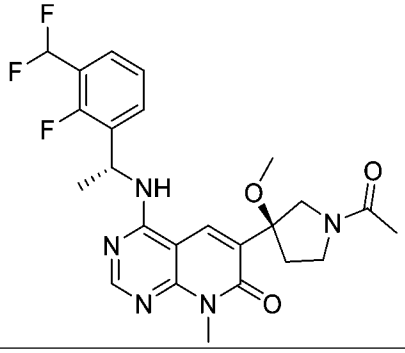
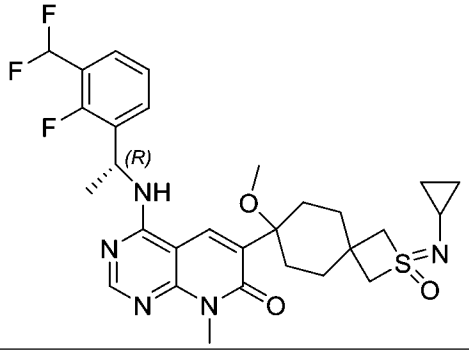
實例 29-4.		**實例 54-4.**	
實例 29-5.		**實例55.**	
實例 29-6.		**實例56.**	
實例 29-7.		**實例 56-1.**	
實例 29-8.		**實例 56-2.**	

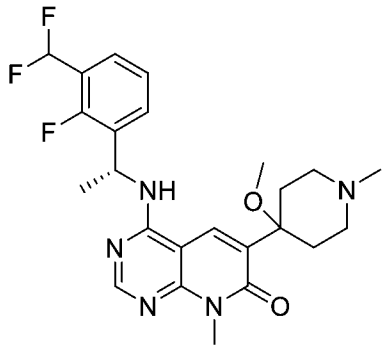
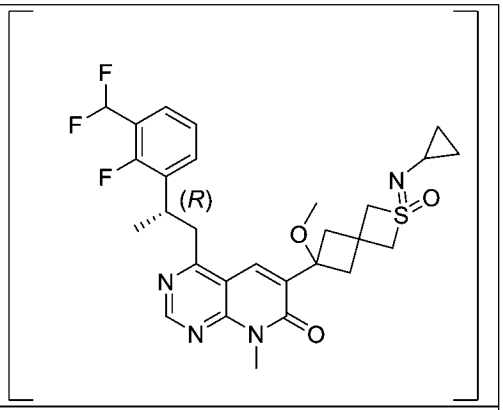
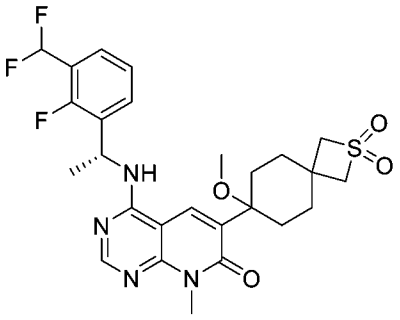
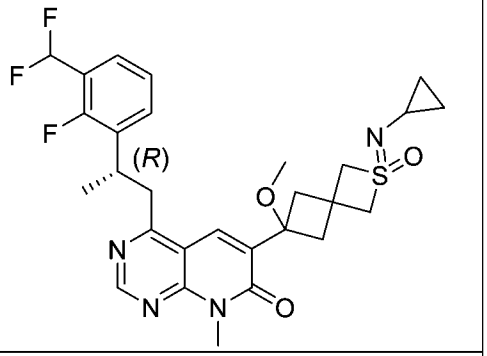
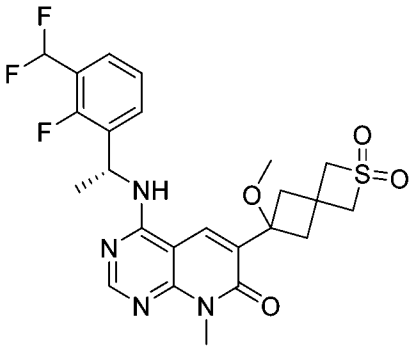
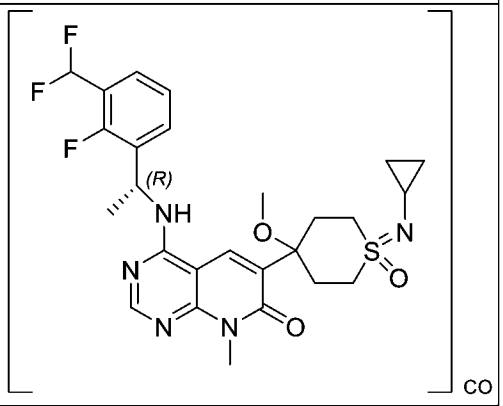
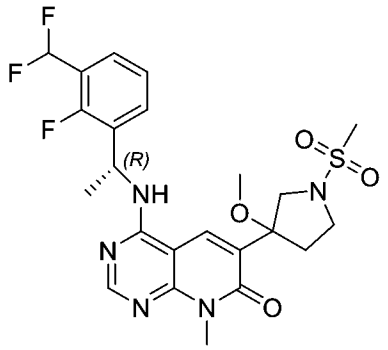
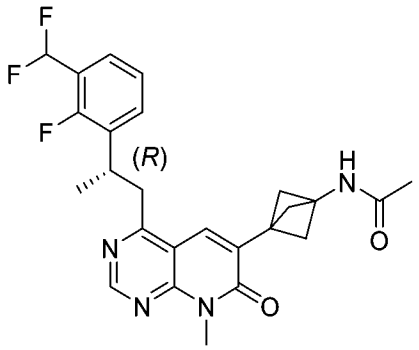
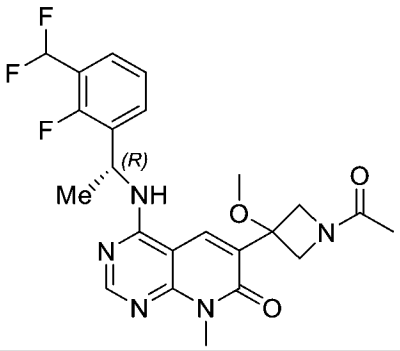
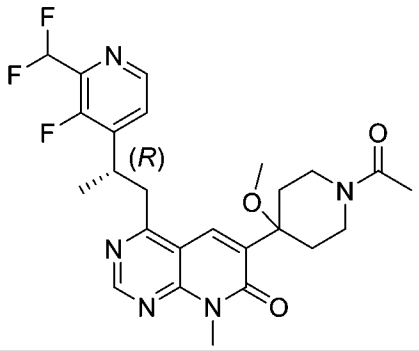
實例 29-9.		實例 56-3.	
實例 29-10.		實例 56-4.	
實例 29-11.		實例 56-5.	
實例 29-12.		實例57.	
實例 29-13.		實例58.	

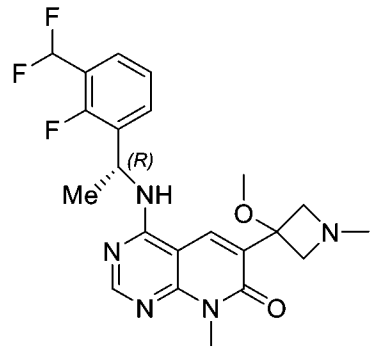
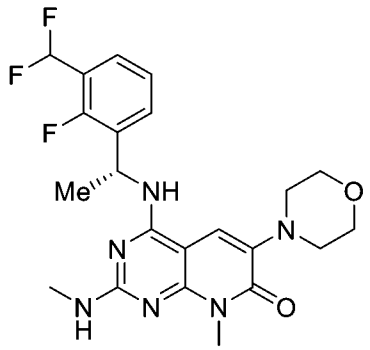
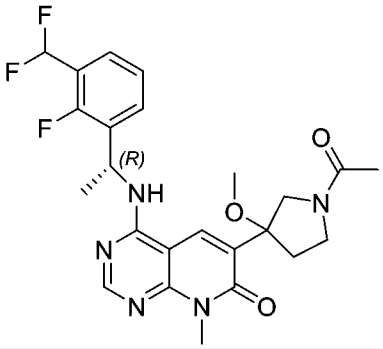
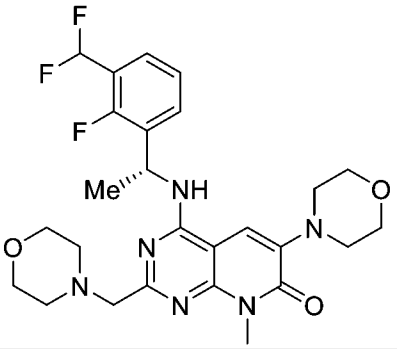
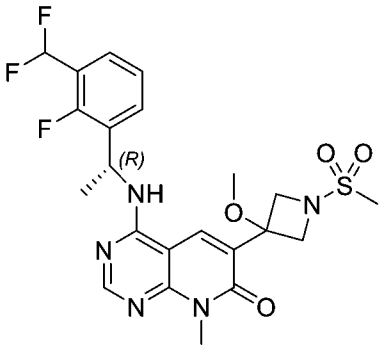
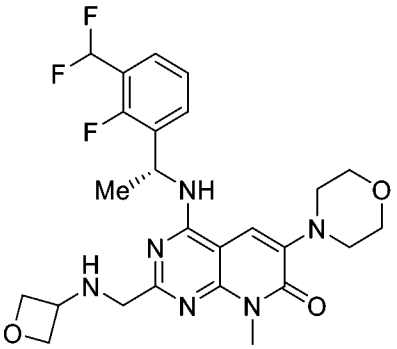
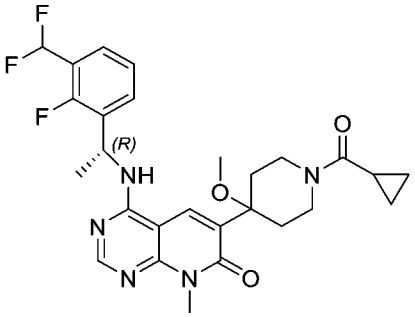
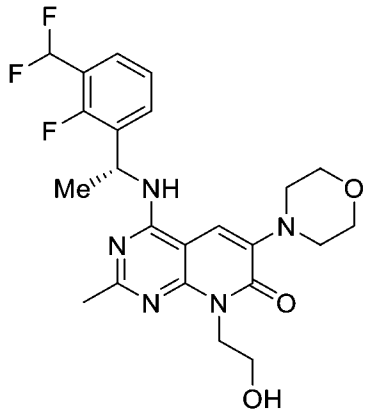
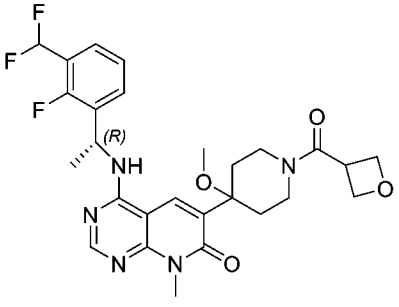
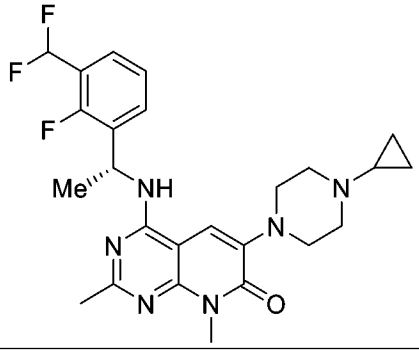
實例 29-14.		**實例 58-1.**	
實例 29-15.		**實例 58-2.**	
實例 30.		**實例 58-3.**	
實例 31.		**實例 58-4.**	
實例 31-1.		**實例59.**	

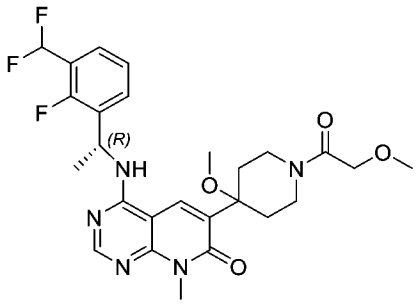
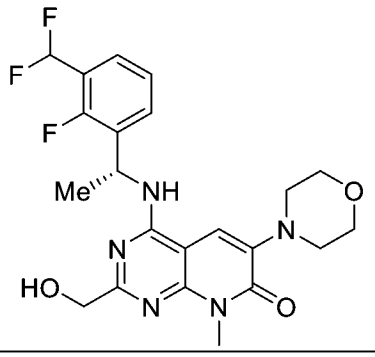
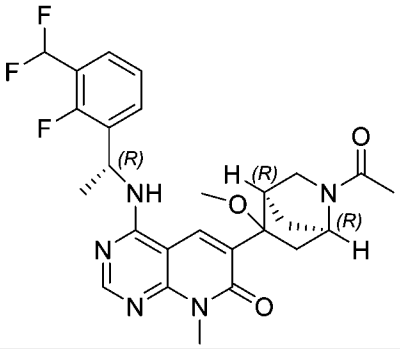
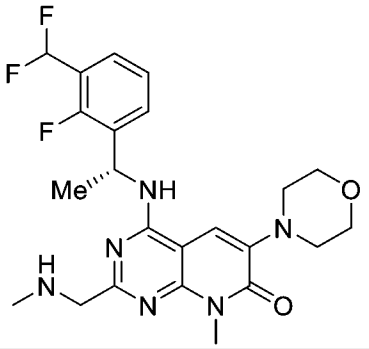
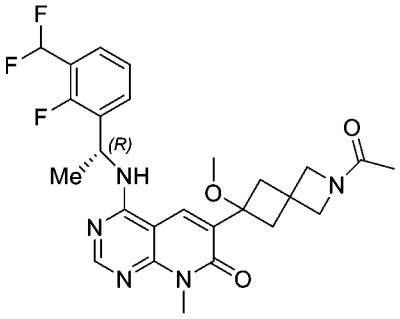
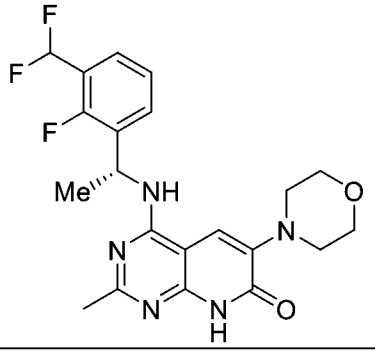
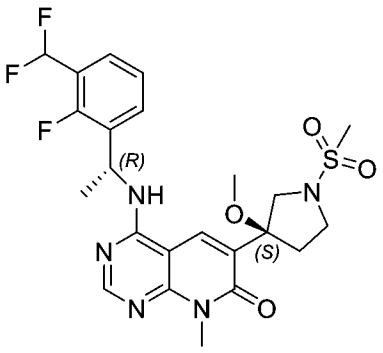
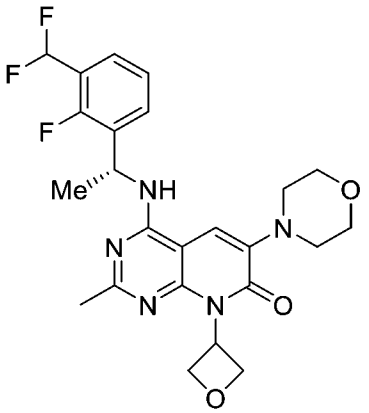
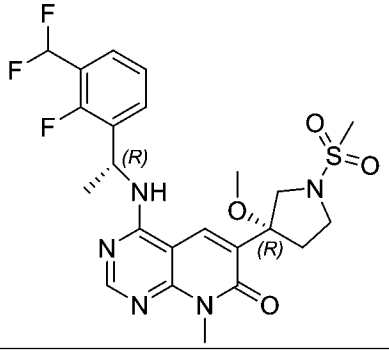
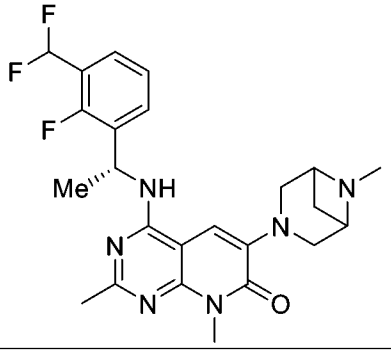
實例31-2.		**實例60.**	
實例31-3.		**實例61.**	
實例31-4.		**實例62.**	
實例31-5.		**實例63.**	

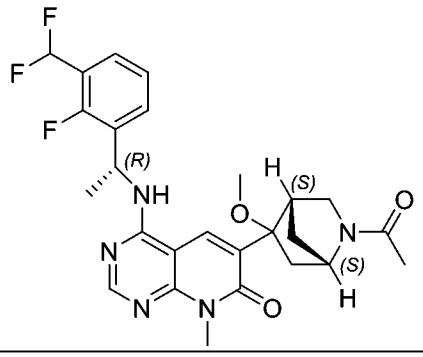
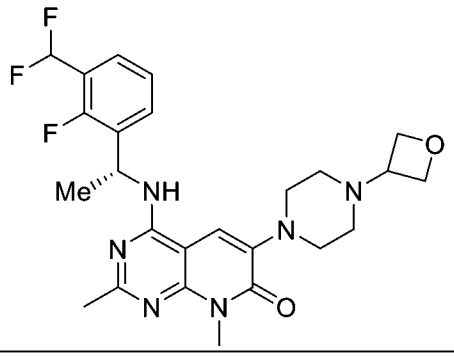
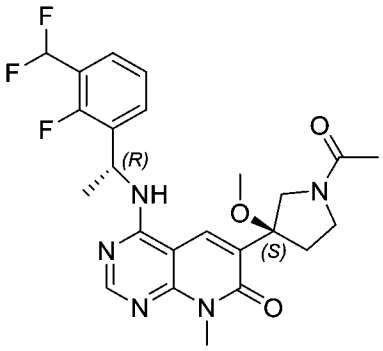
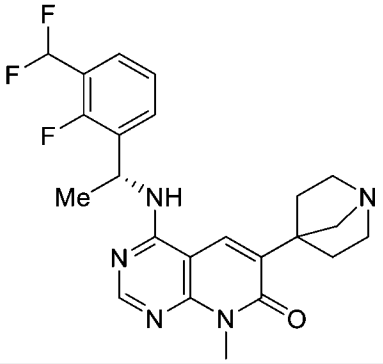
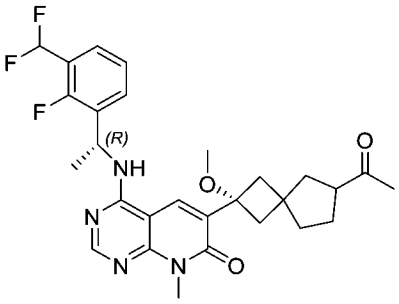
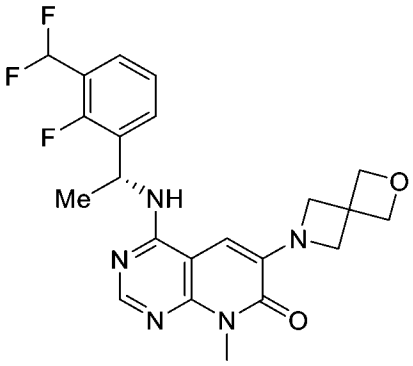
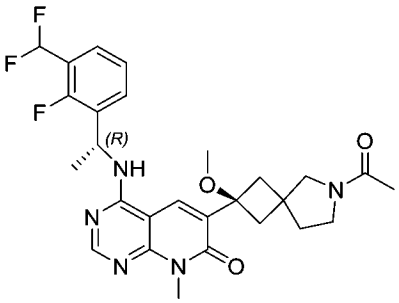
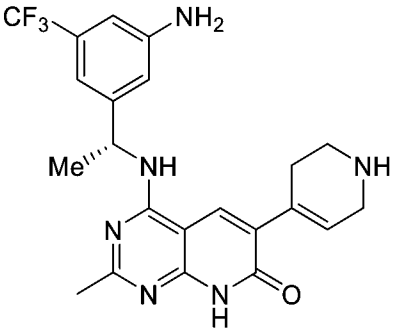
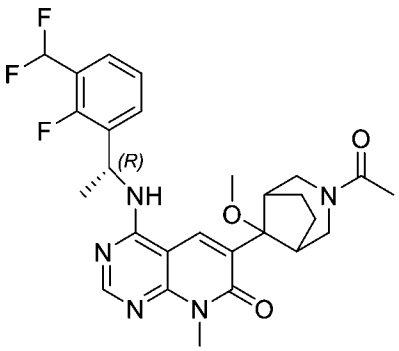
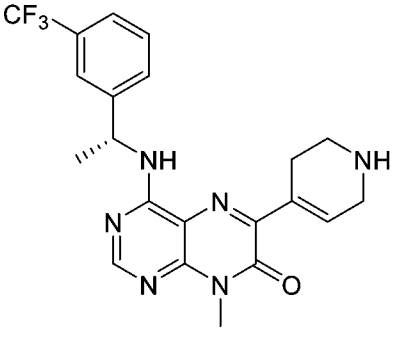
實例 31-6.		**實例64.**	
實例 31-7.		**實例 64-1.**	
實例 31-8.		**實例 64-2.**	
實例 31-9.		**實例 64-3.**	
實例 31-10.		**實例65.**	

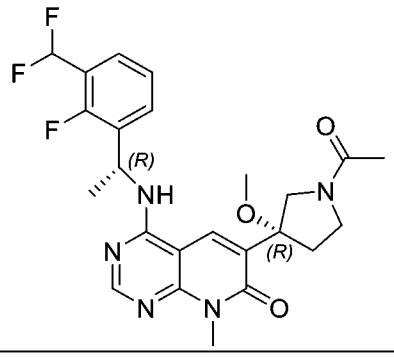
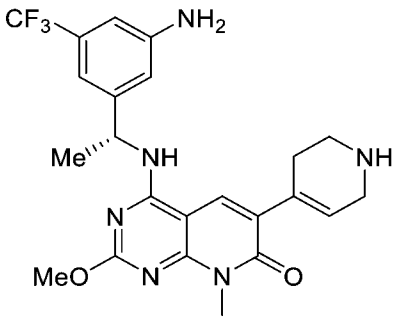
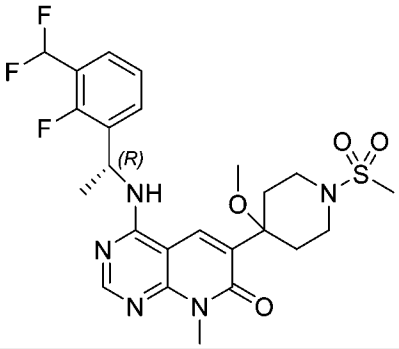
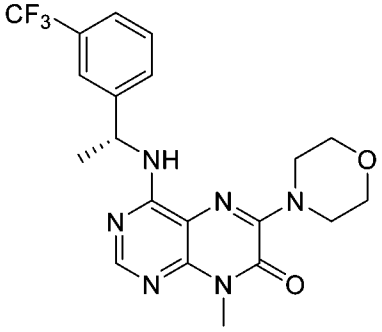
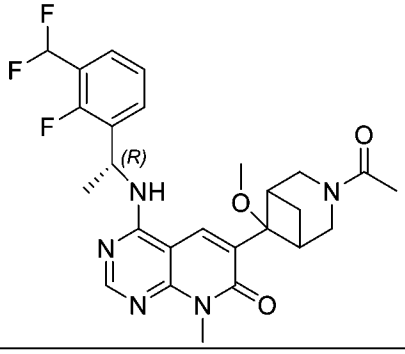
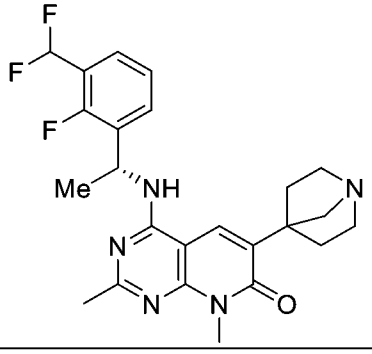
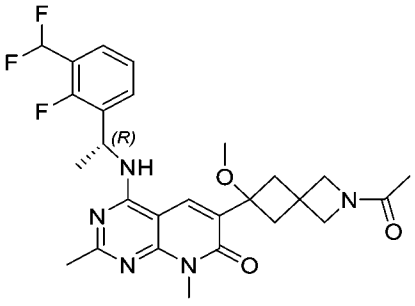
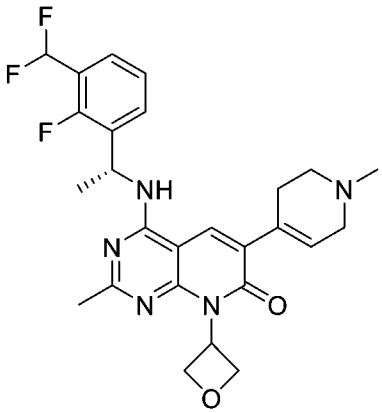
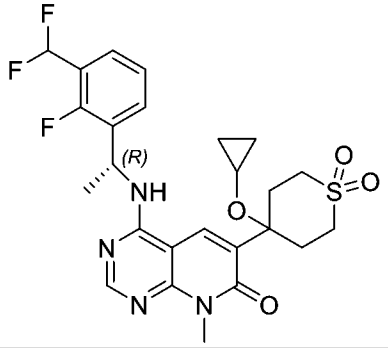
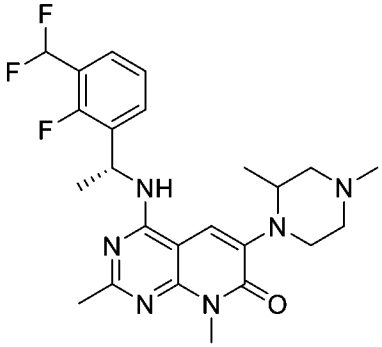
實例 31-11.		**實例66.**	
實例 32.		**實例67.**	
實例 32-1.		**實例68.**	
實例 32-2.		**實例 68-1.**	

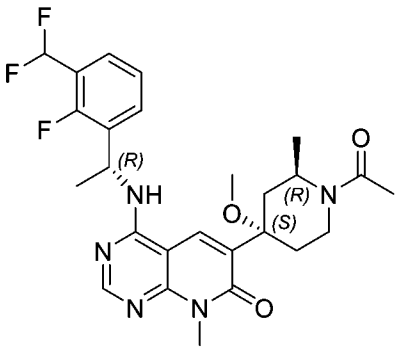
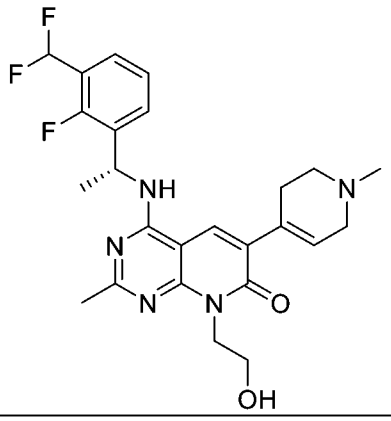
實例 32-3.		實例 68-2.	
實例 32-4.		實例 68-3.	
實例 32-5.		實例69.	
實例 32-6.		實例70.	
實例 32-7.		實例71.	

實例 32-8.		**實例 P-1.**	
實例 32-9.		**實例 P-2.**	
實例 32-10.		**實例 P-3.**	
實例 32-11.		**實例 P-4.**	
實例 32-12.		**實例 P-5.**	

實例 32-13.		**實例 P-6.**	
實例 32-14.		**實例 P-7.**	
實例 32-15.		**實例 P-8.**	
實例 32-16.		**實例 P-9.**	
實例 32-17.		**實例 P-10.**	

實例 32-18.		**實例 P-11.**	
實例 32-19.		**實例 P-12.**	
實例 32-20.		**實例 P-13.**	
實例 32-21.		**實例 P-14.**	
實例 32-22.		**實例 P-15.**	

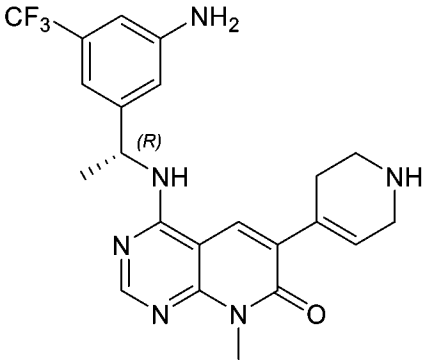
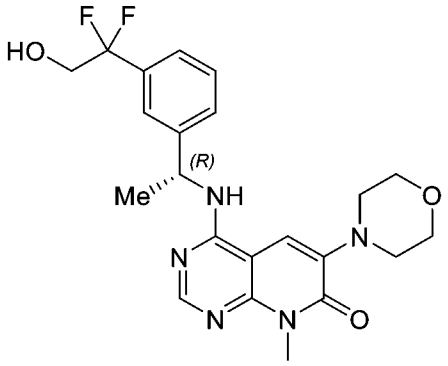
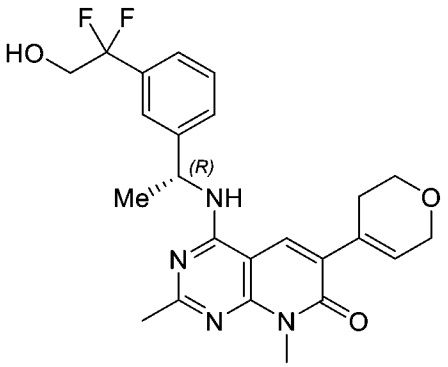
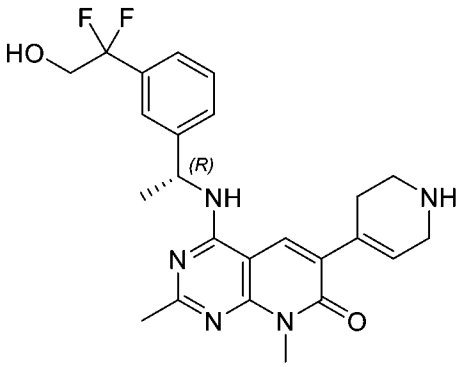
實例 32-23.		**實例 P-16.**	
實例 32-24.		**實例 P-17.**	
實例 32-25.		**實例 P-18.**	
實例 32-26.		**實例 P-19.**	
實例 32-27.		**實例 P-20.**	

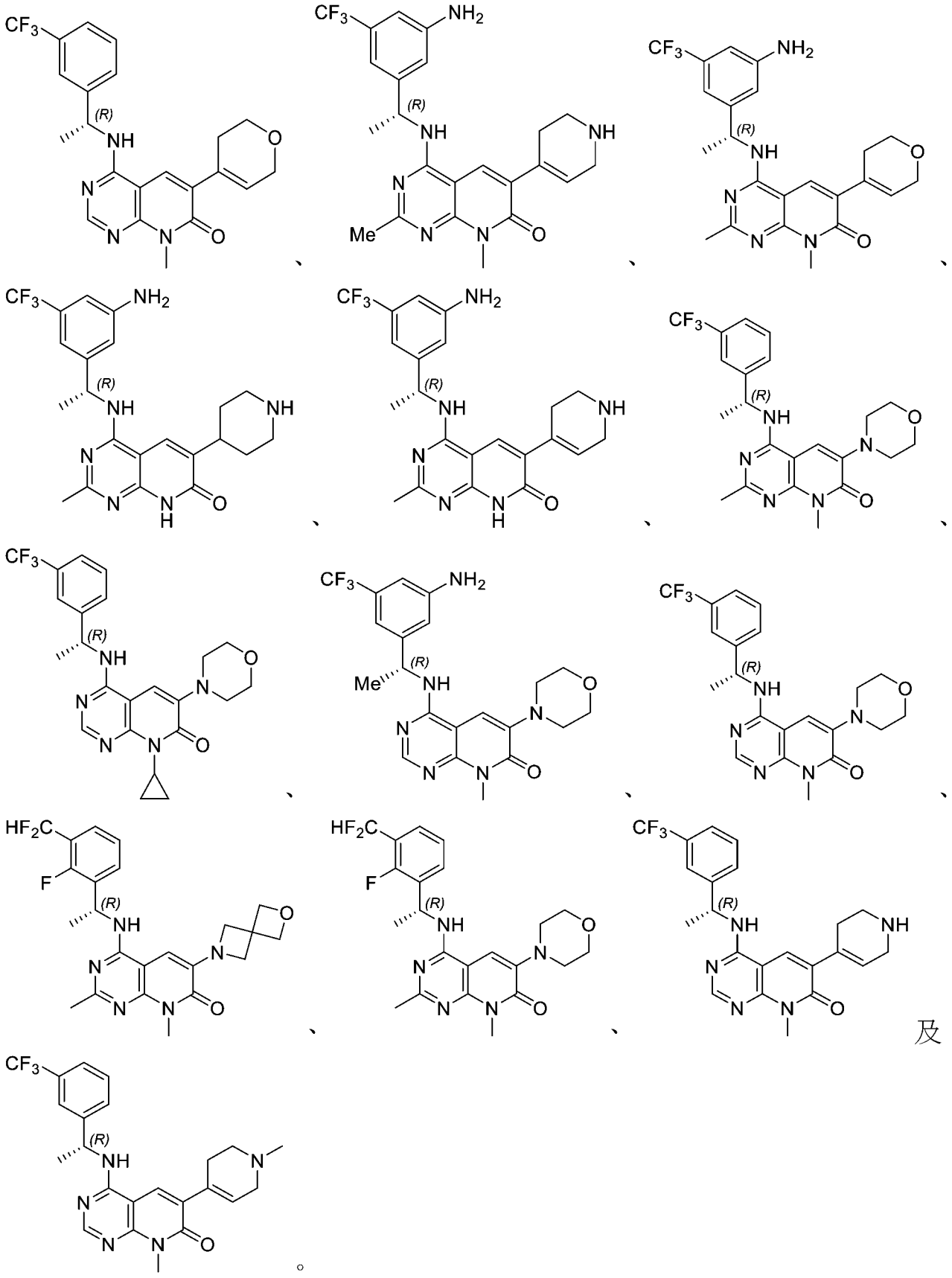
實例 32-28.		**實例 P-21.**	

注意：以上表 A 中及本文中任一處之括弧中所示之任何化合物皆指示該化合物為非鏡像異構物，且該非鏡像異構物之絕對立體化學可能為未知的。

【0131】　本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由合集 1 之化合物組成之群：

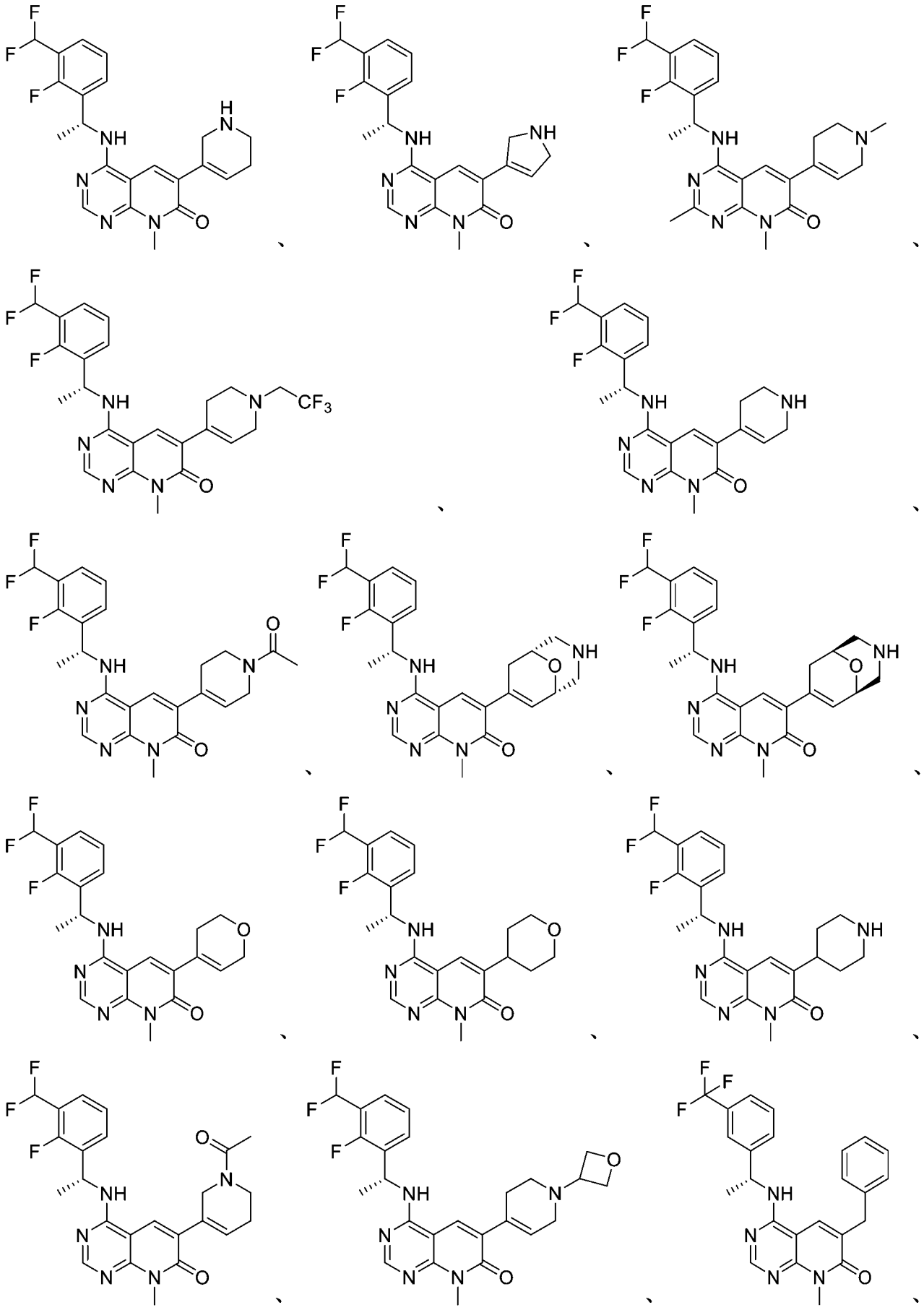
合集 1：本發明之某些化合物

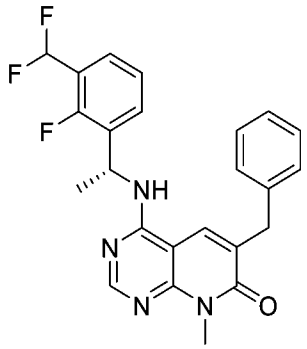
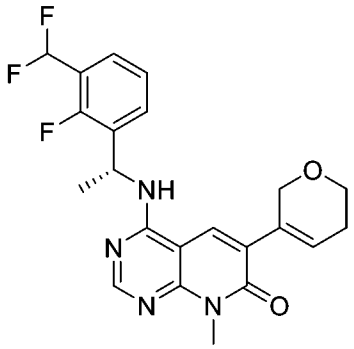
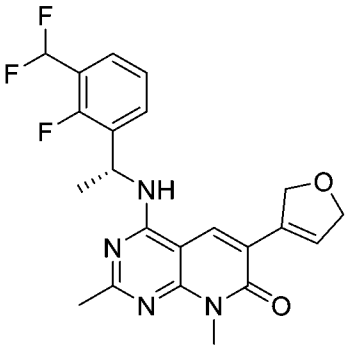
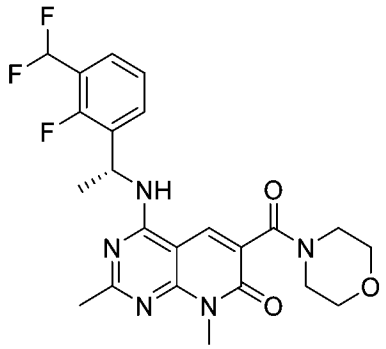
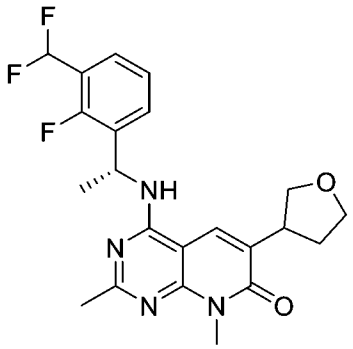
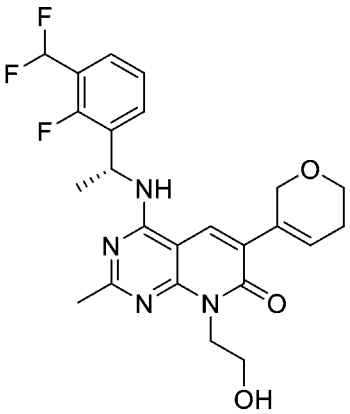
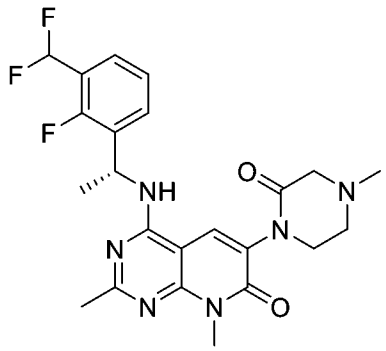
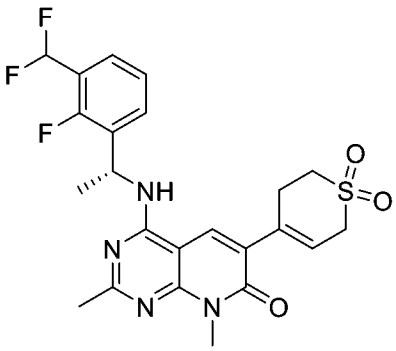
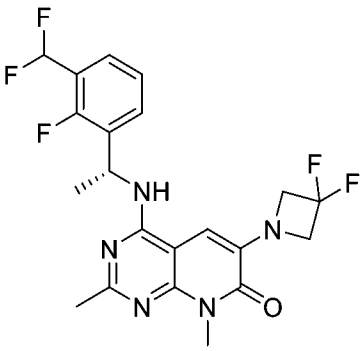
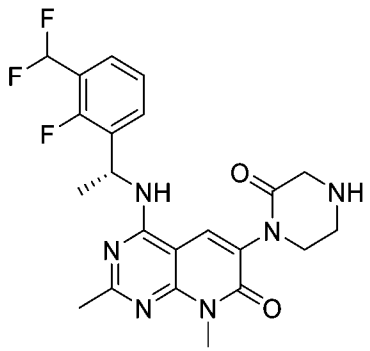
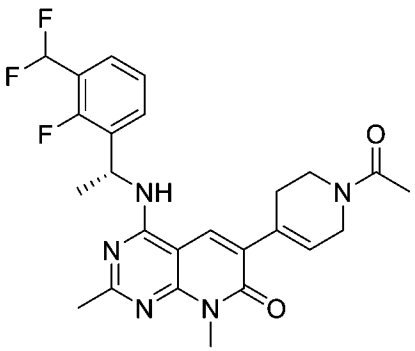
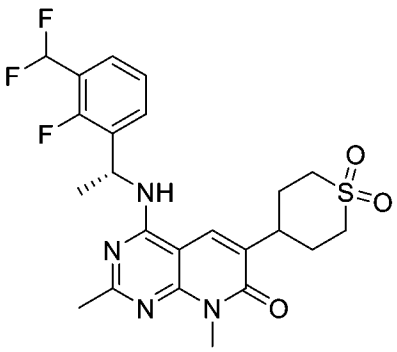
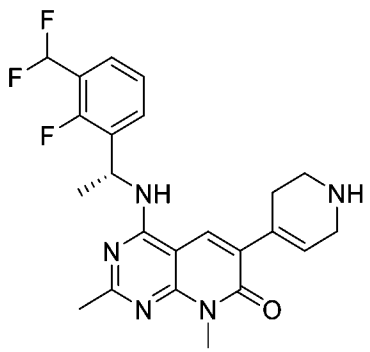
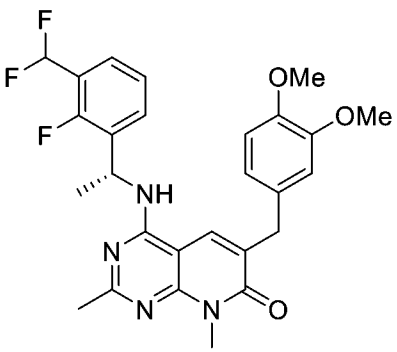
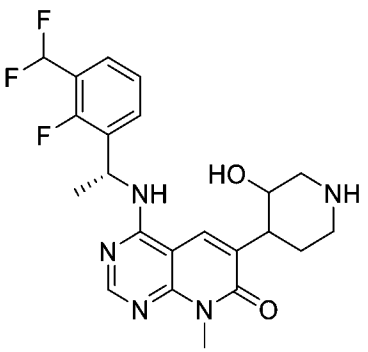
 、  、  、  、

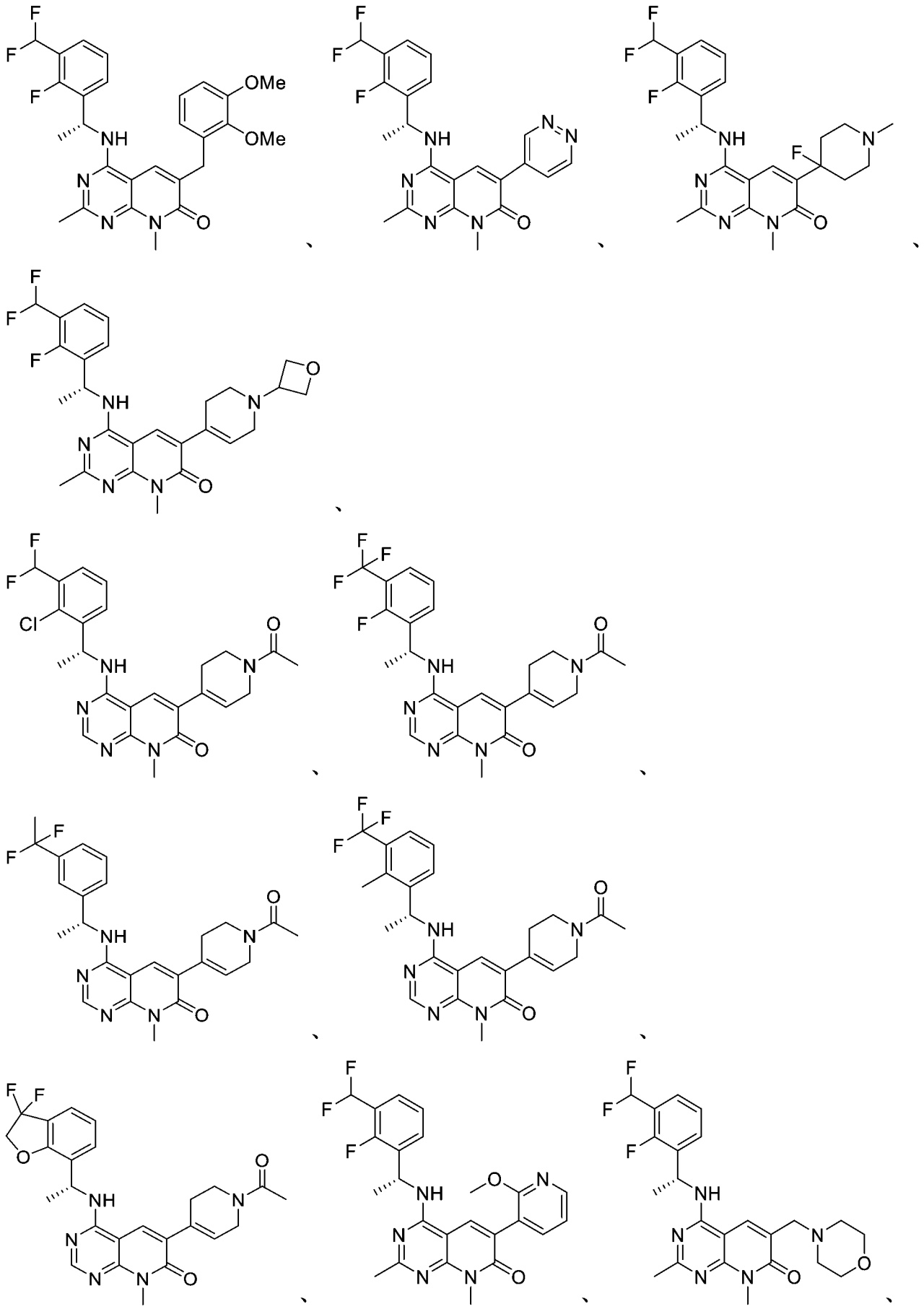


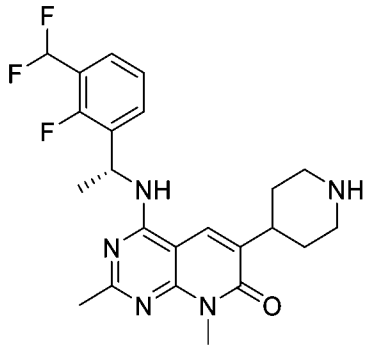
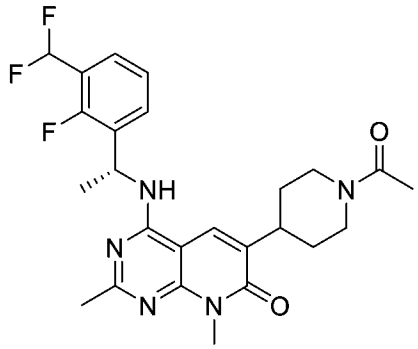
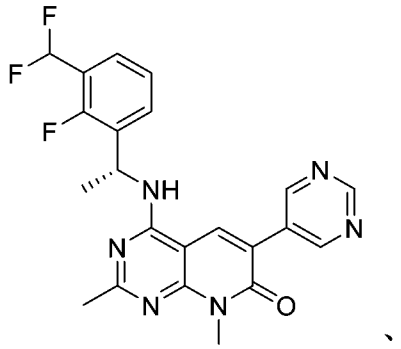
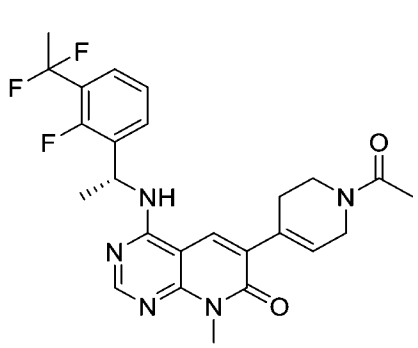
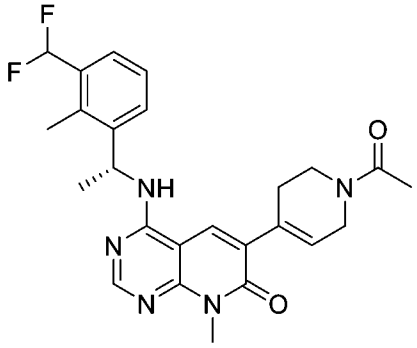
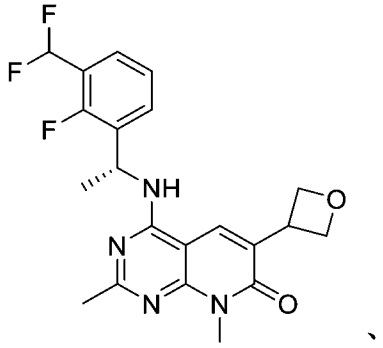
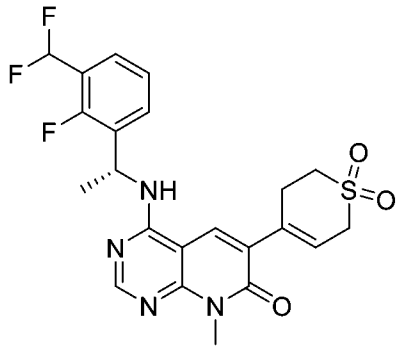
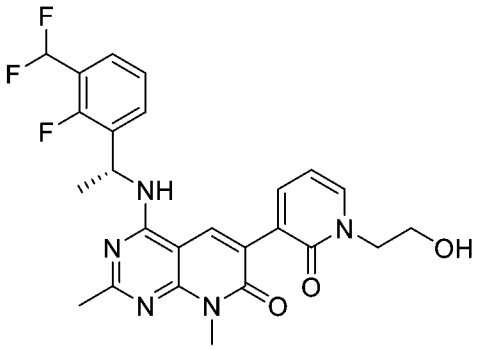
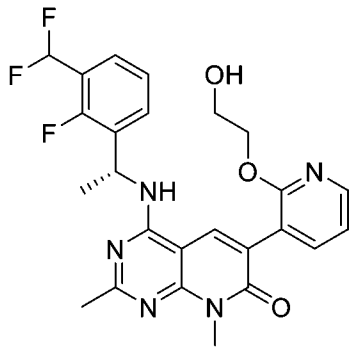
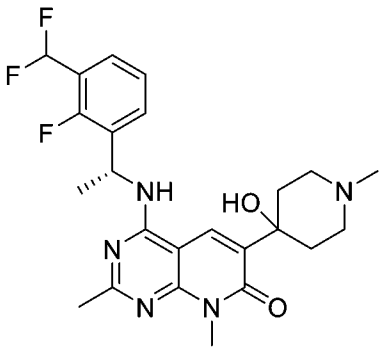
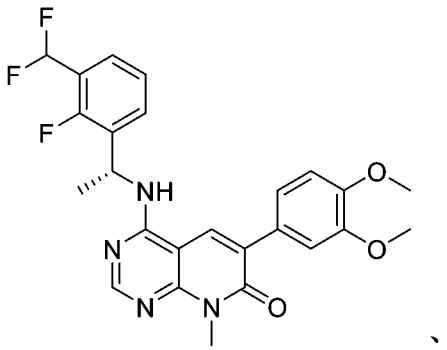
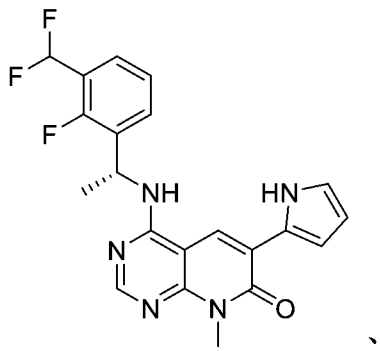
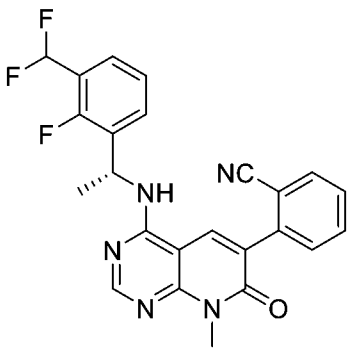
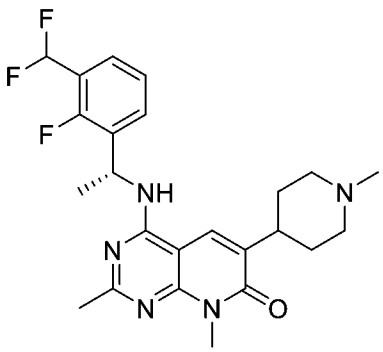
【0132】　本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由合集 2 之化合物組成之群：

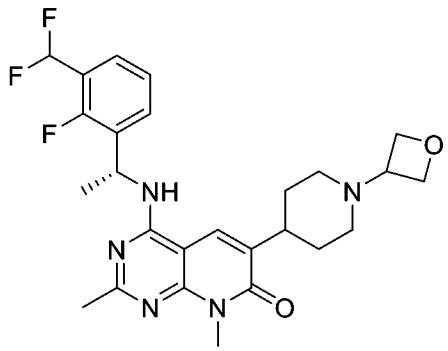
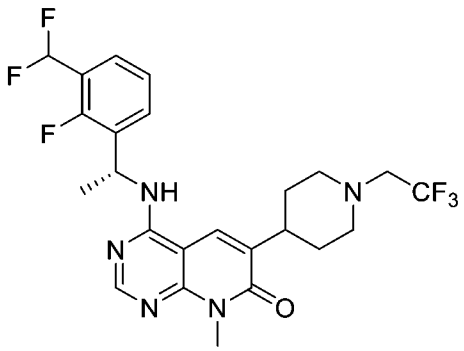
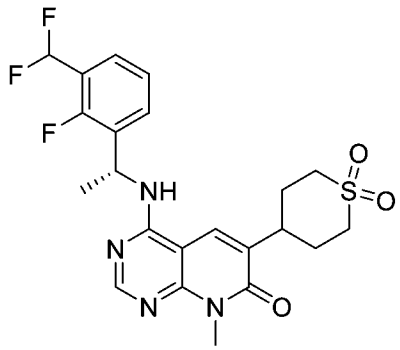
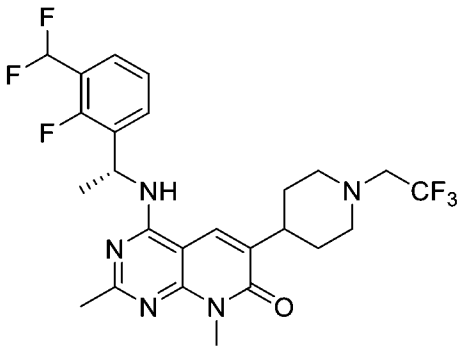
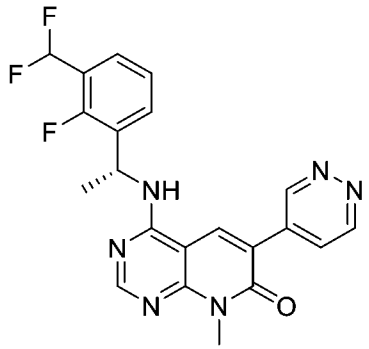
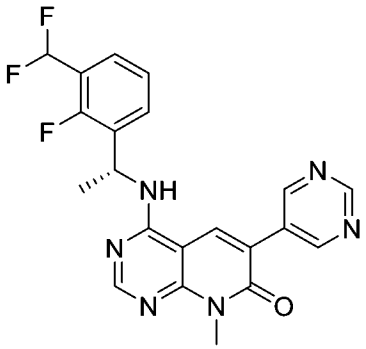
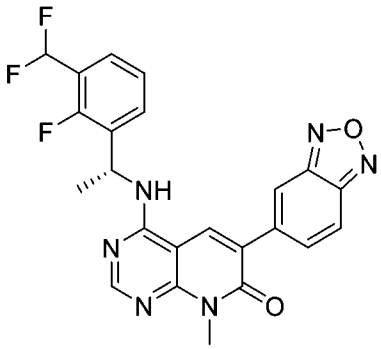
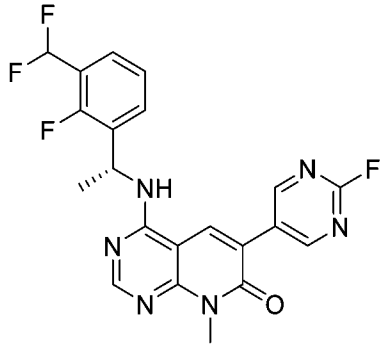
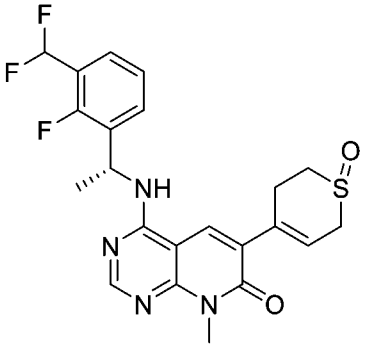
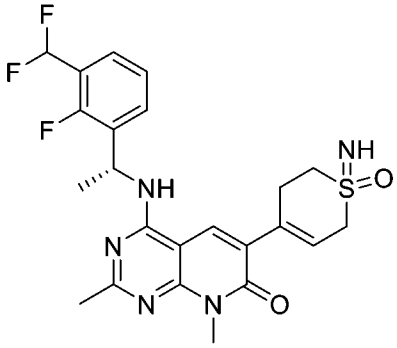
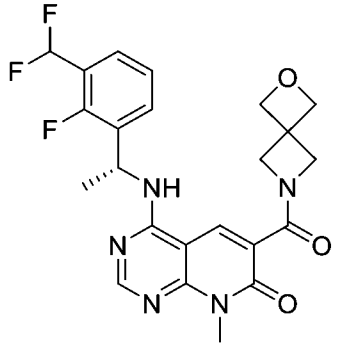
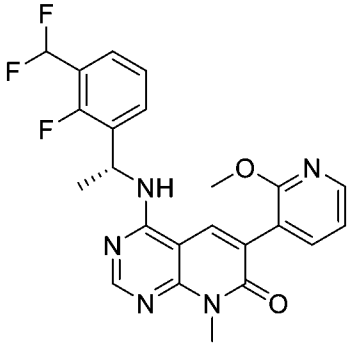
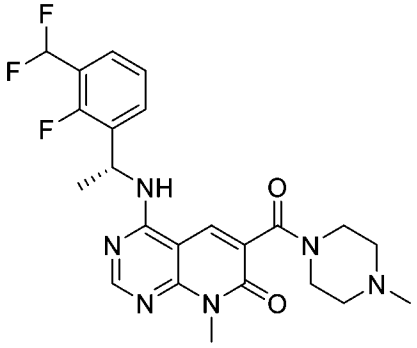
合集 2：本發明之某些化合物

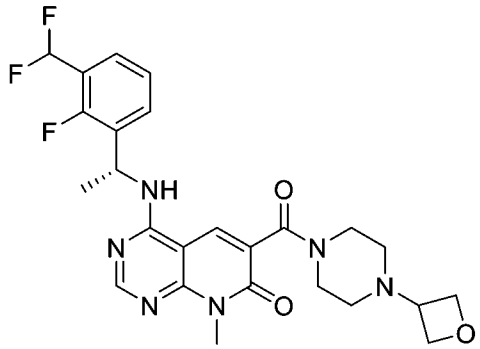
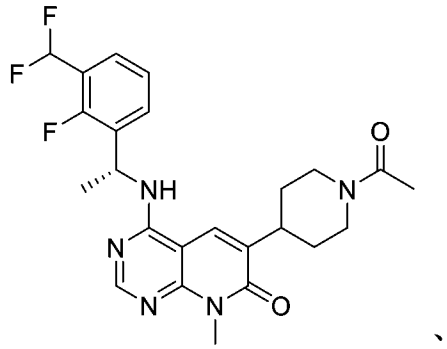
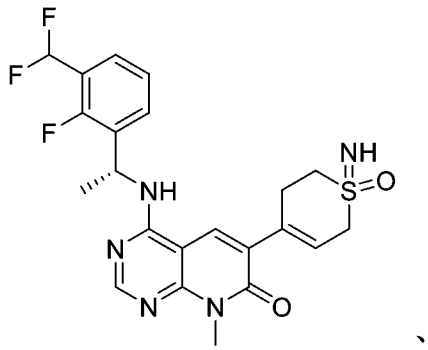
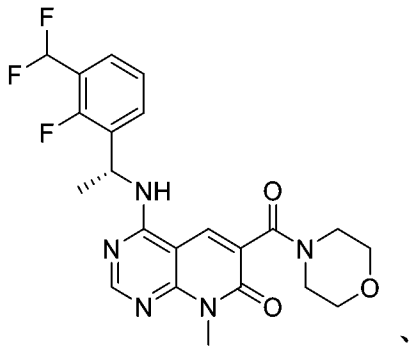
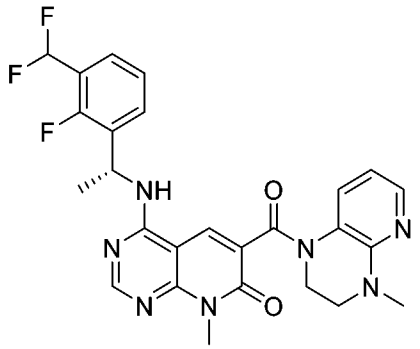
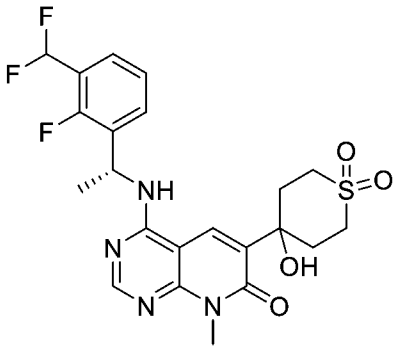
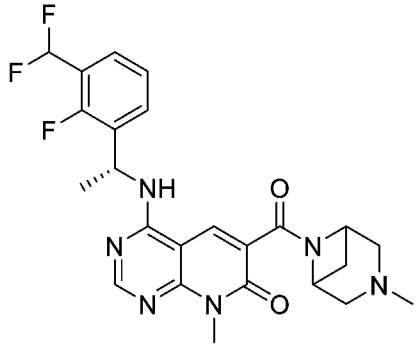
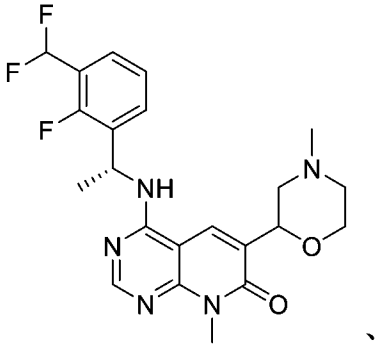
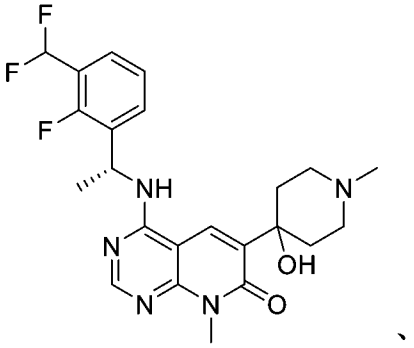
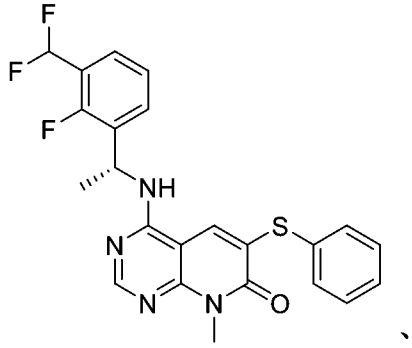
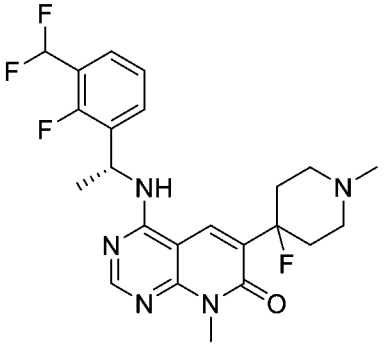
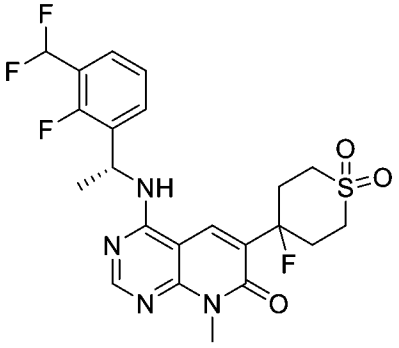


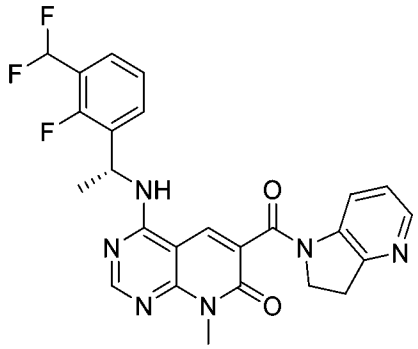
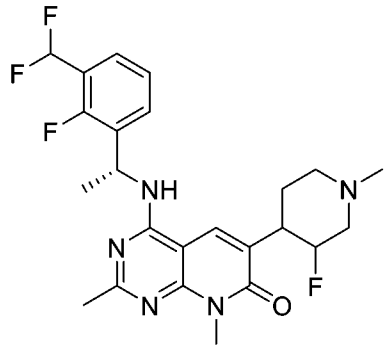
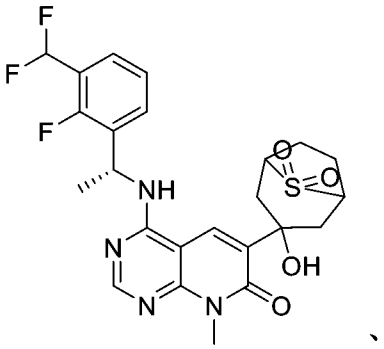
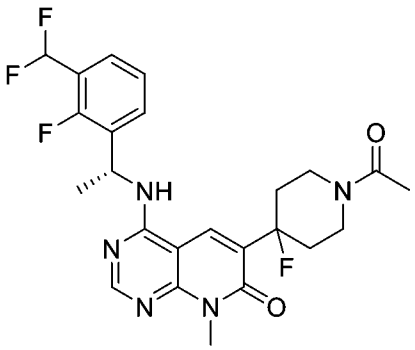
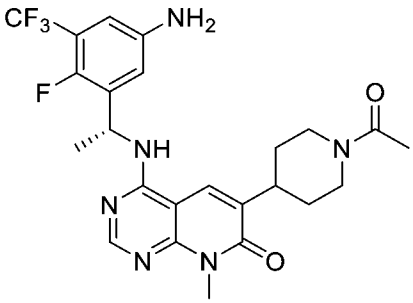
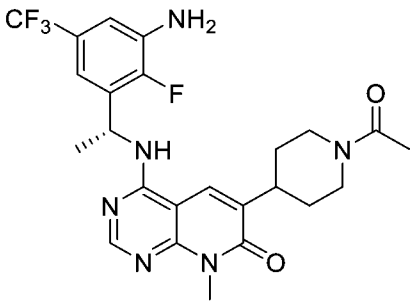
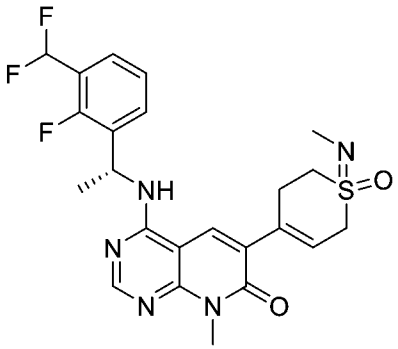
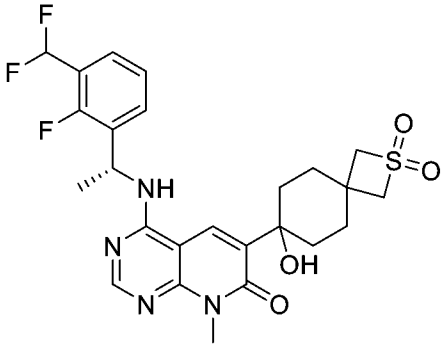
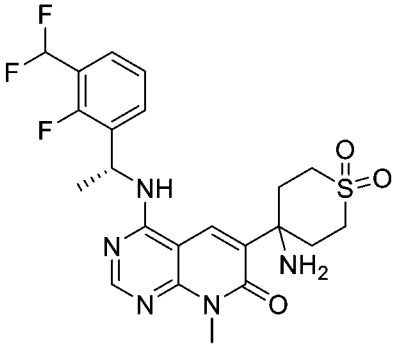
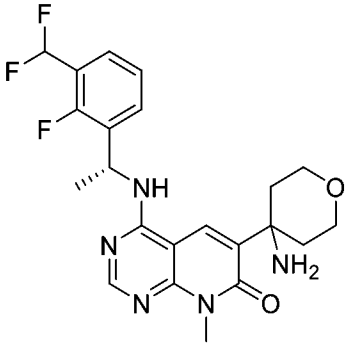
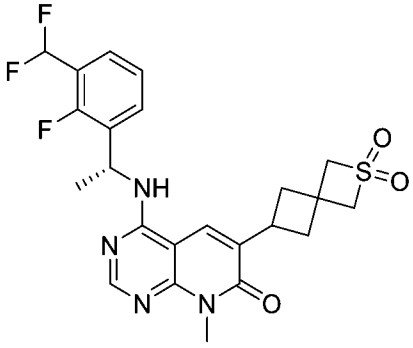

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

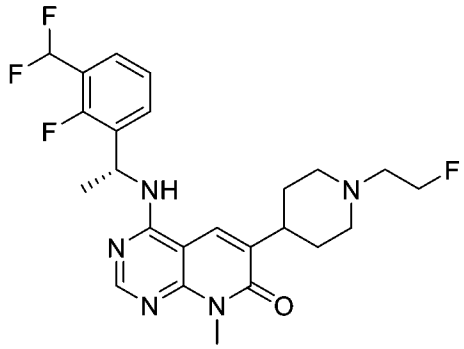
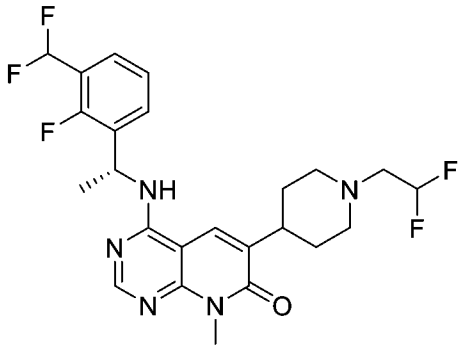
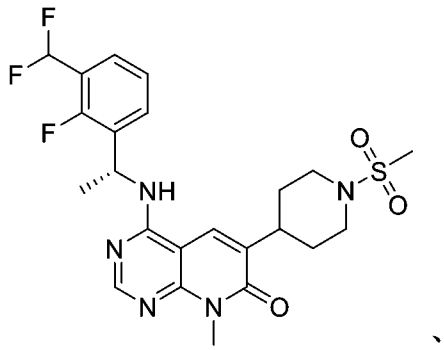
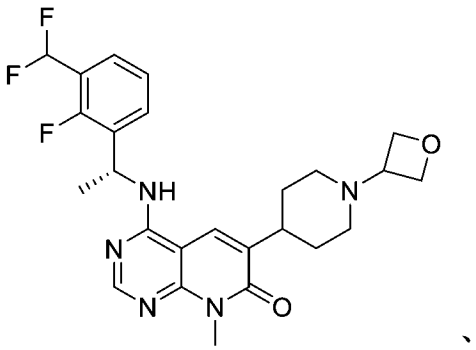
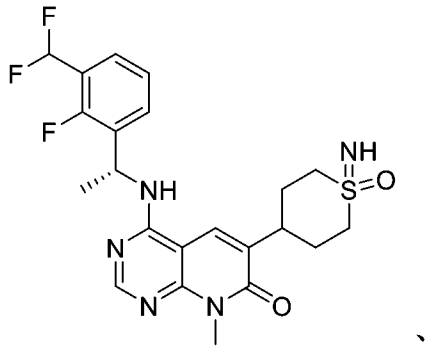
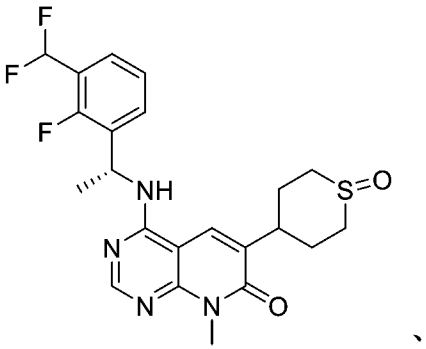
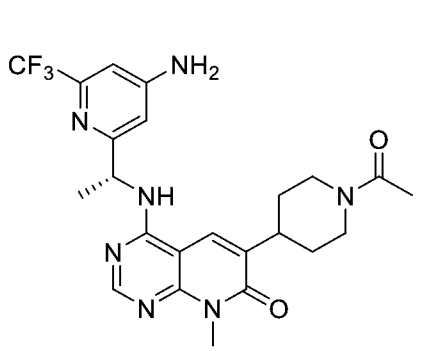
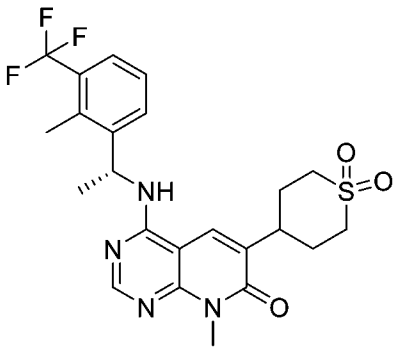
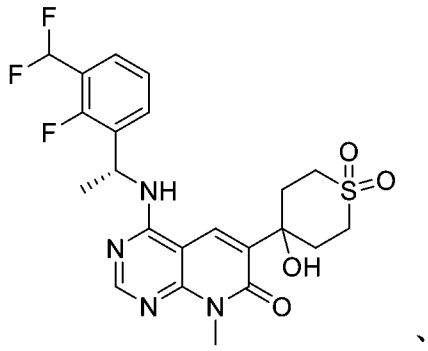
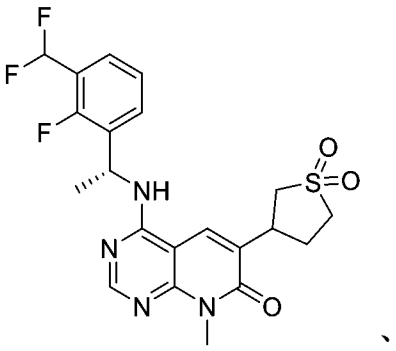
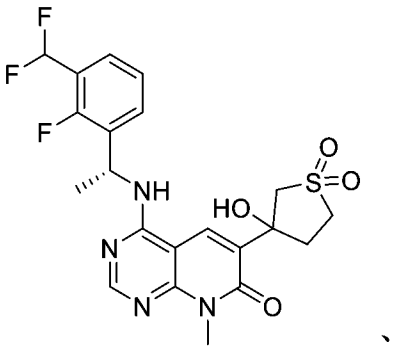


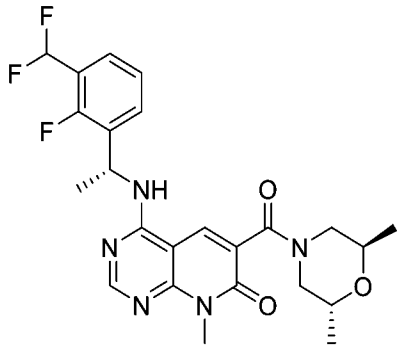
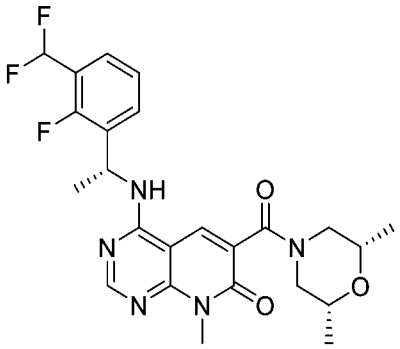
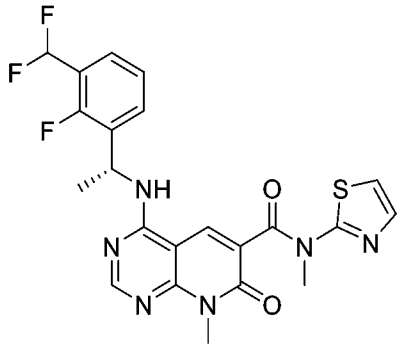
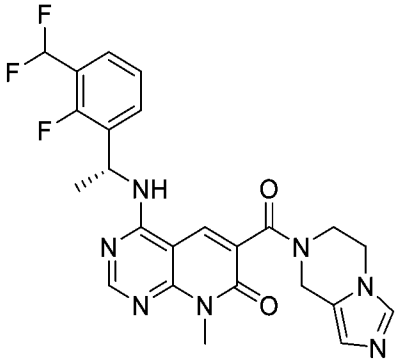
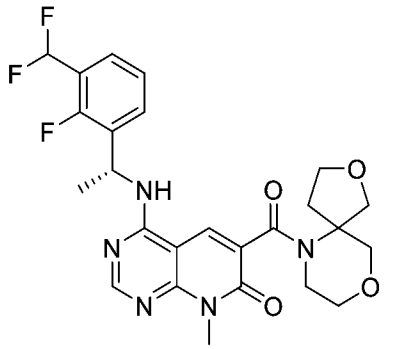
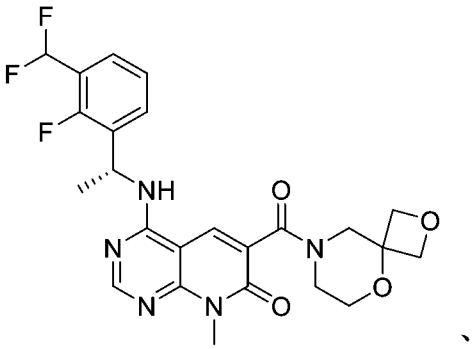
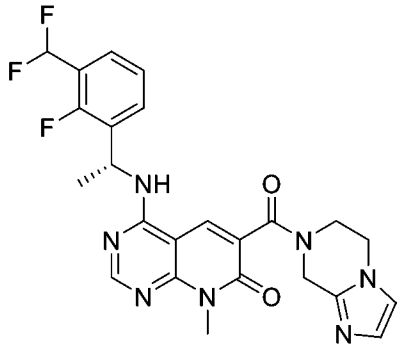
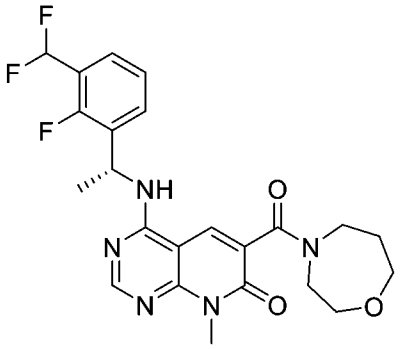
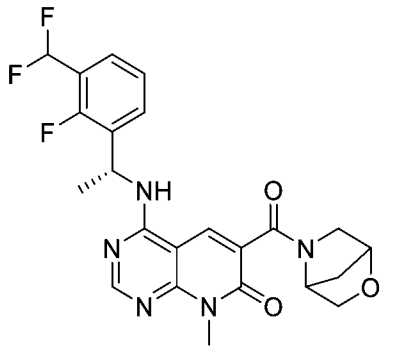
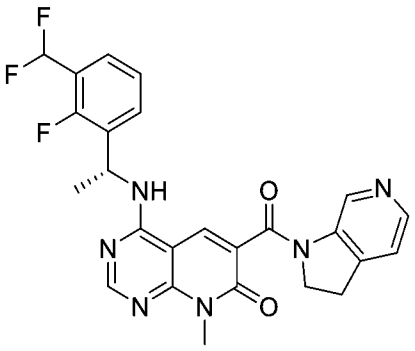

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

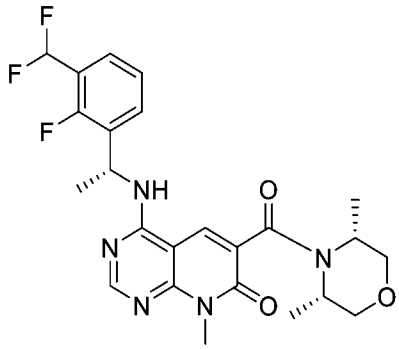
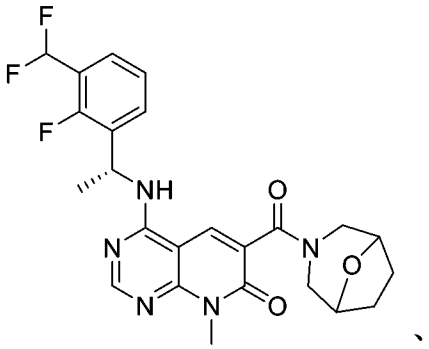
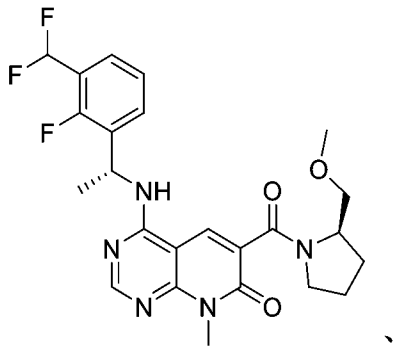
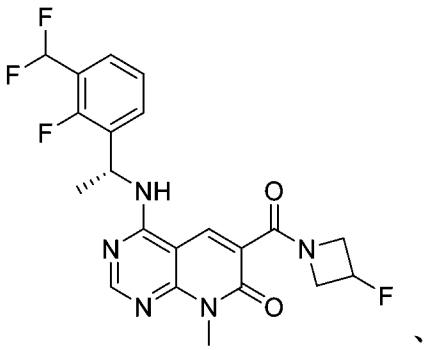
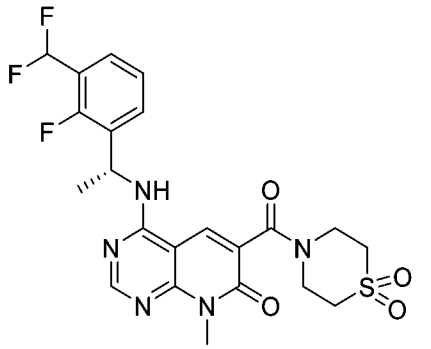
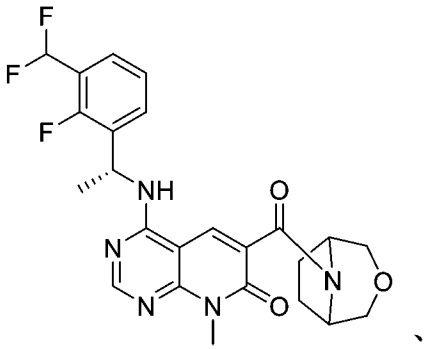
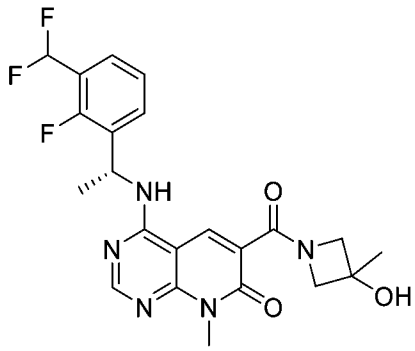
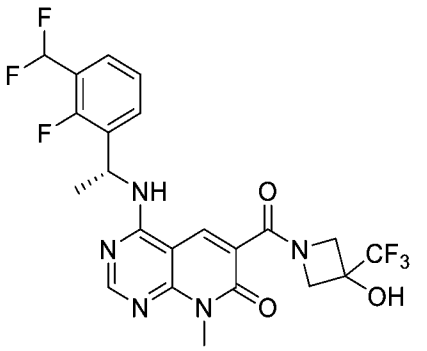
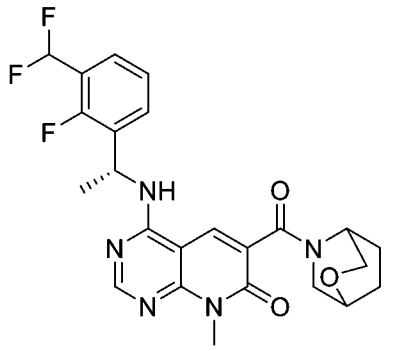
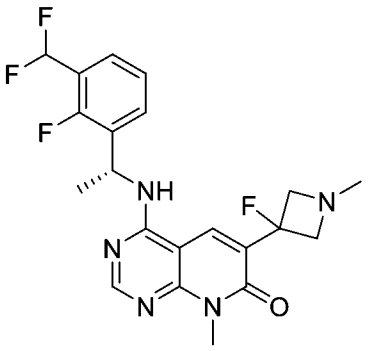
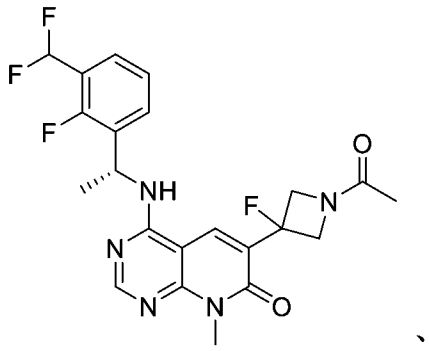

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

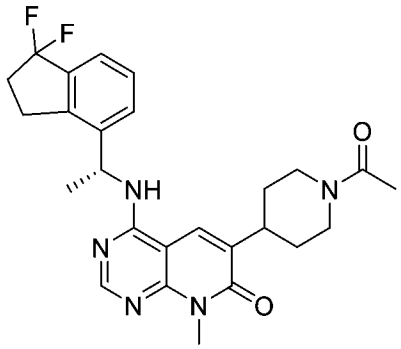
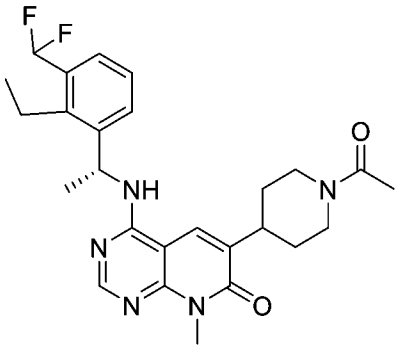
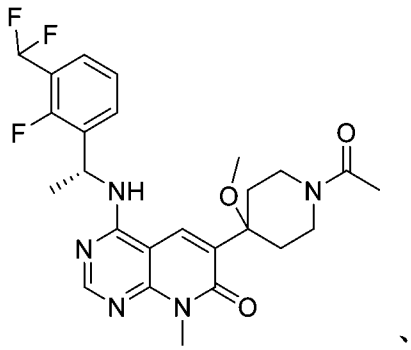
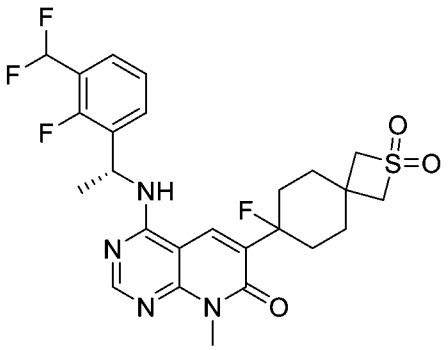
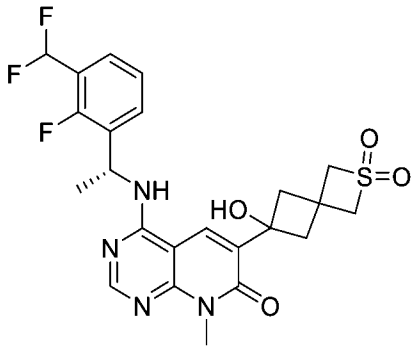
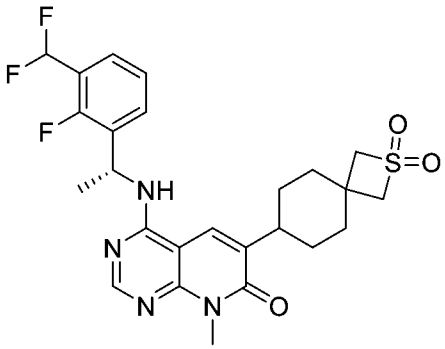
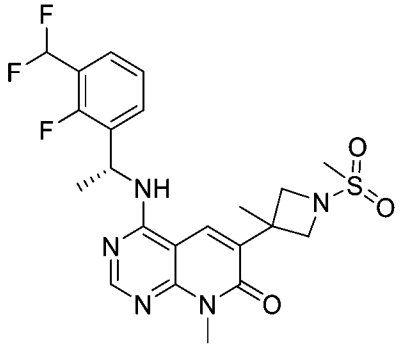
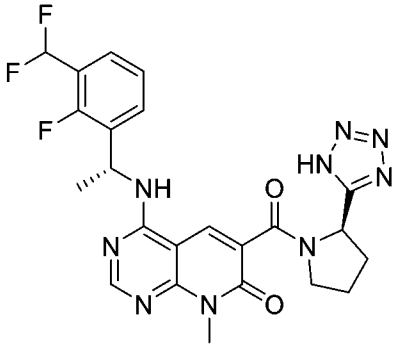
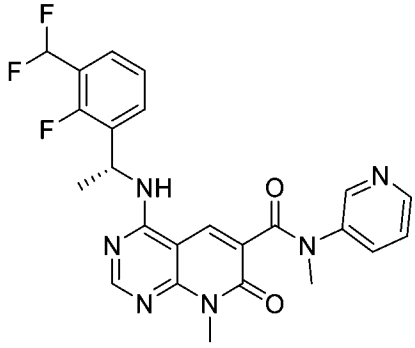
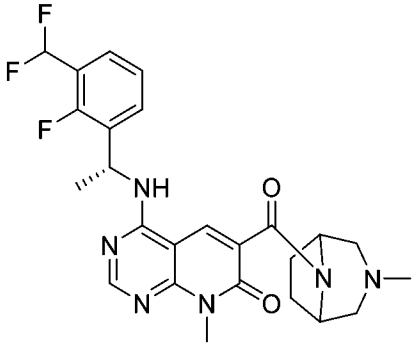

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

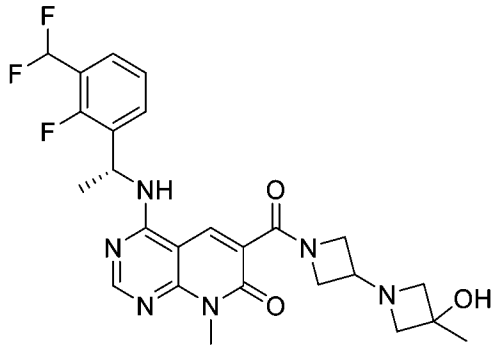
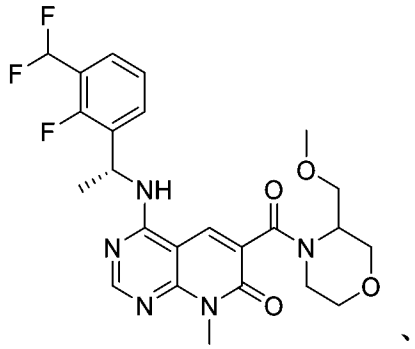
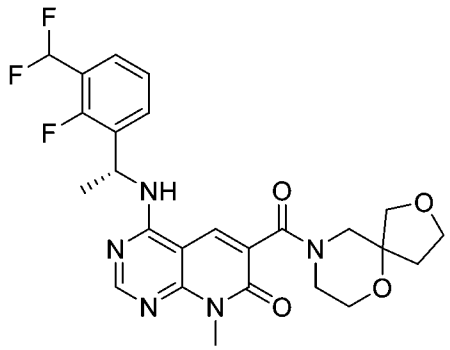
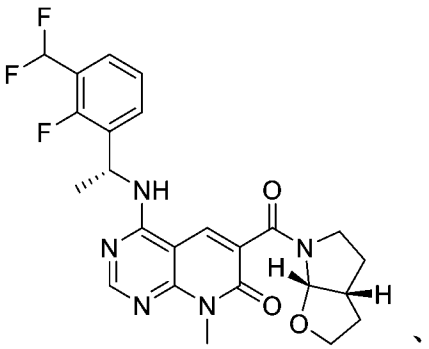
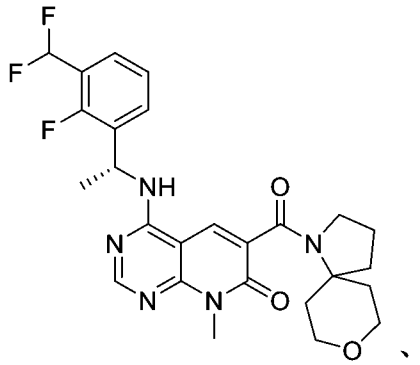
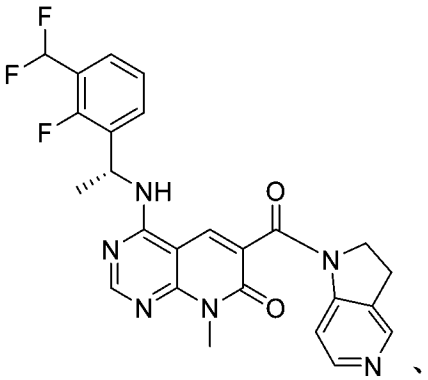
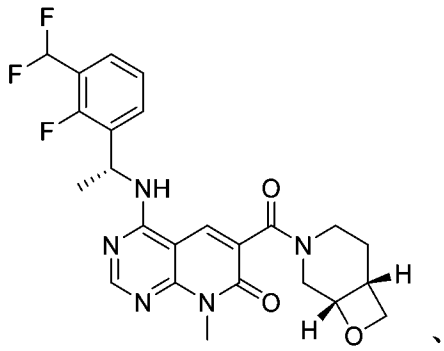
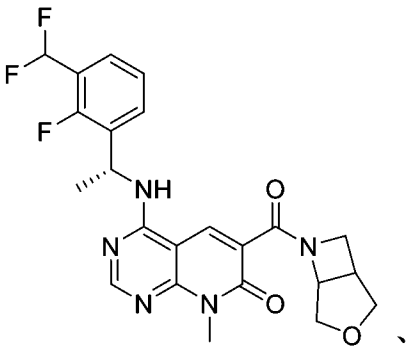
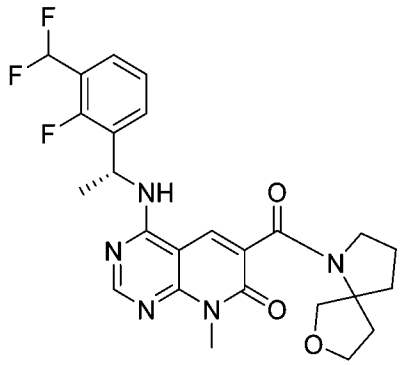
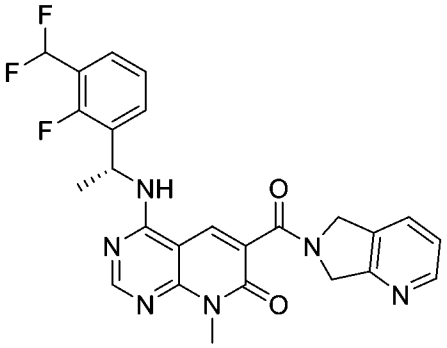

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

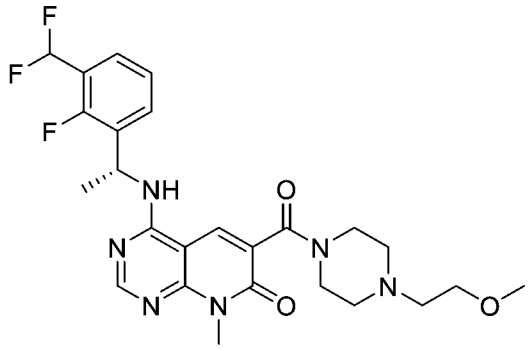
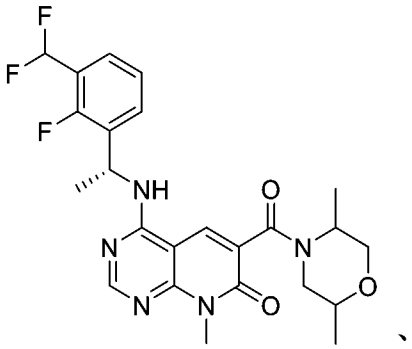
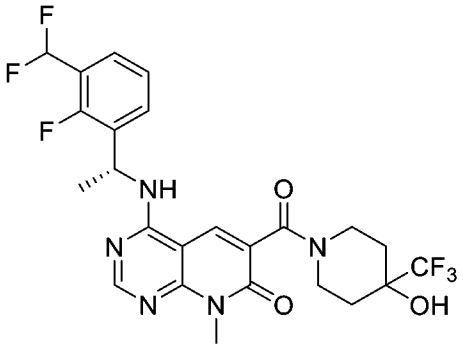
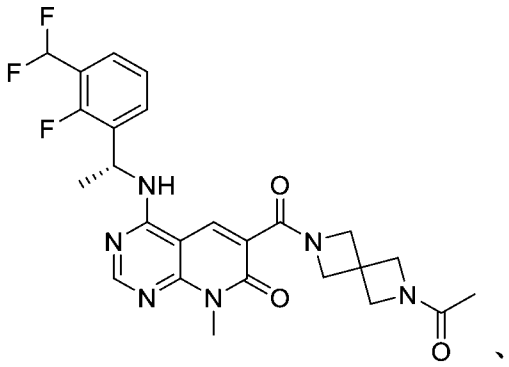
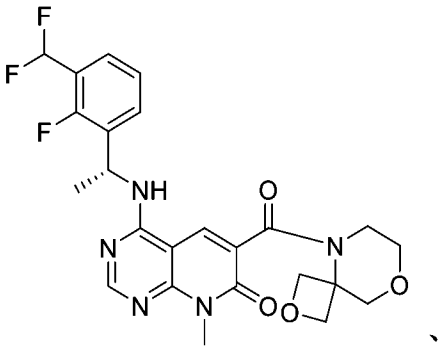
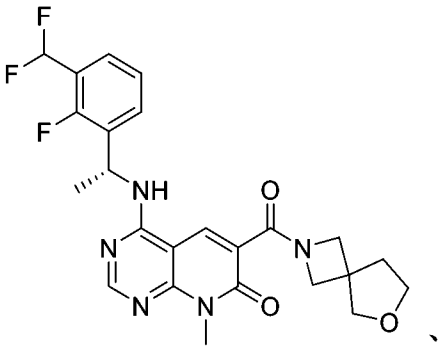
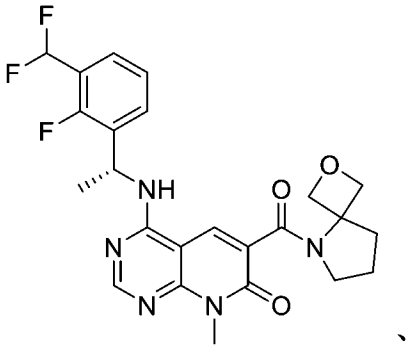
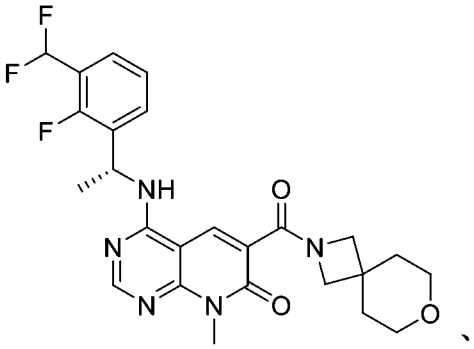
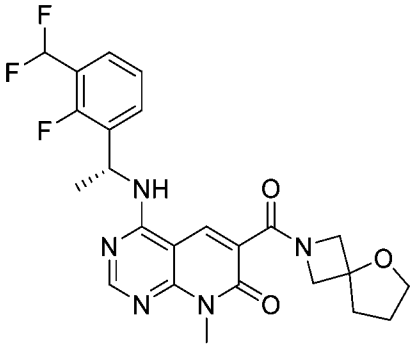
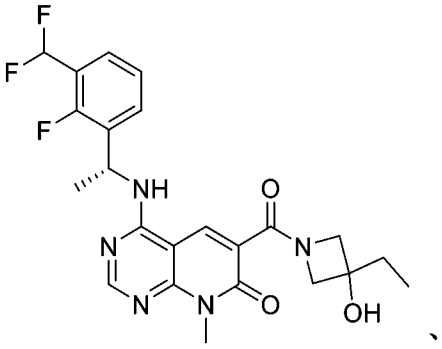

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

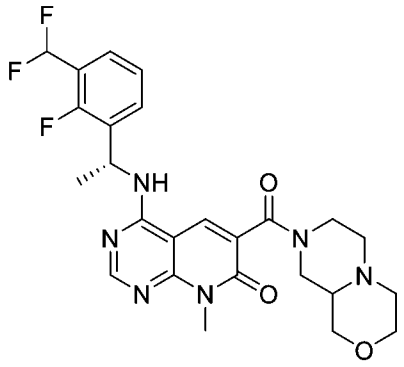
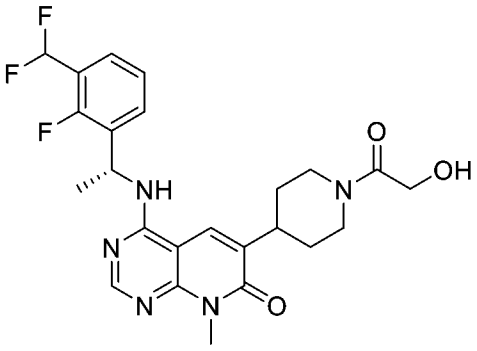
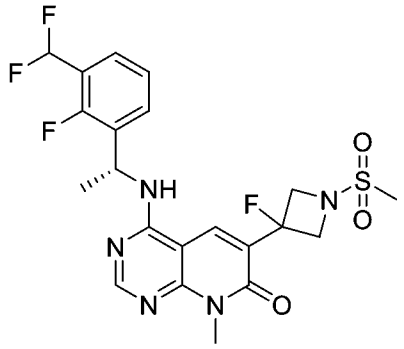
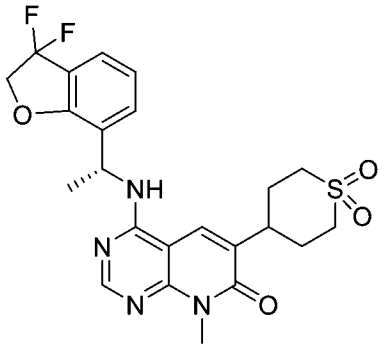
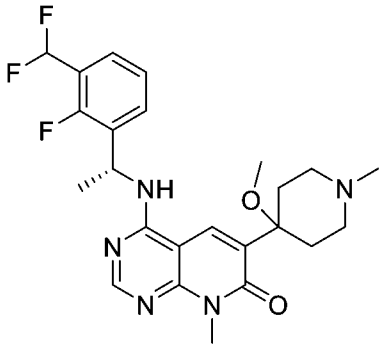
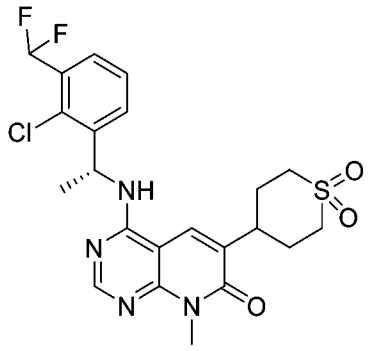
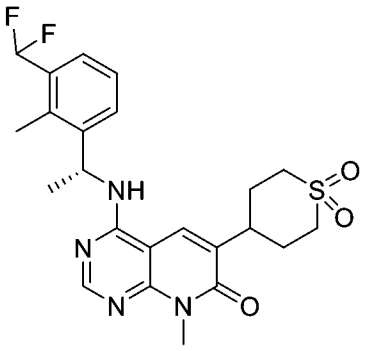
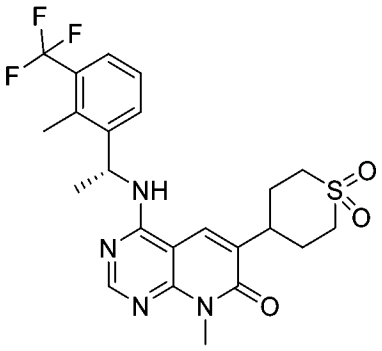
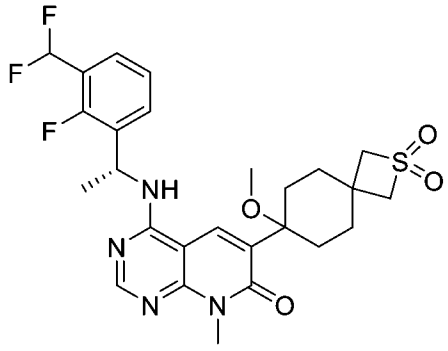
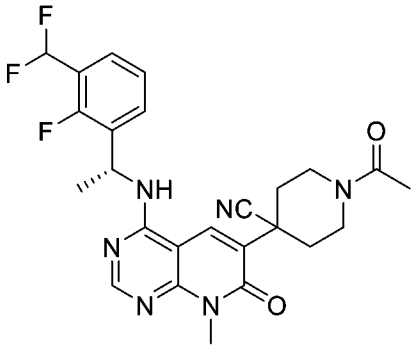
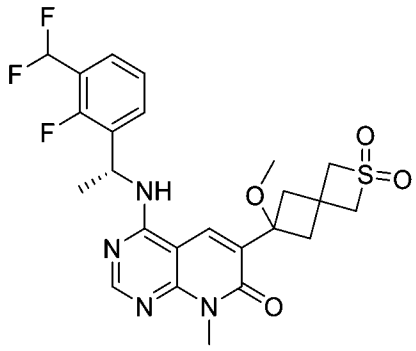
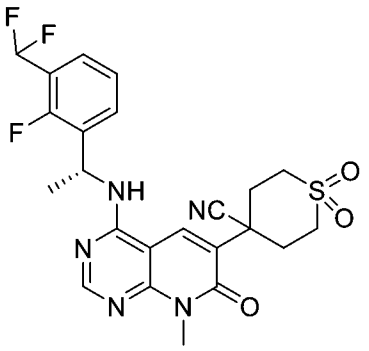

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

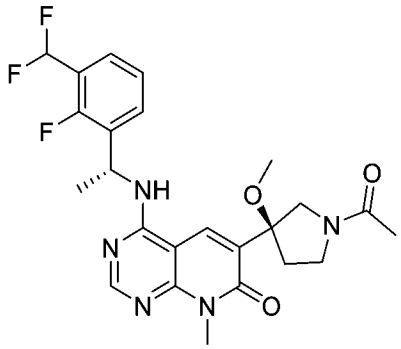

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

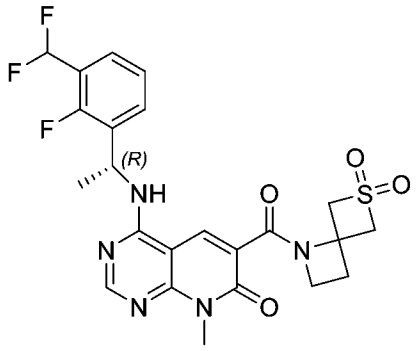

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及



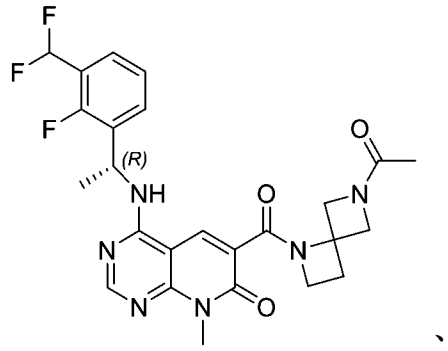
。

【0133】　本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由合集 3 之化合物組成之群：

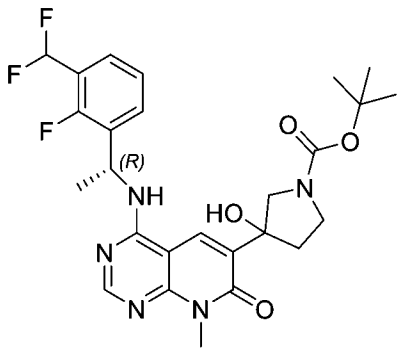
合集 3：本發明之某些化合物



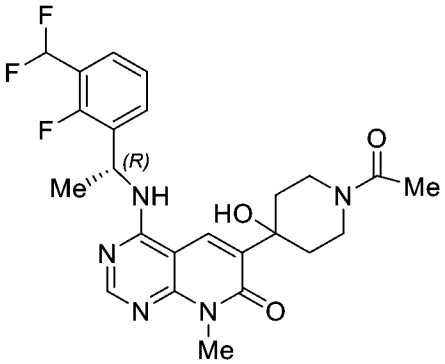
、



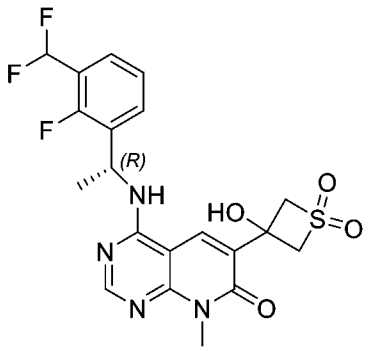
、



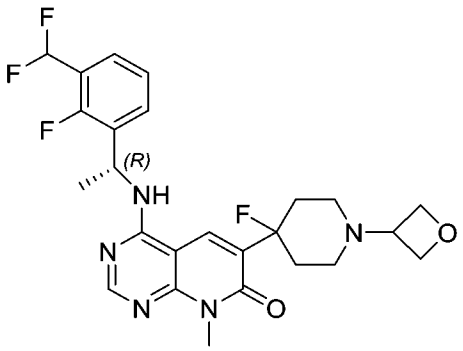
、



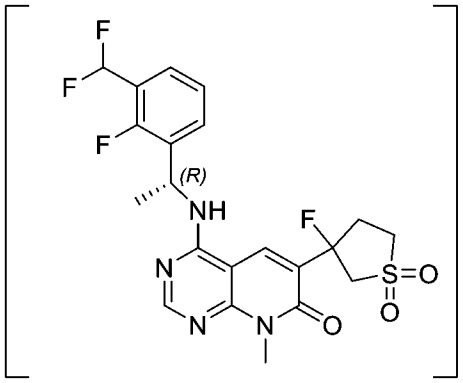
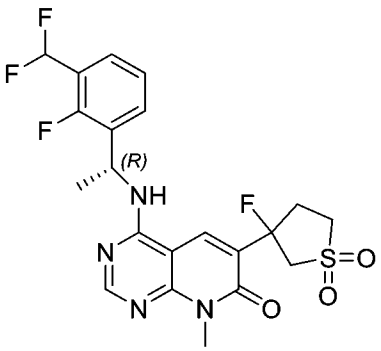
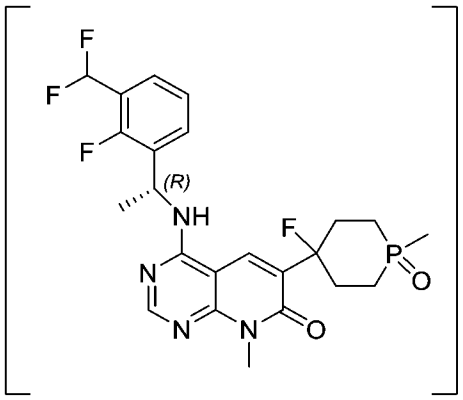
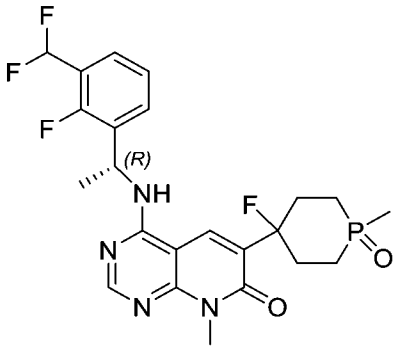
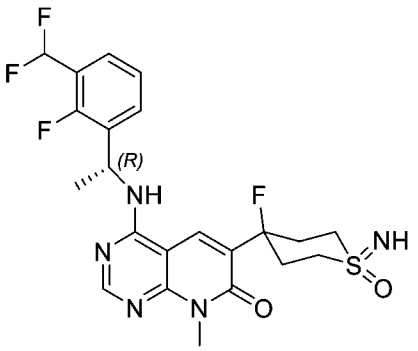
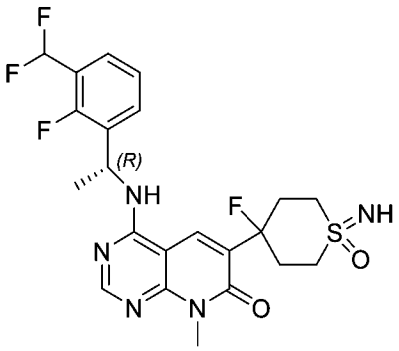
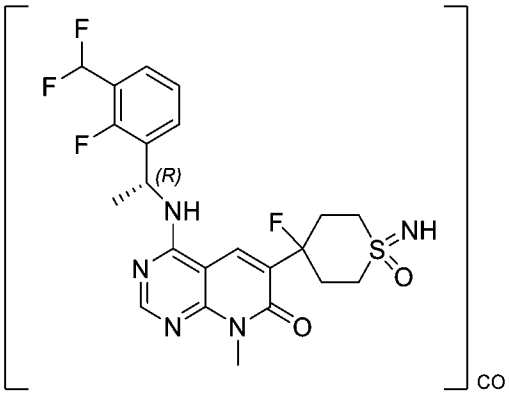
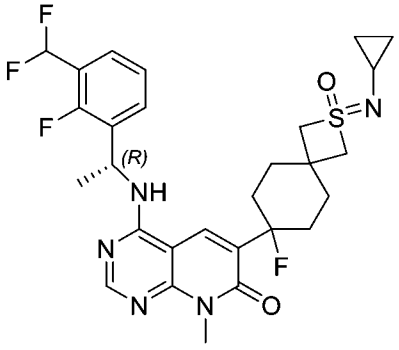
、

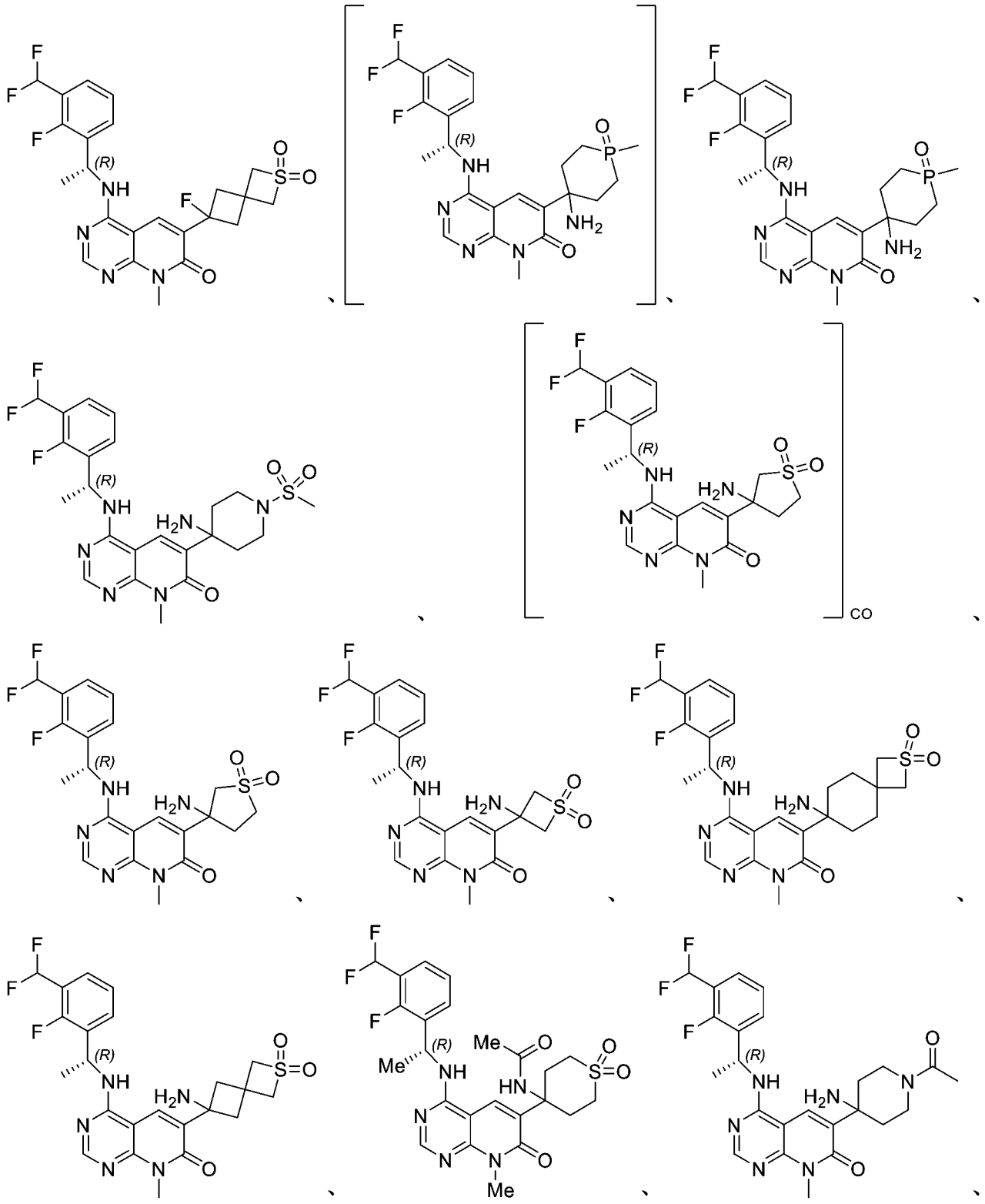


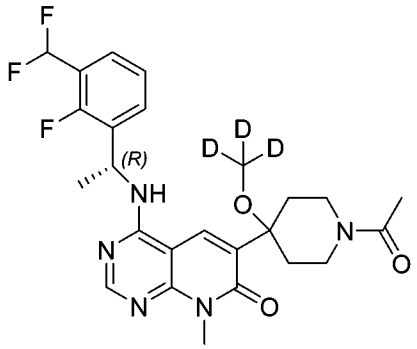
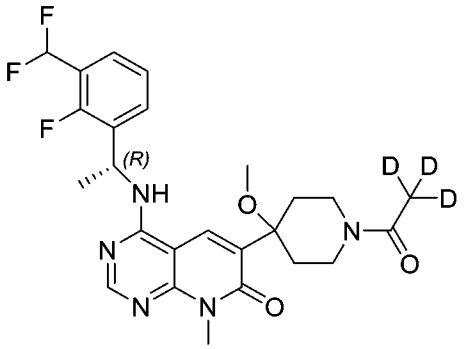
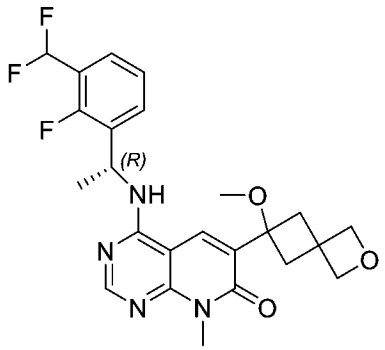
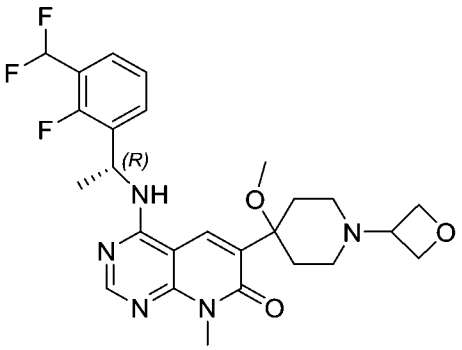
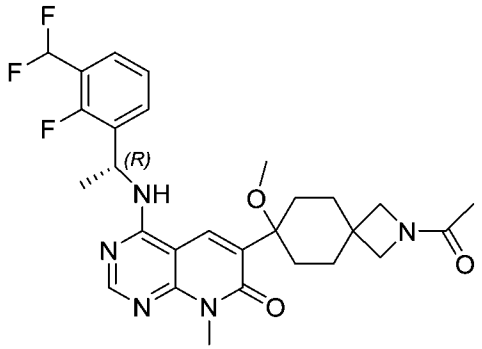
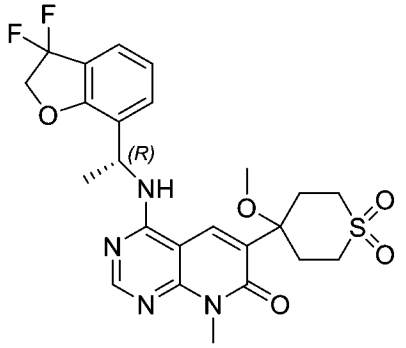
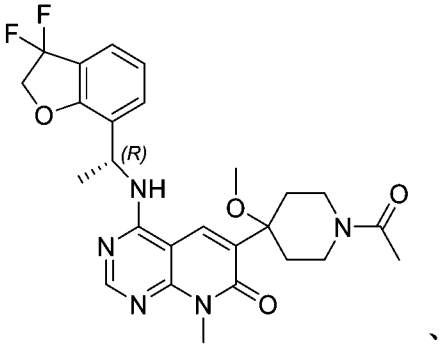
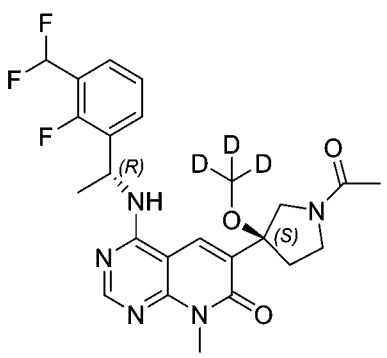
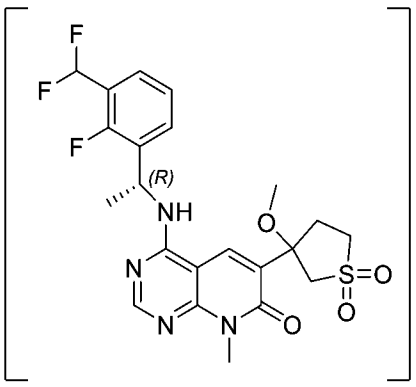
、

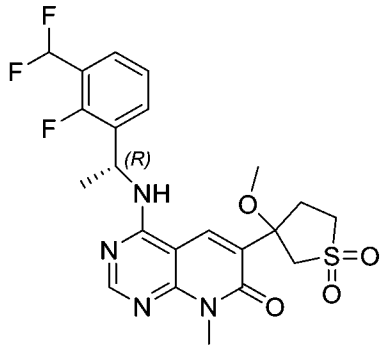
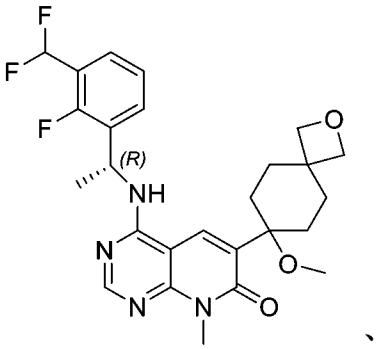
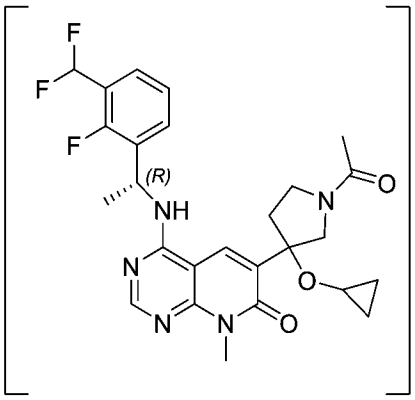
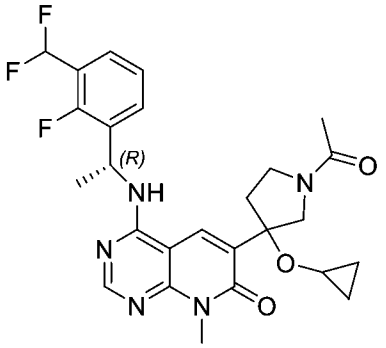
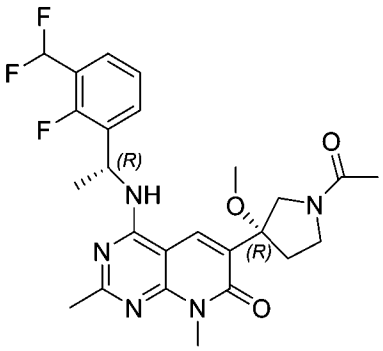
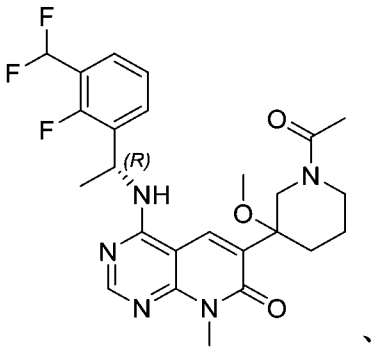
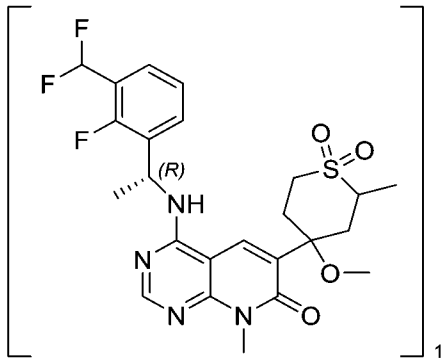
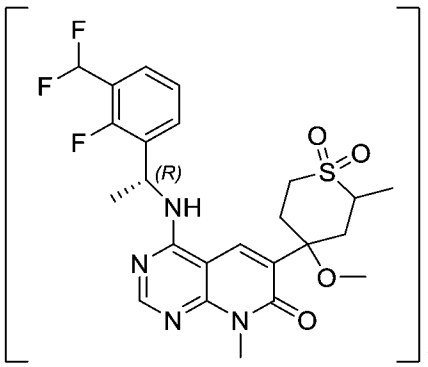
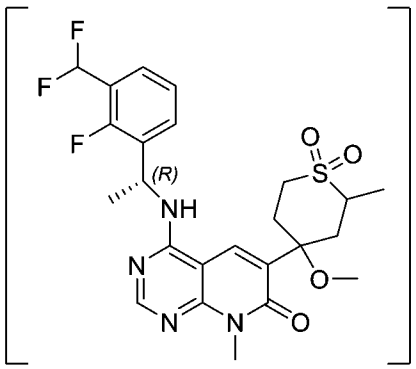
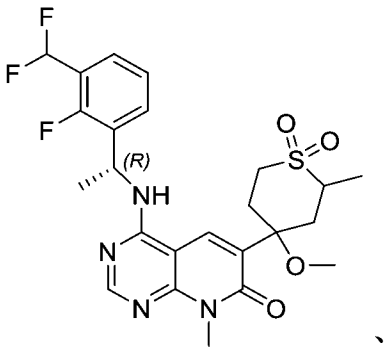
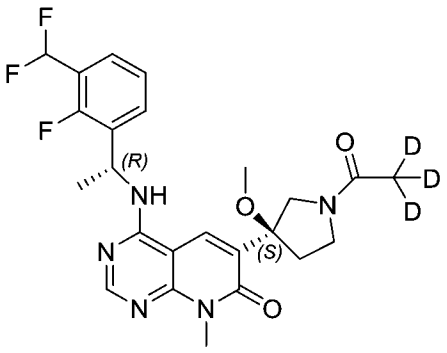
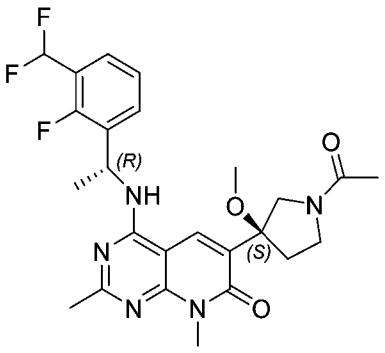


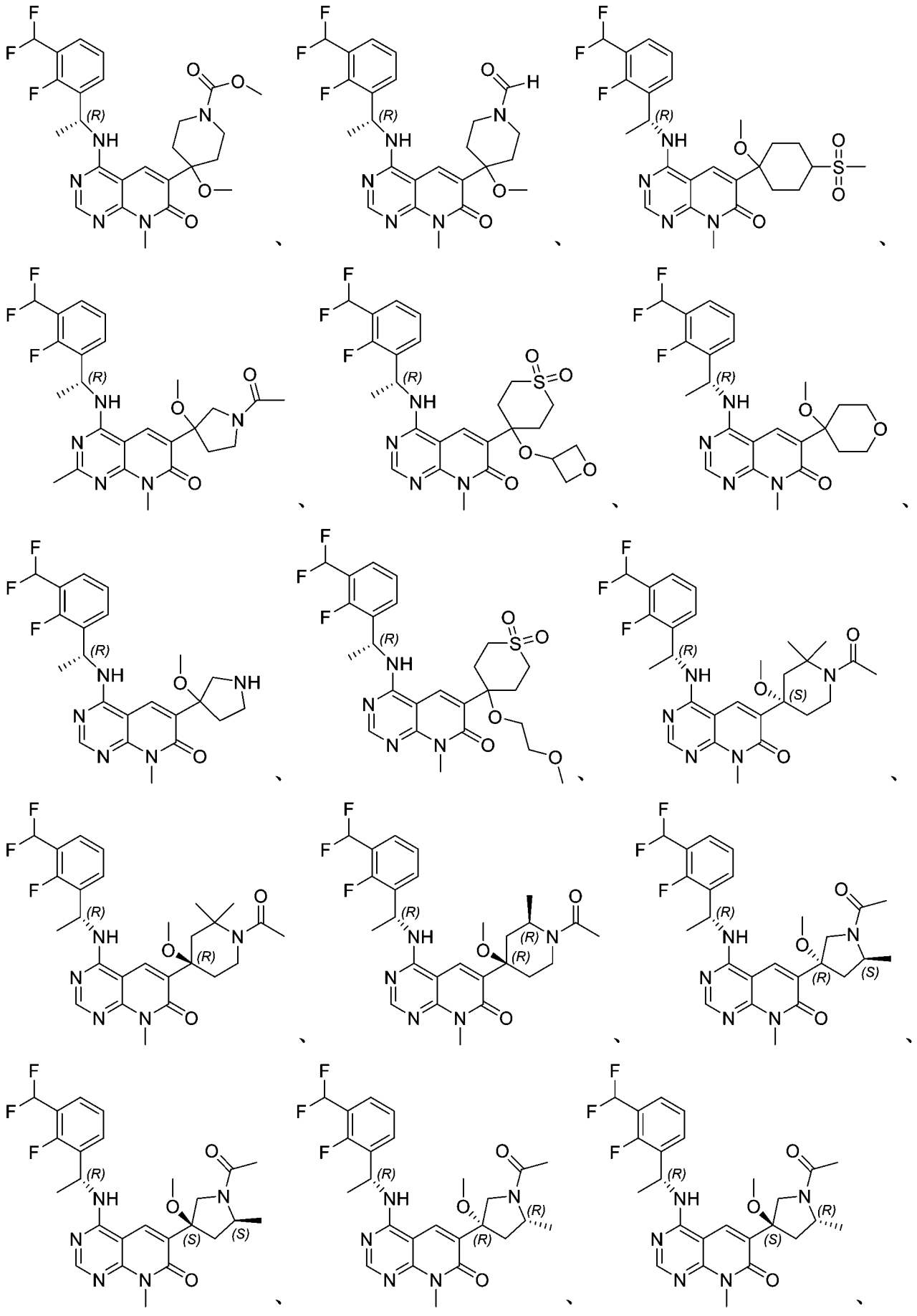
、

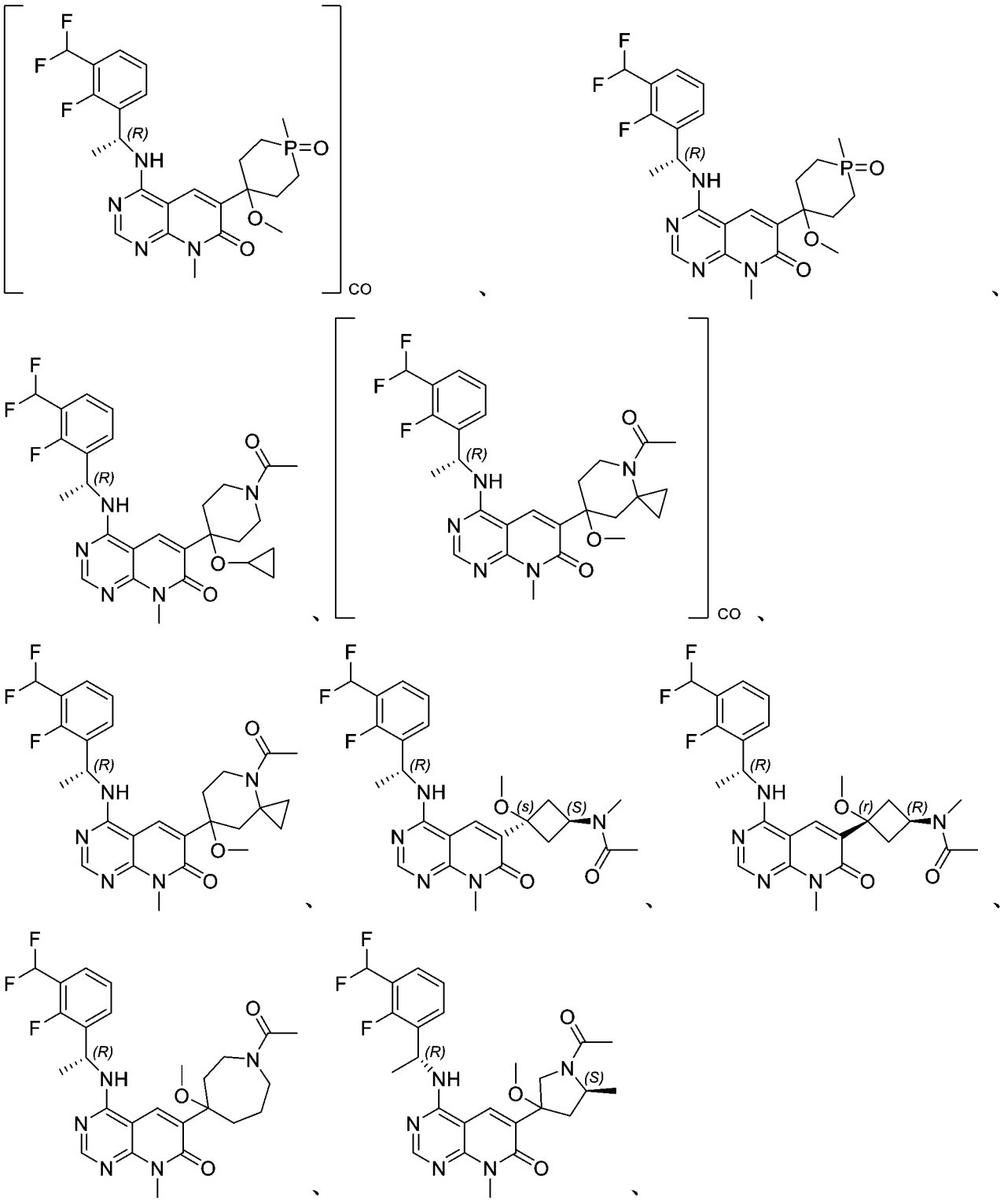

、

、

、

、

、

、

CO
、

、

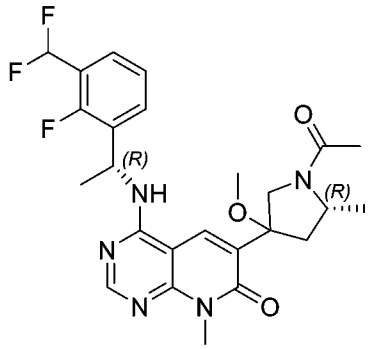
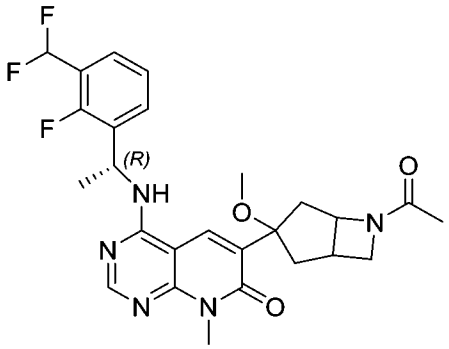
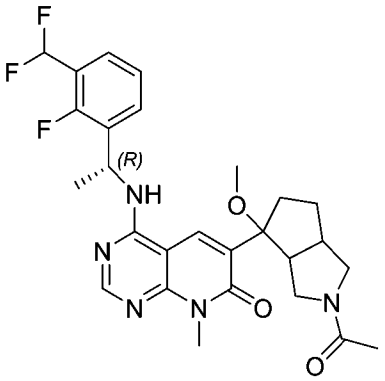
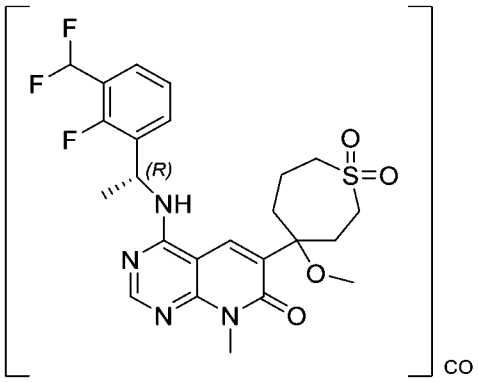
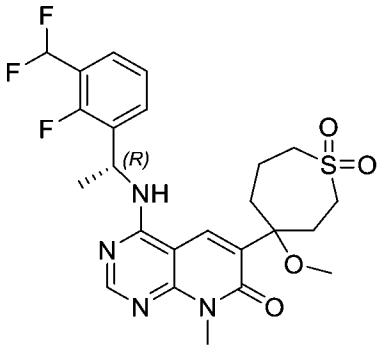
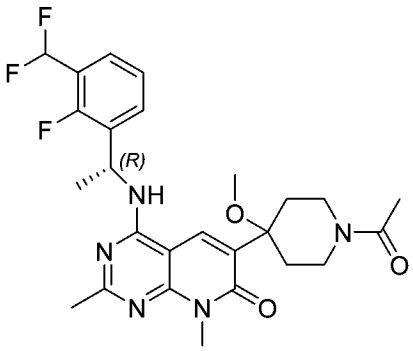
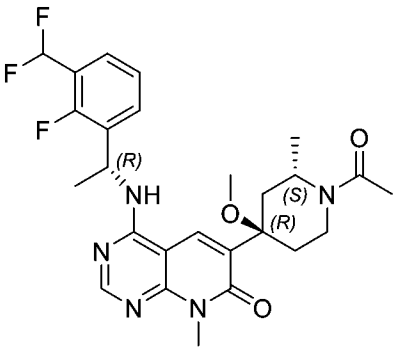
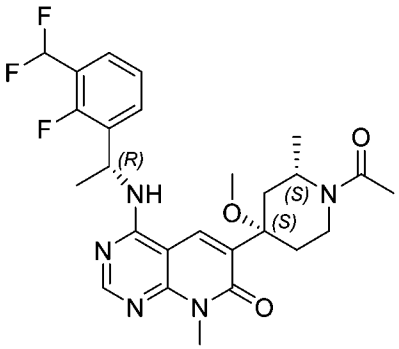
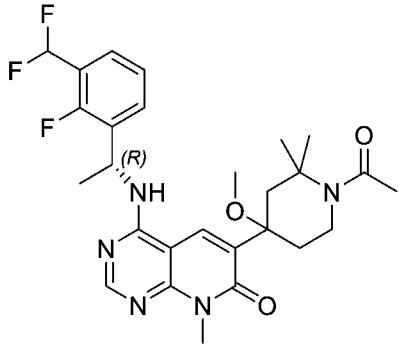
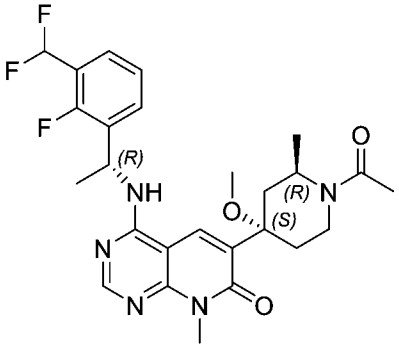
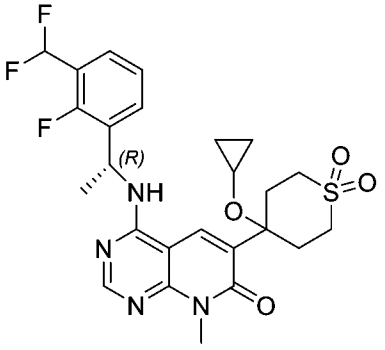


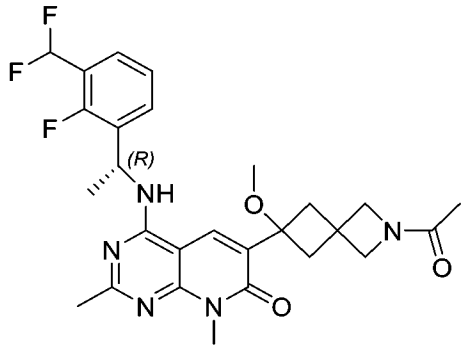
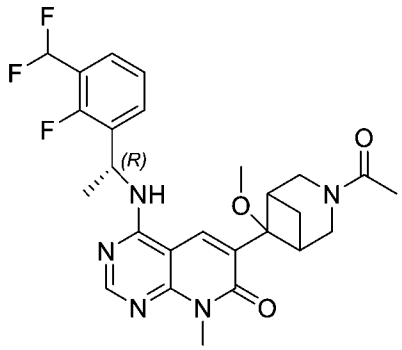
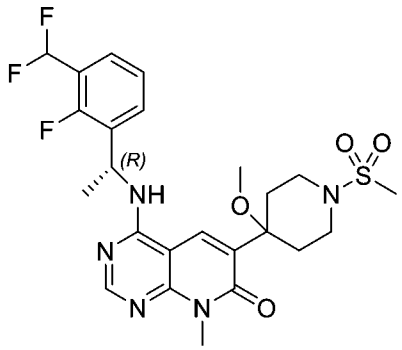
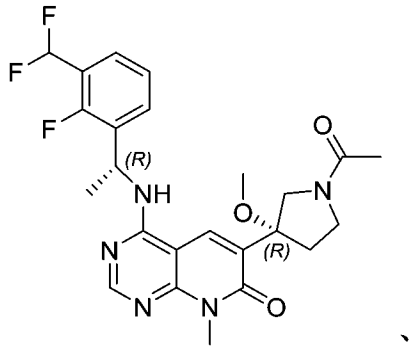
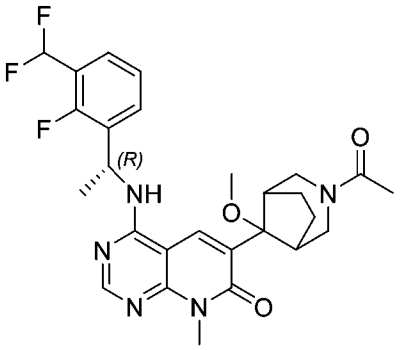
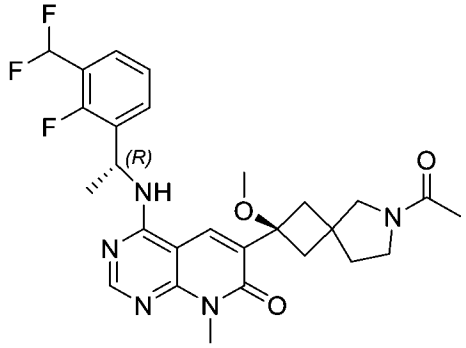
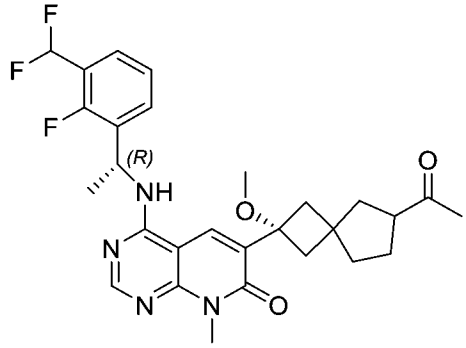
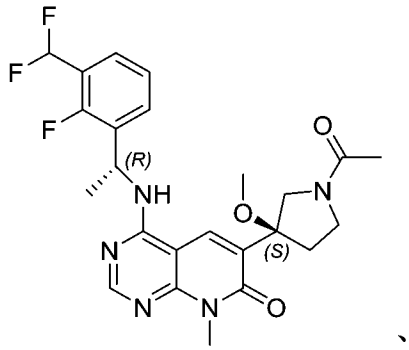
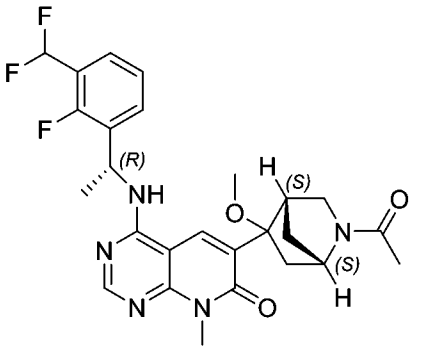
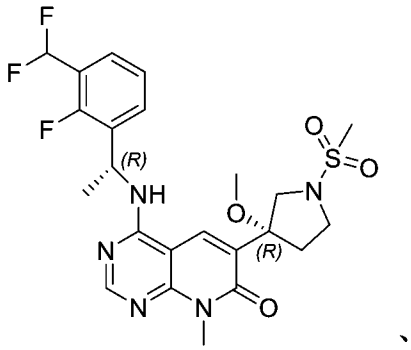

、

、

、

、

、

、

、

、

、

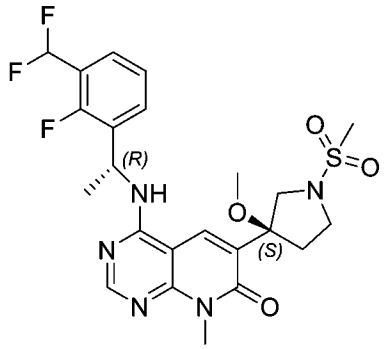
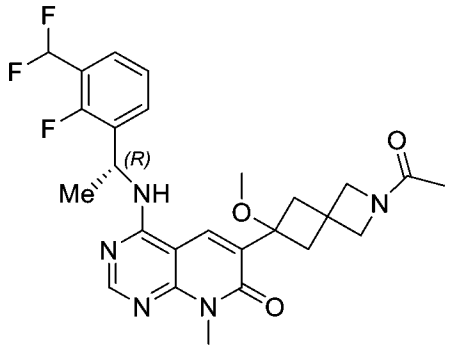
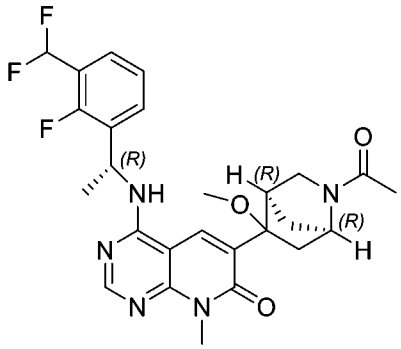
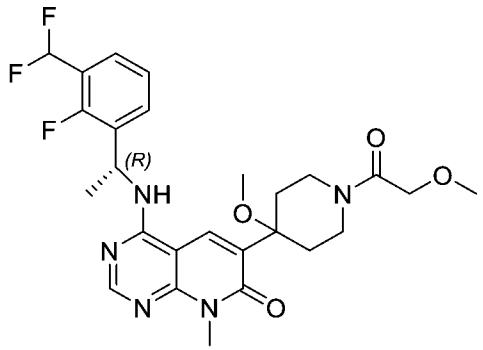
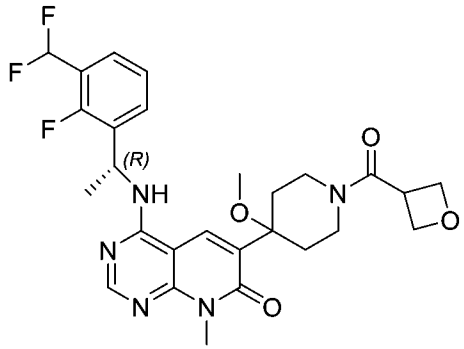
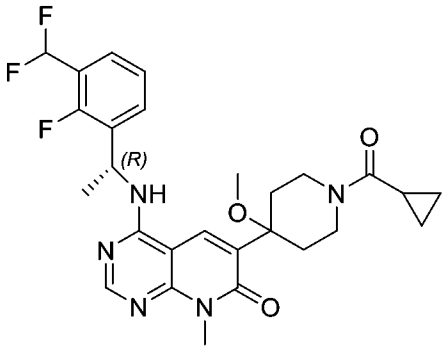
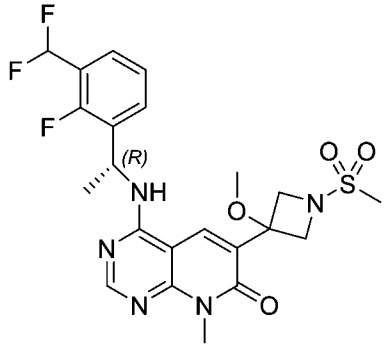
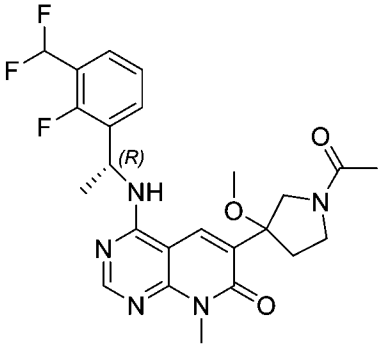
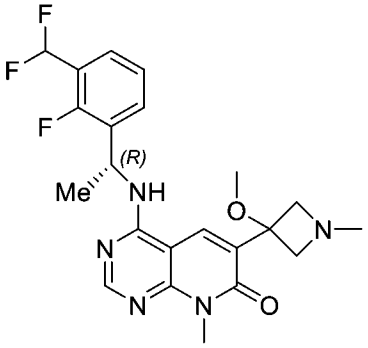
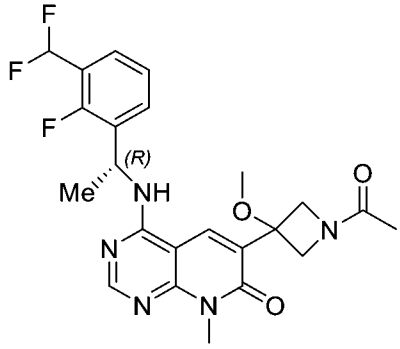
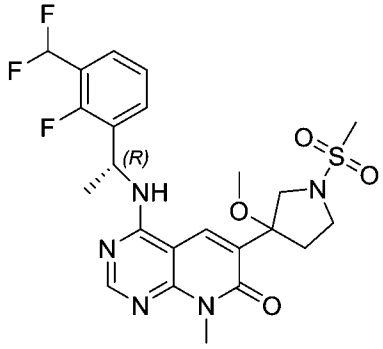

、

、

、

、

、

、

1、

co、

、

、

、

、

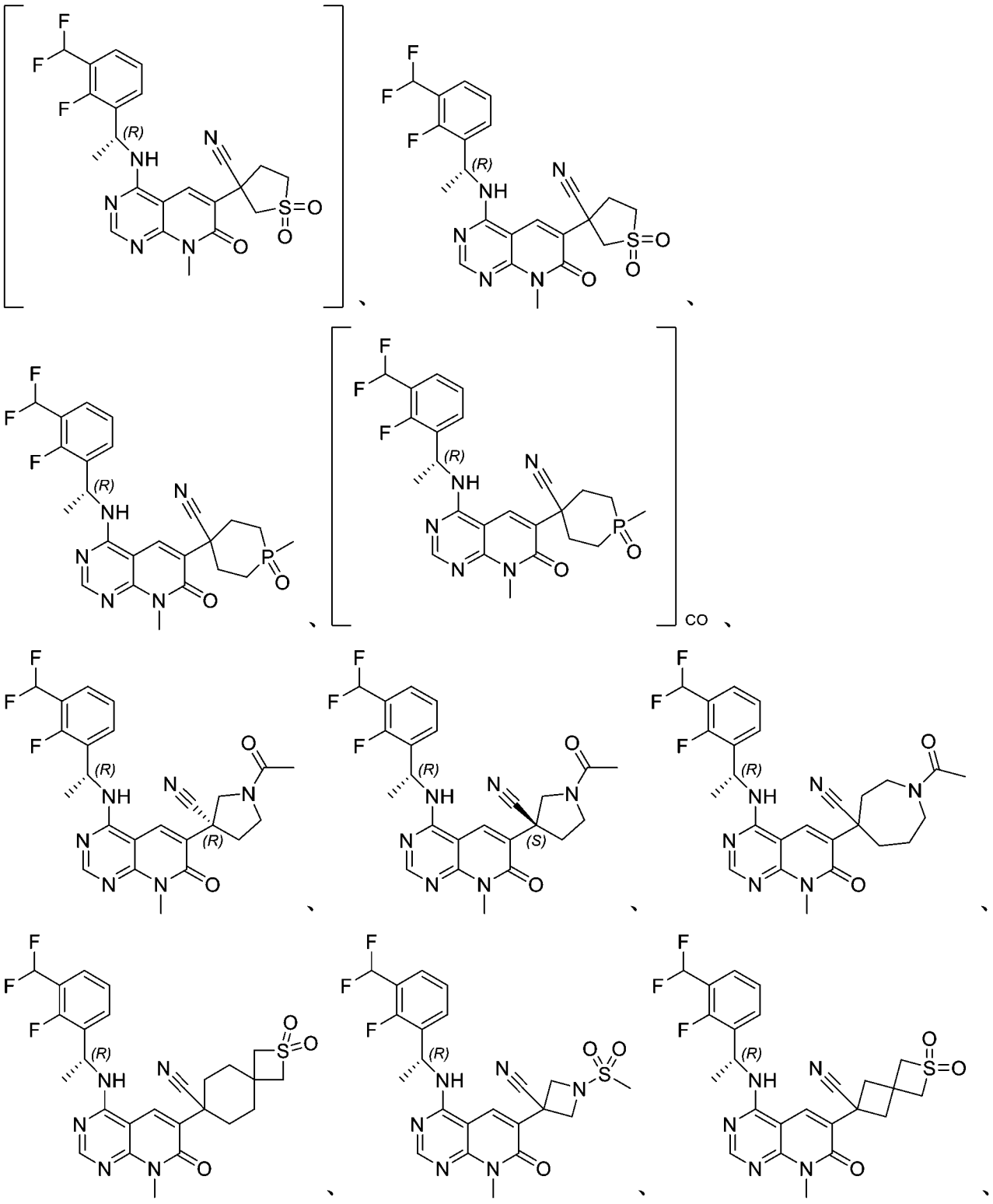


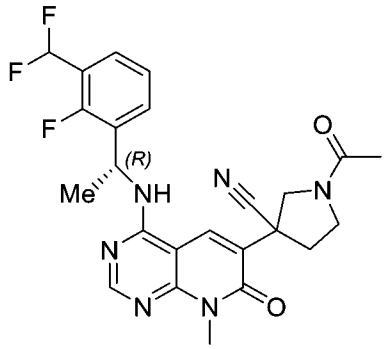
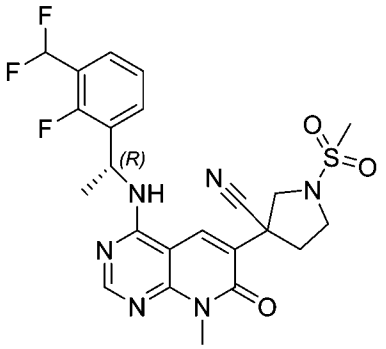
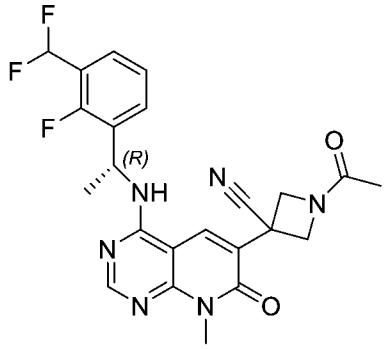
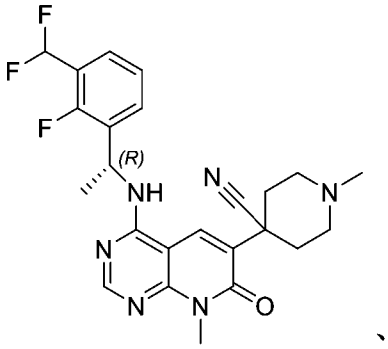
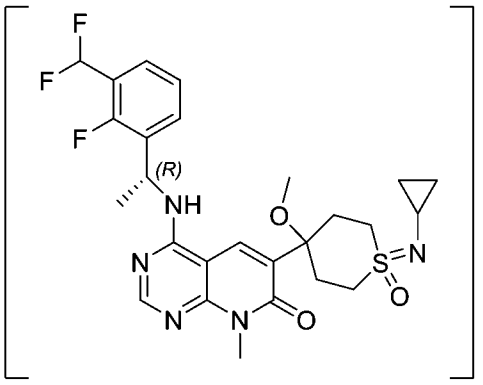
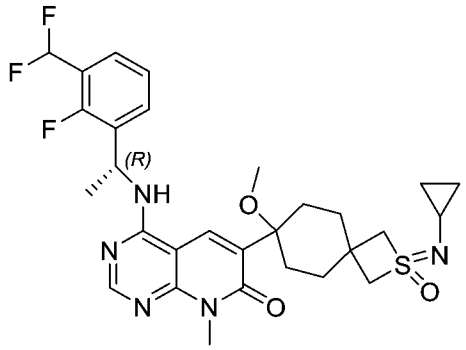
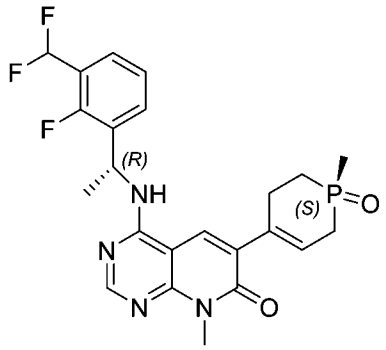
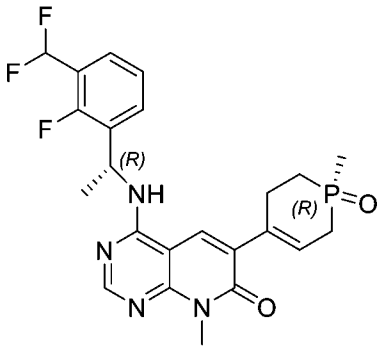
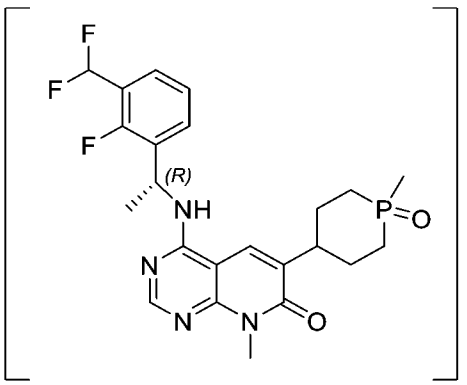
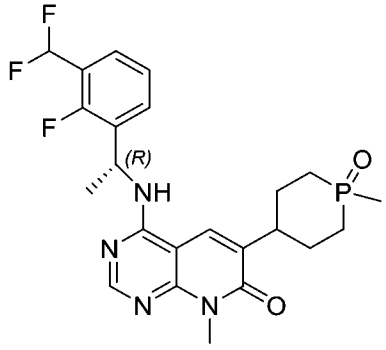


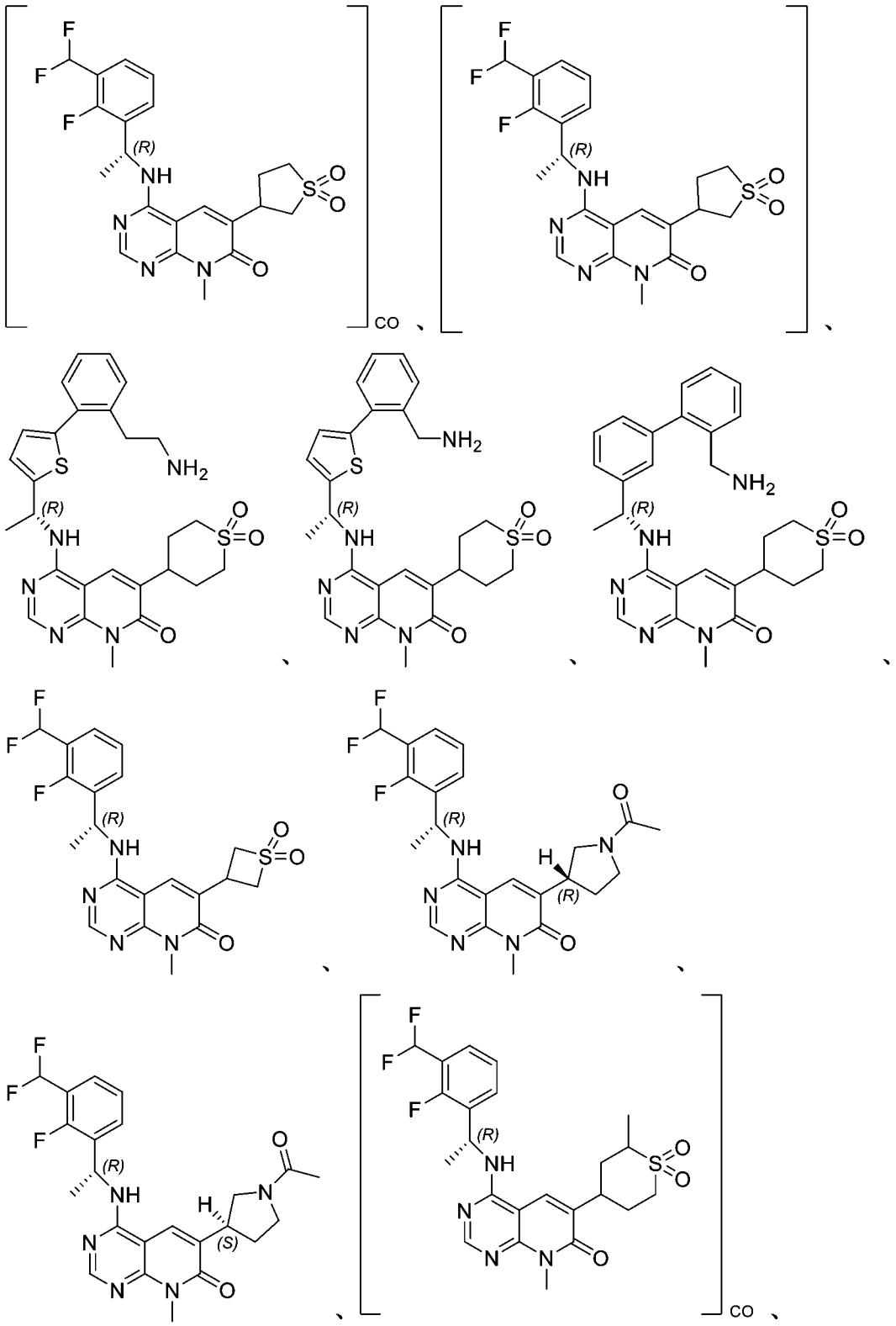

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

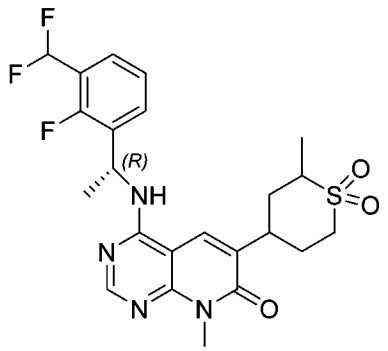
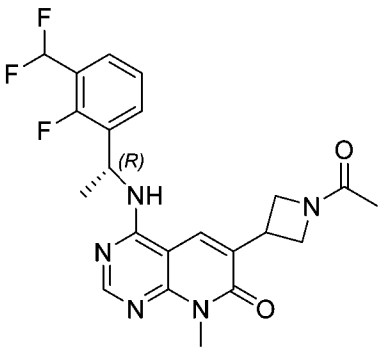
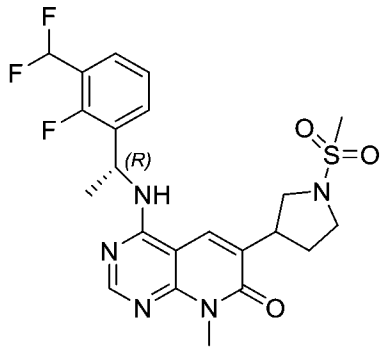
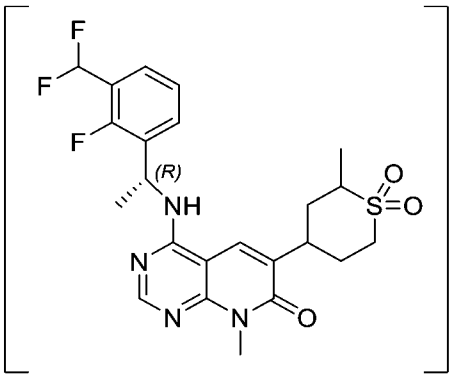
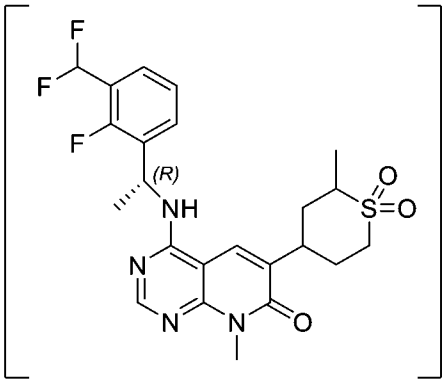
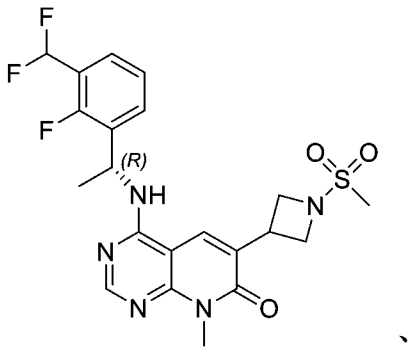
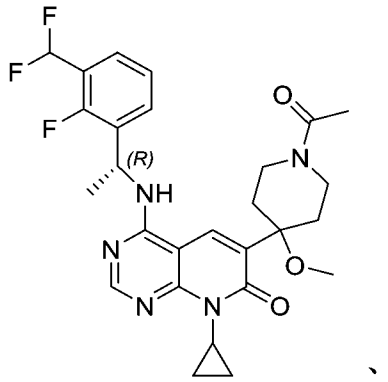
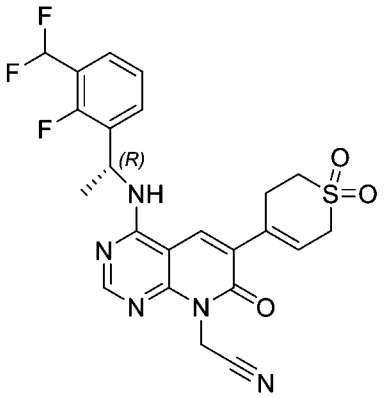
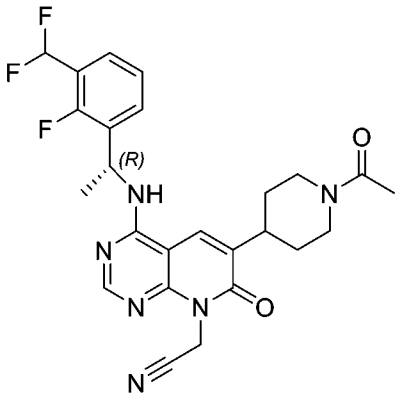

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

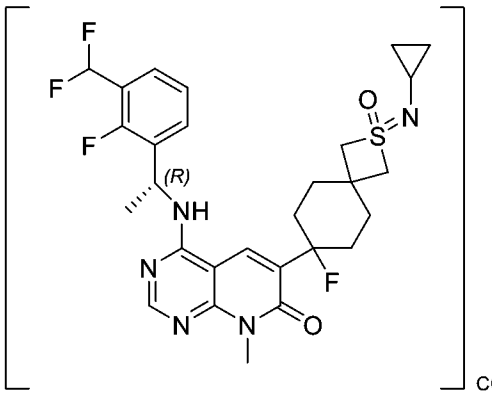
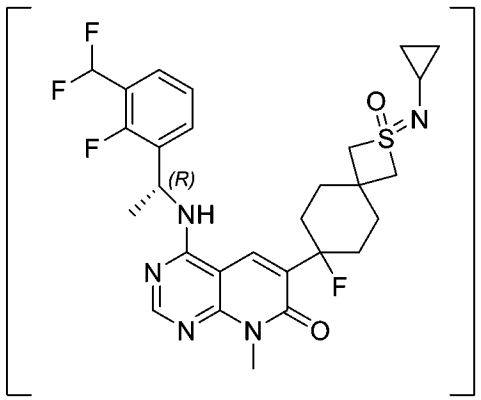
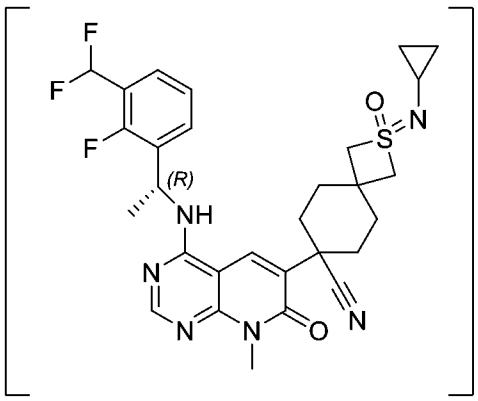
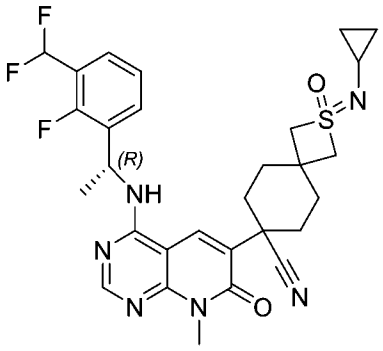
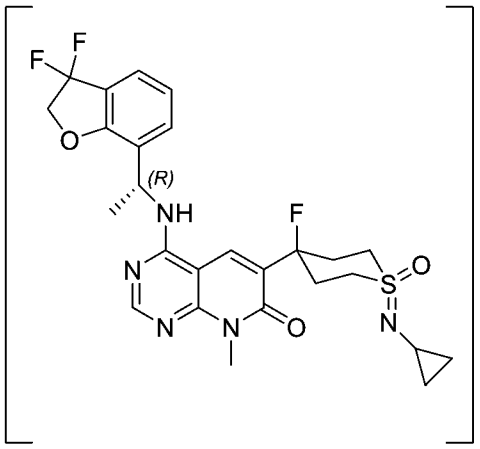
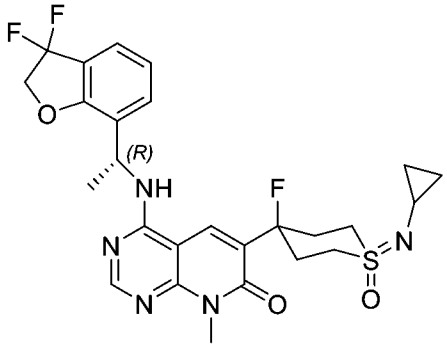
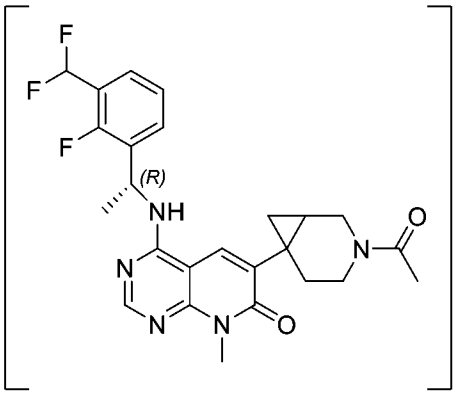
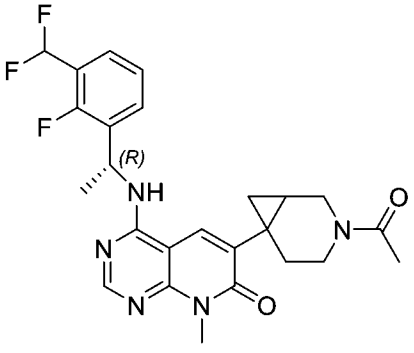

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

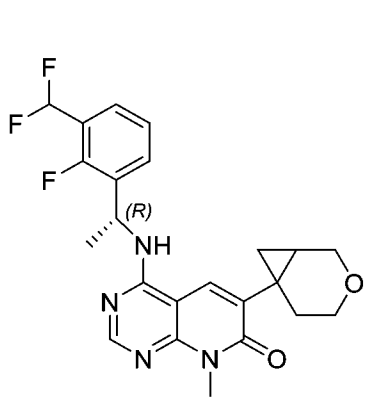
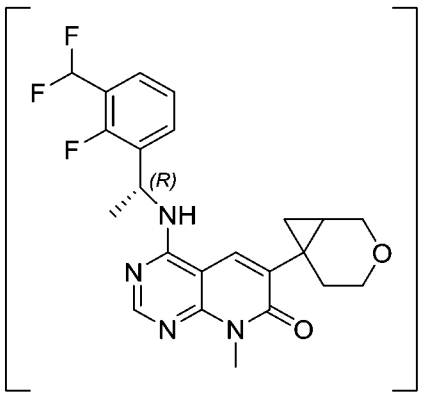
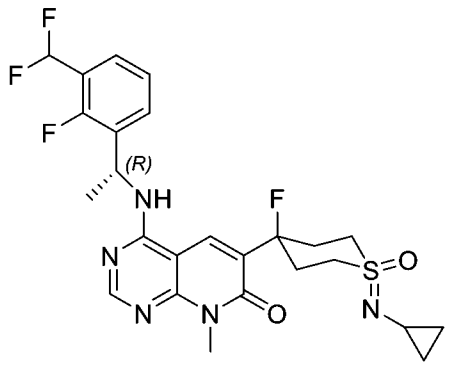
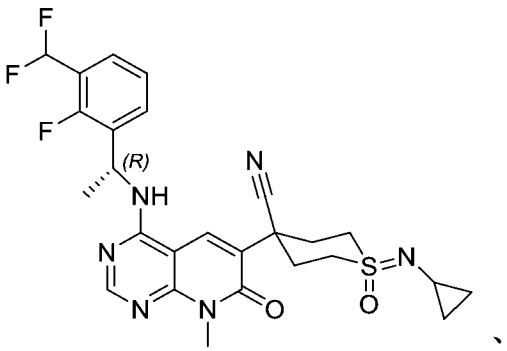
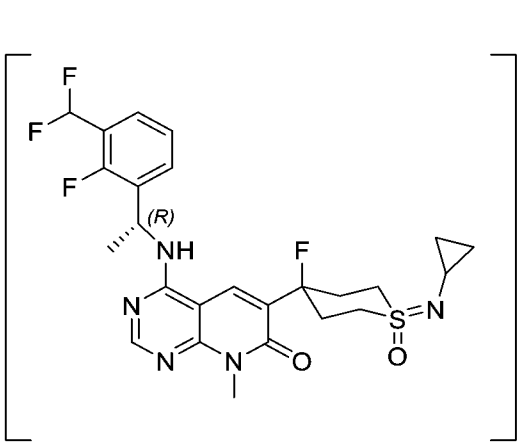
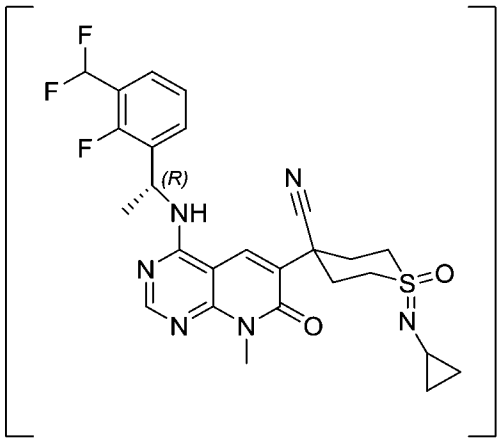
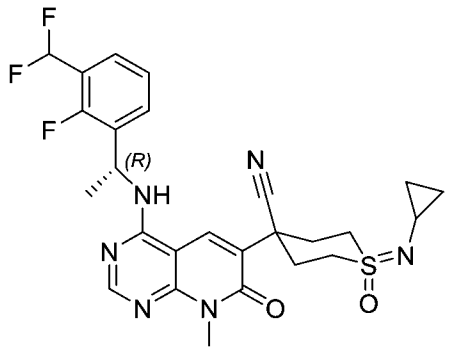
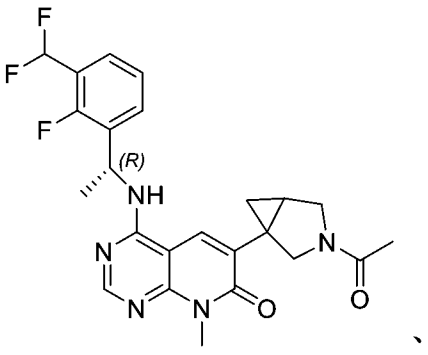


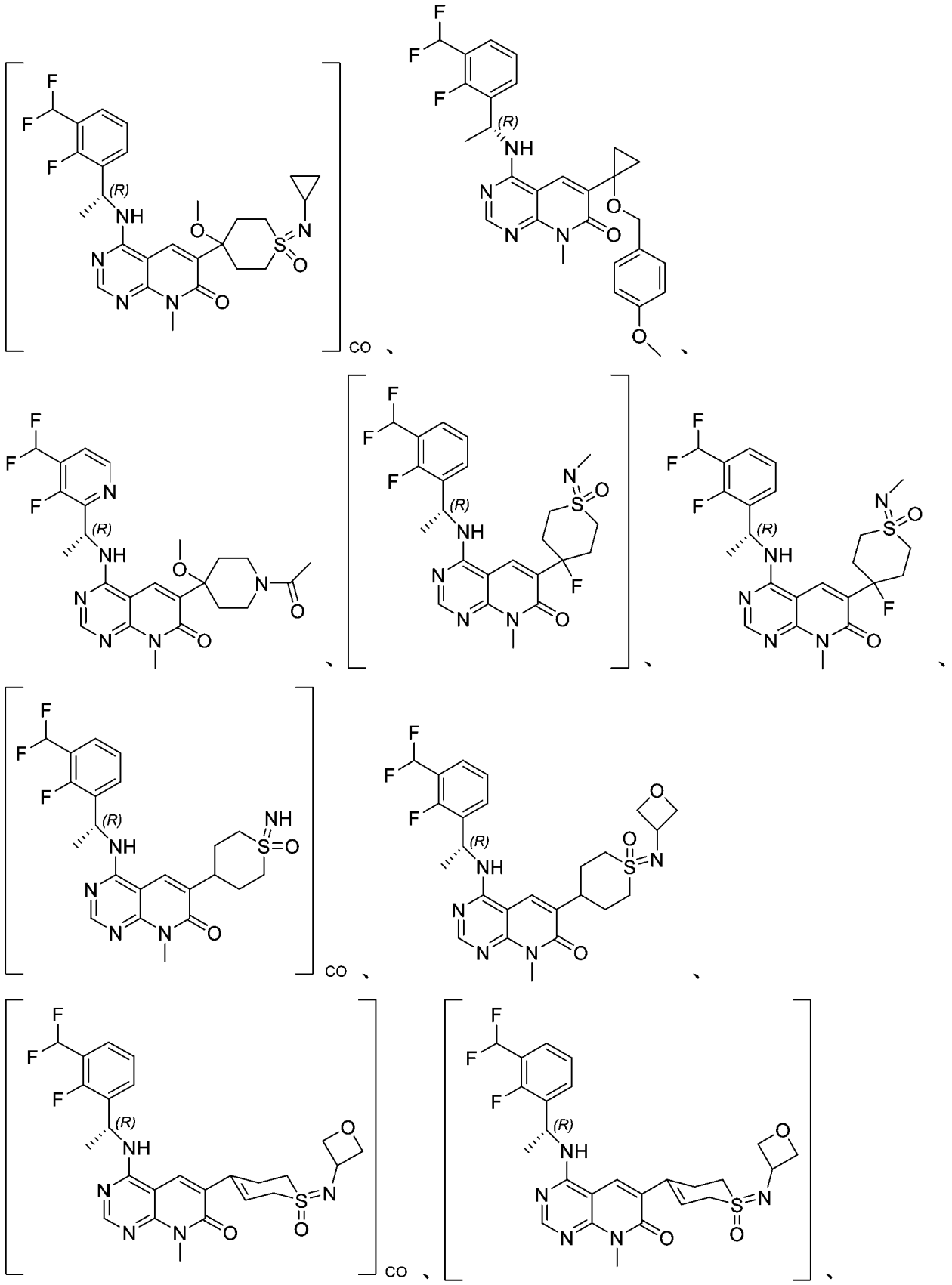

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

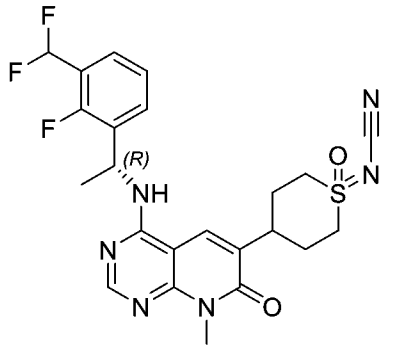
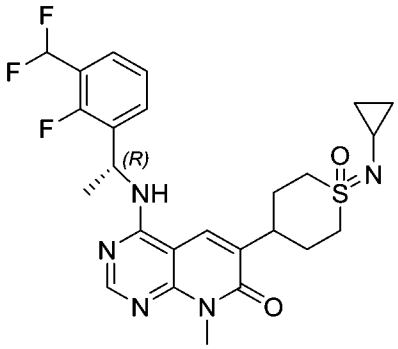
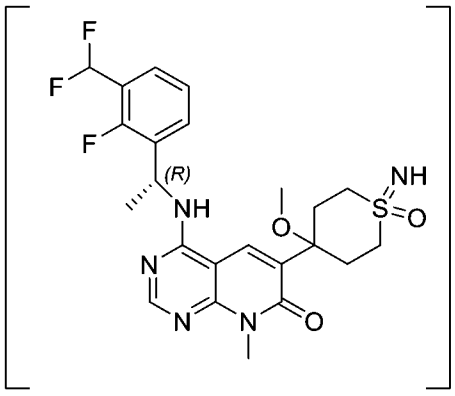
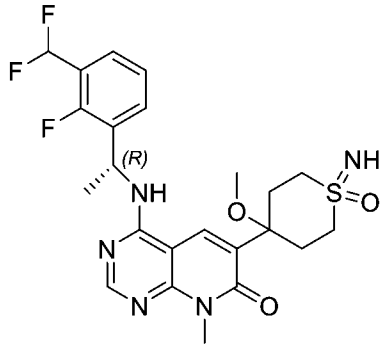
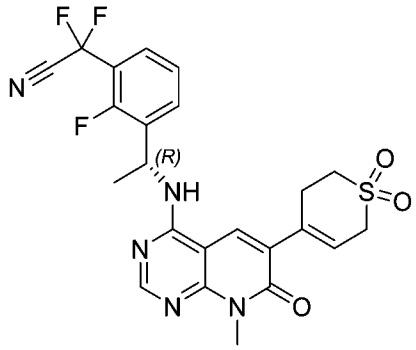
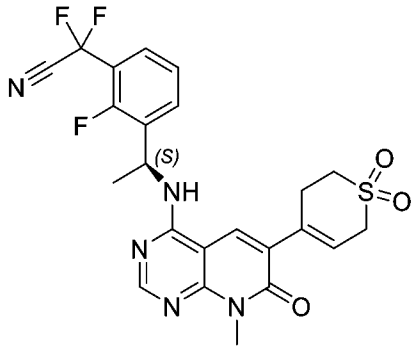
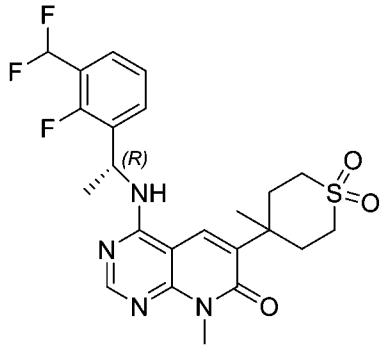
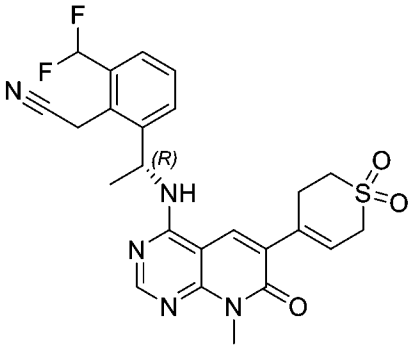
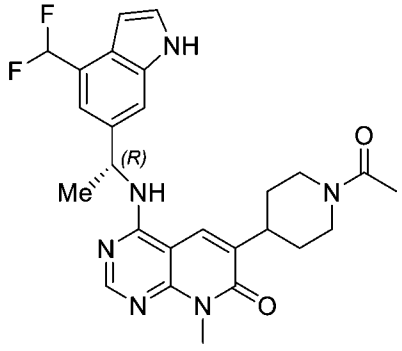
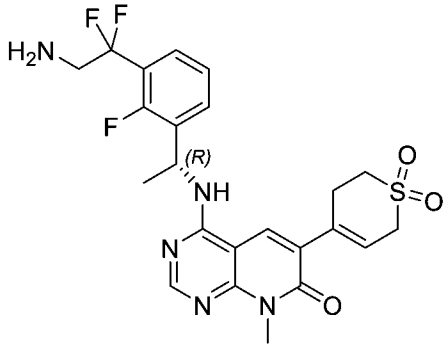


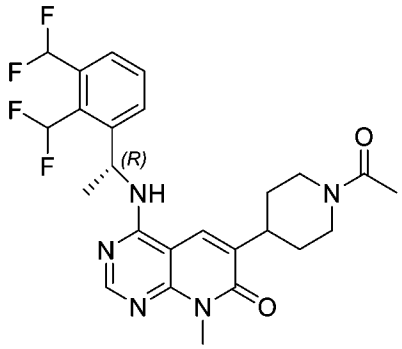
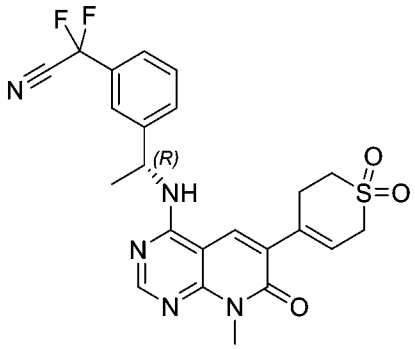
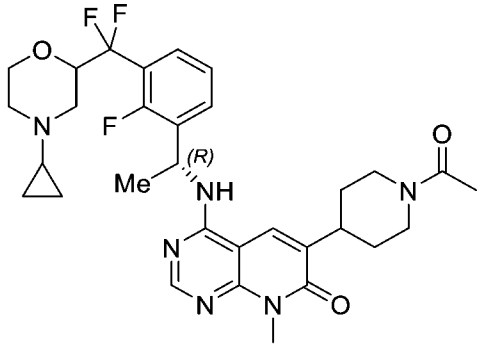
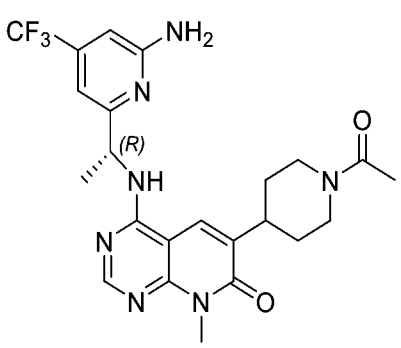
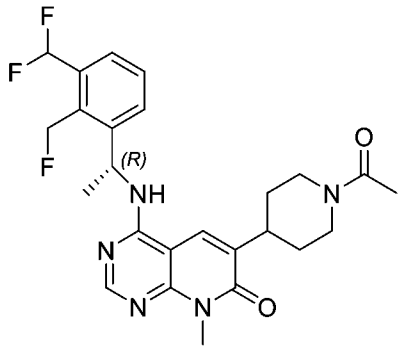
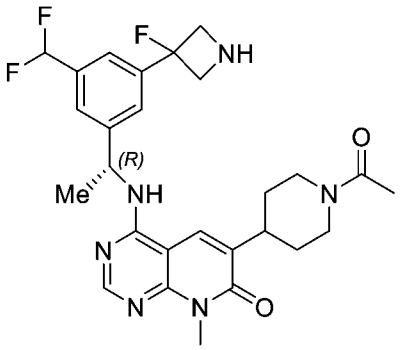
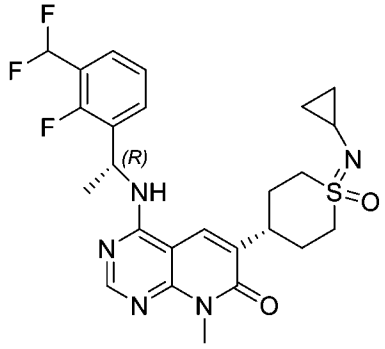
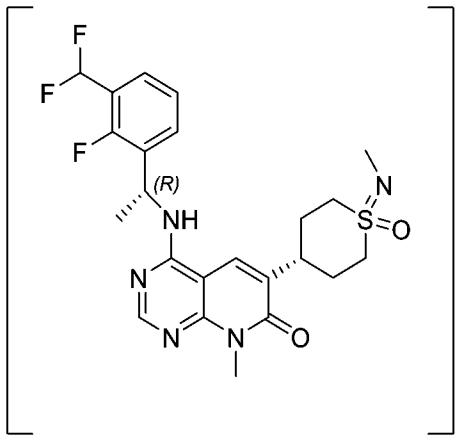

、

、

、

1
、

、

、

、

、

、

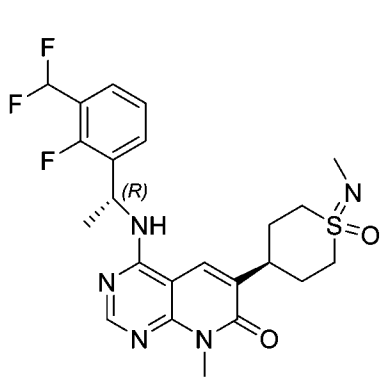
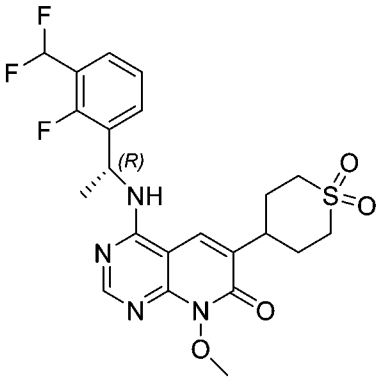
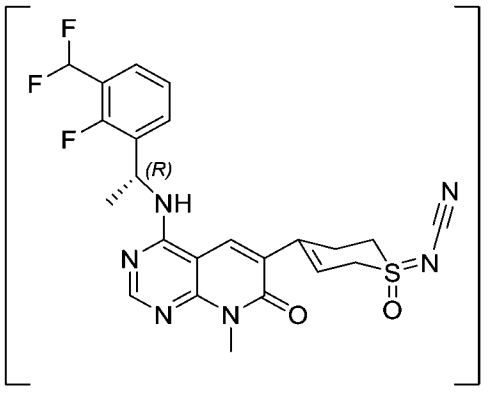
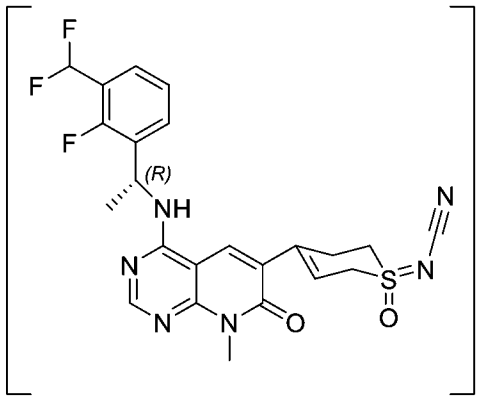
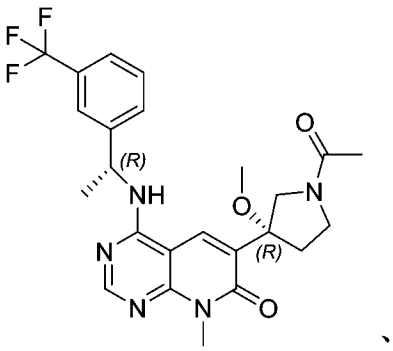
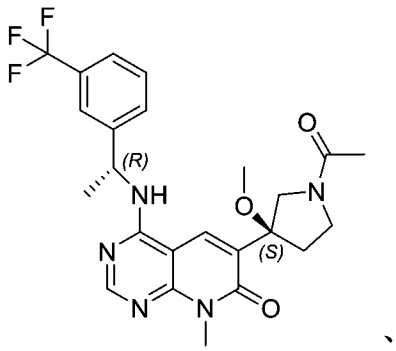
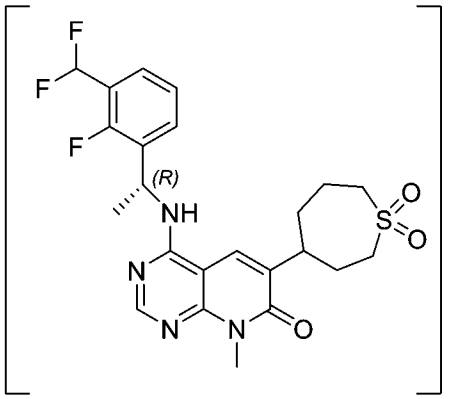
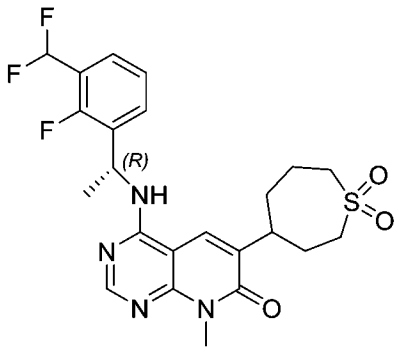

co、

、

、

、

、

、

co、

、

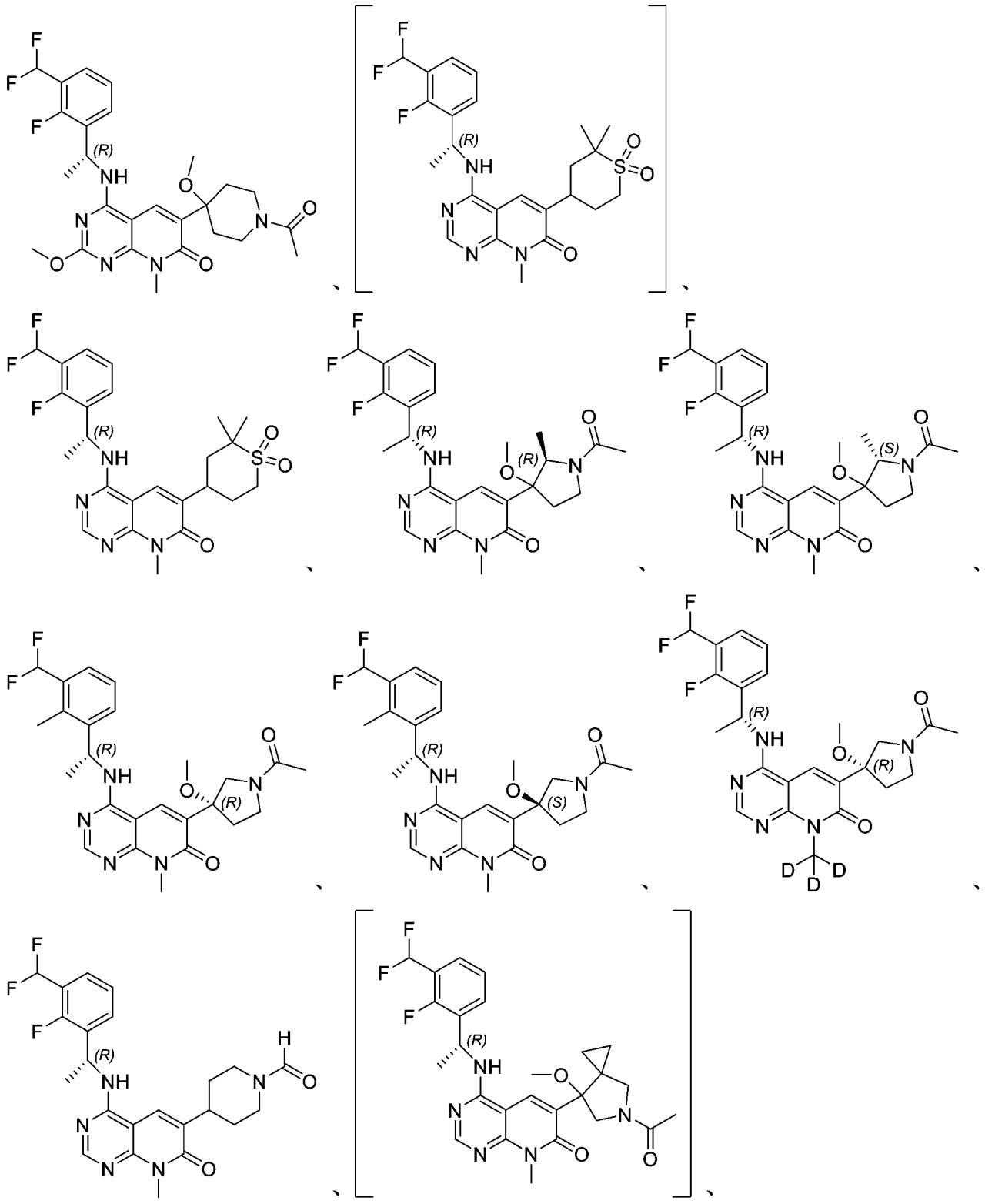

、

CO
、

、

、

1
、

CO
、

、

、

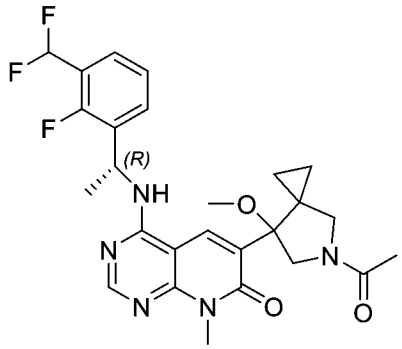
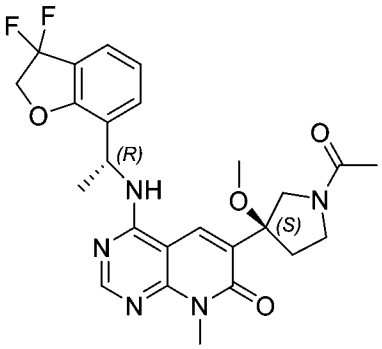
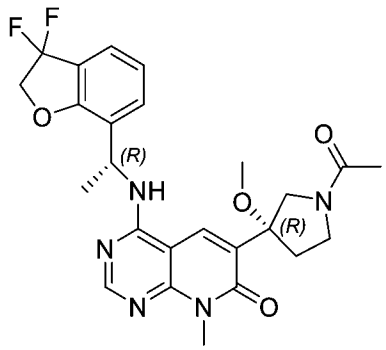
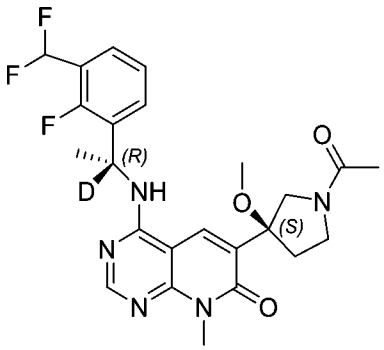
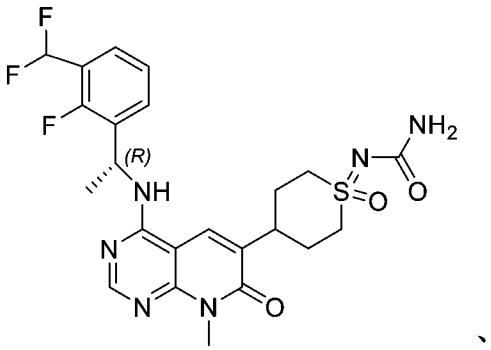
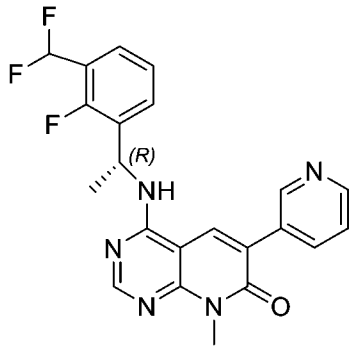
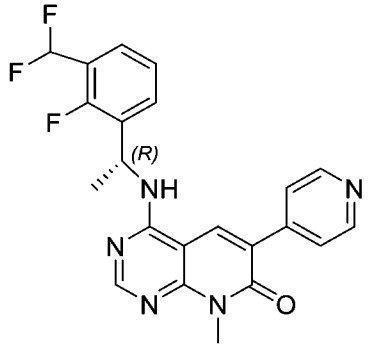
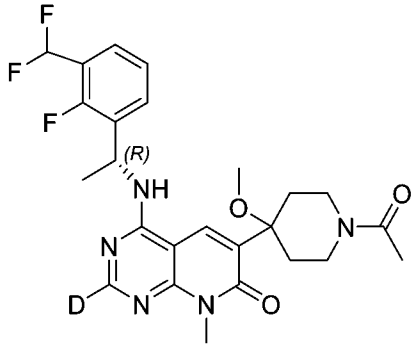
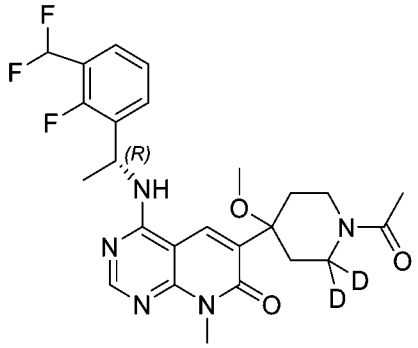
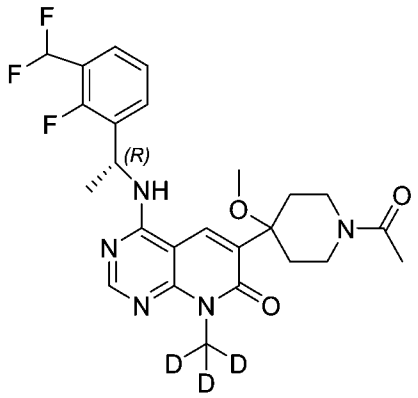


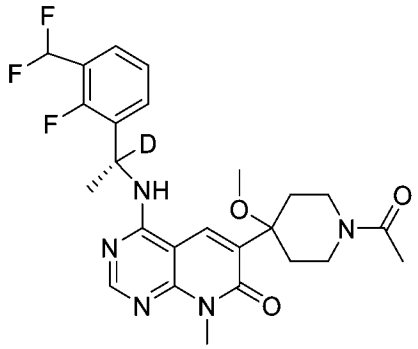
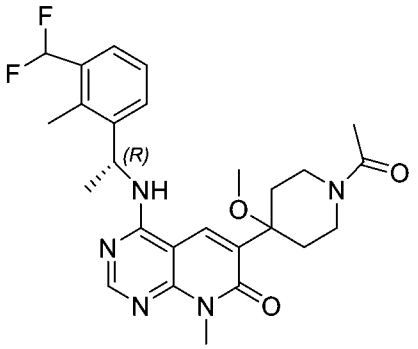
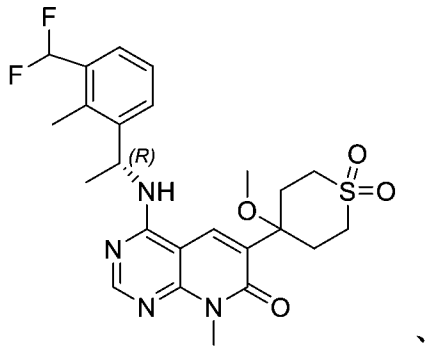
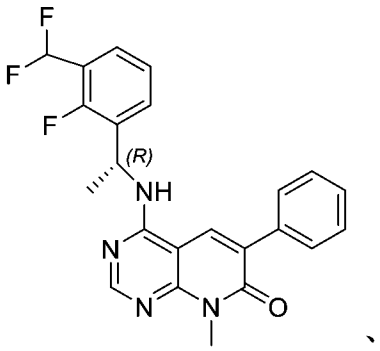
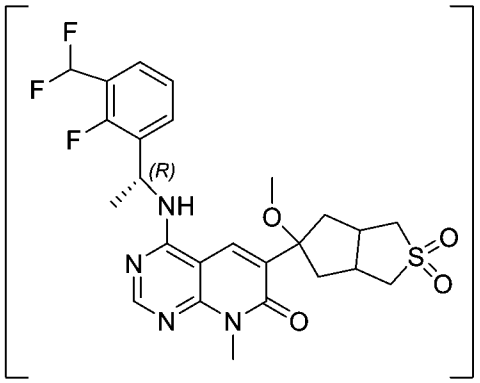
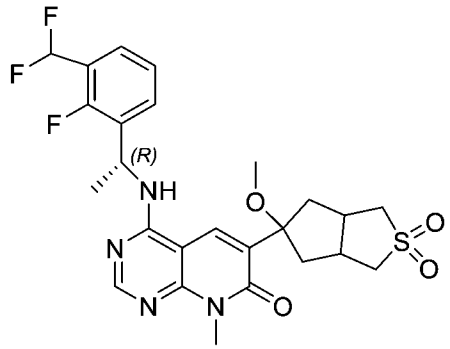
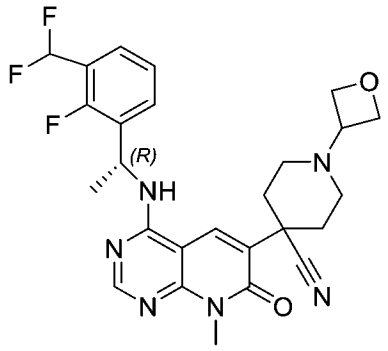
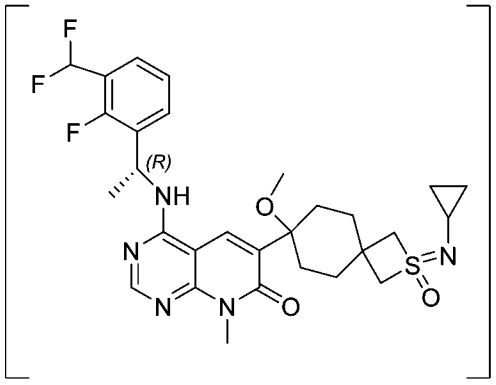

、

、

co
、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

co
、


、

、

co
、

、

、

、

、

、

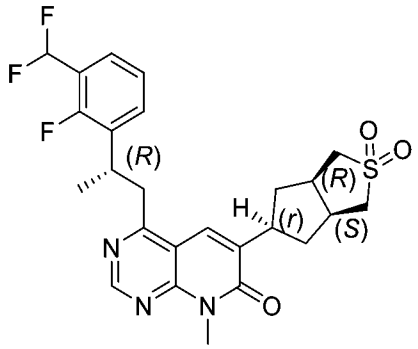
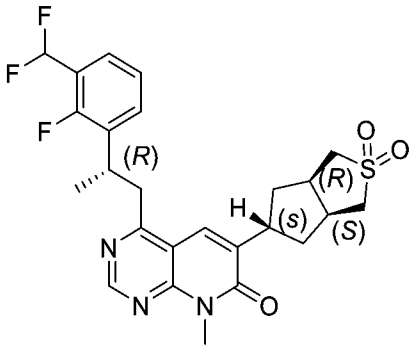
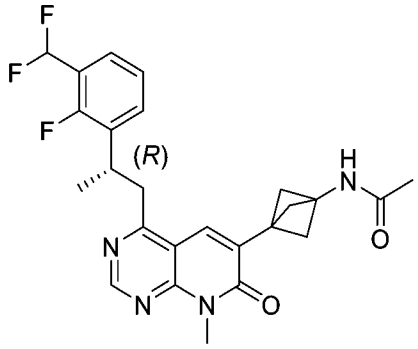
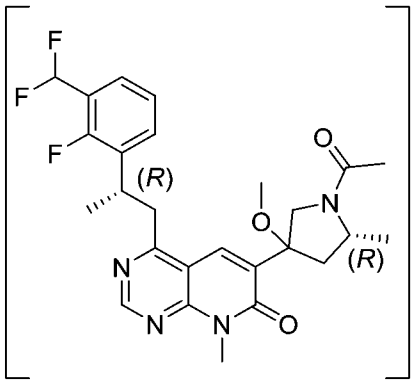
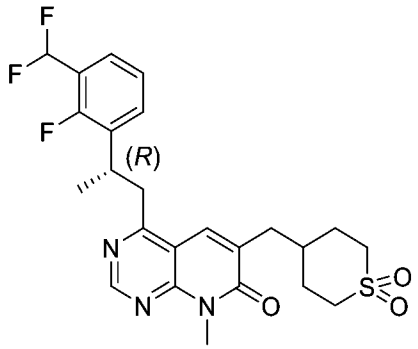
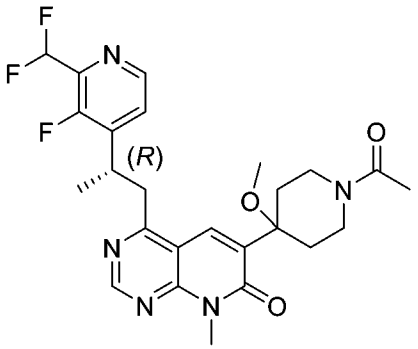
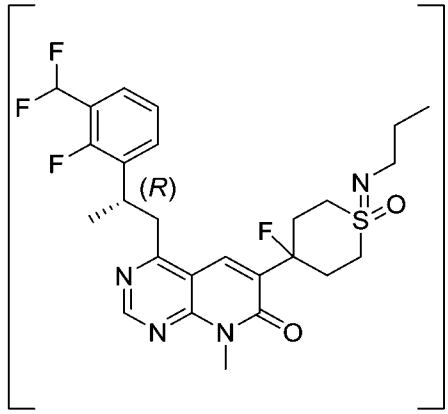
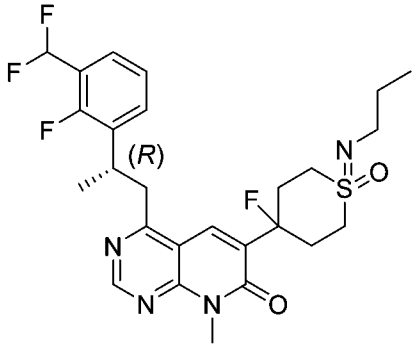


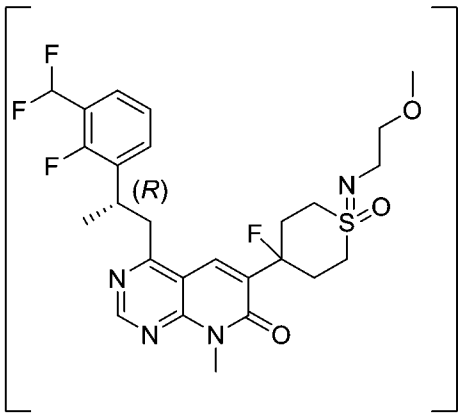
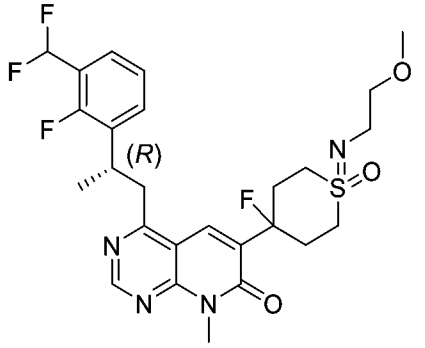
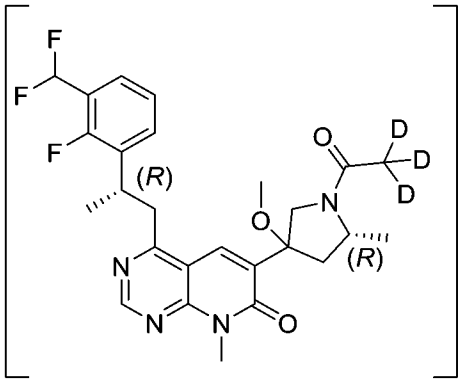
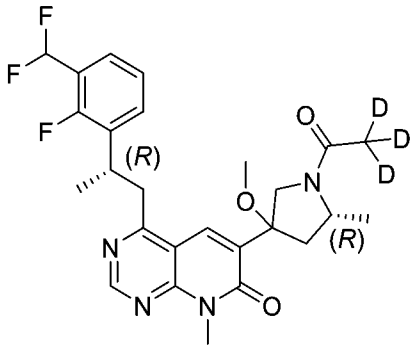
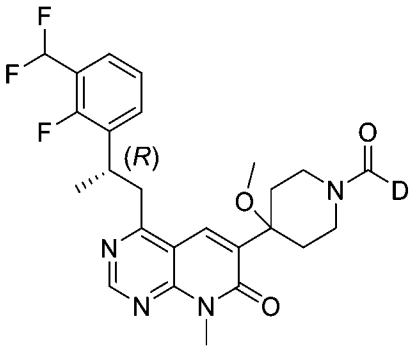
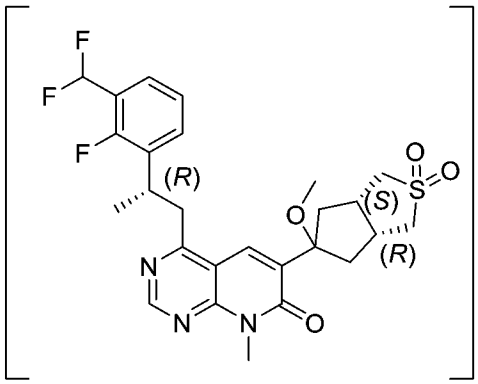
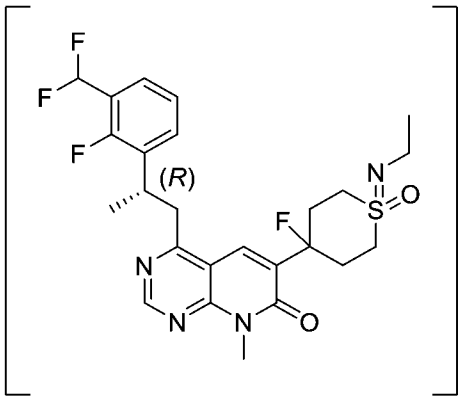
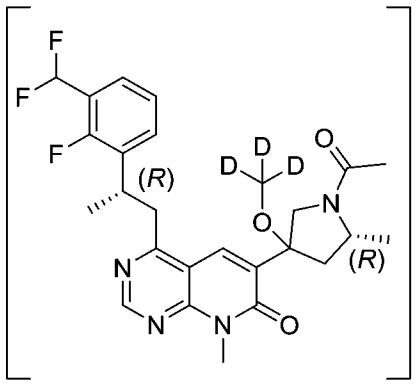

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

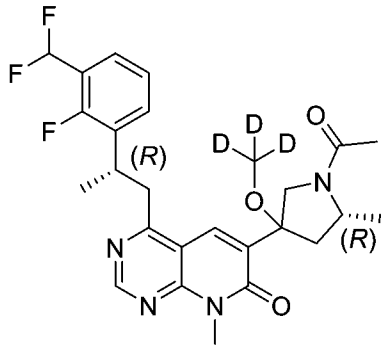
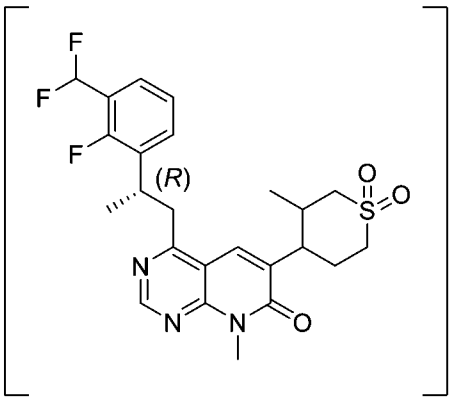
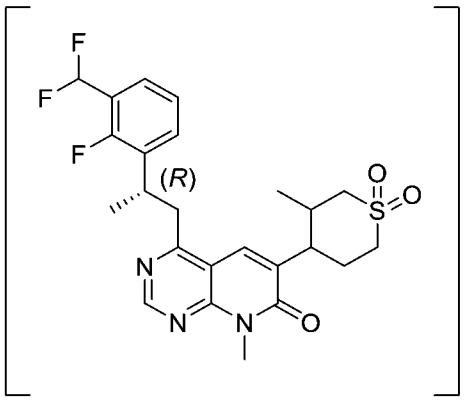
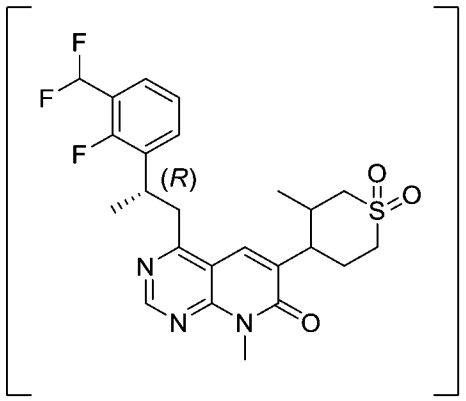
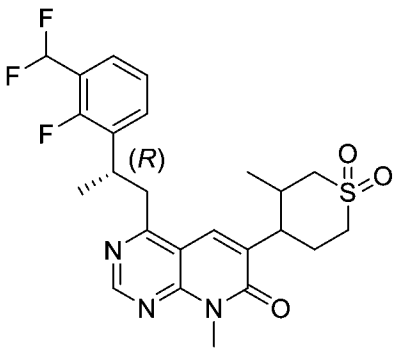
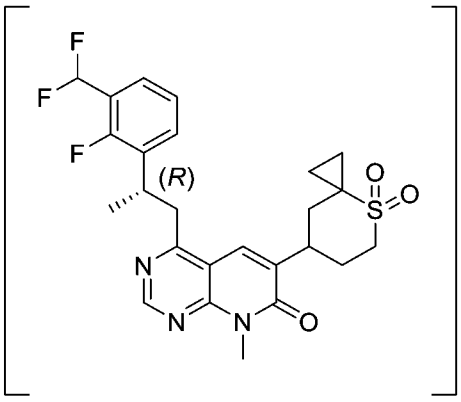
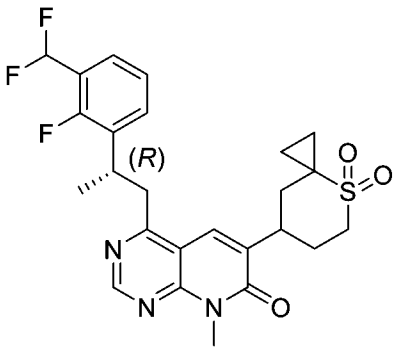
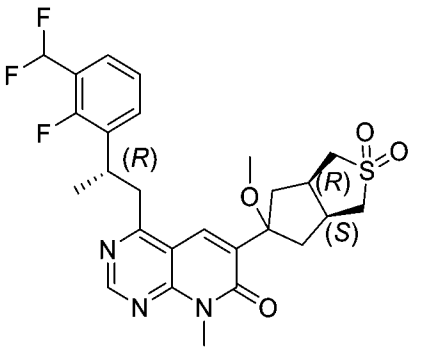

、

、

、

、

、

、

及

。

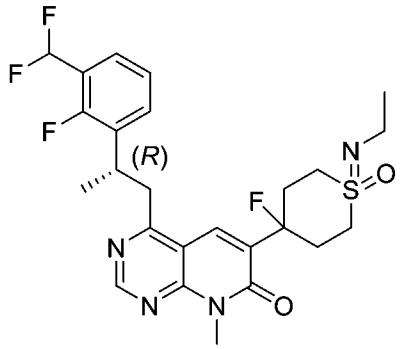
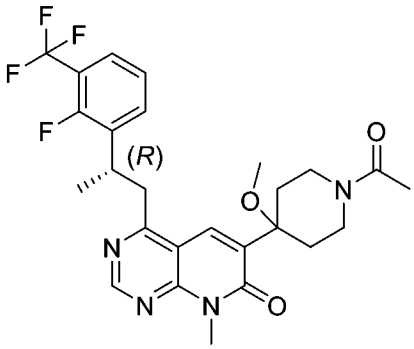
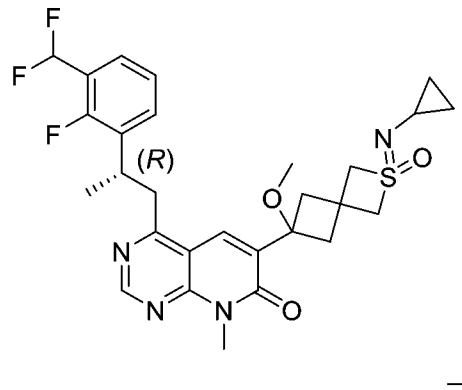
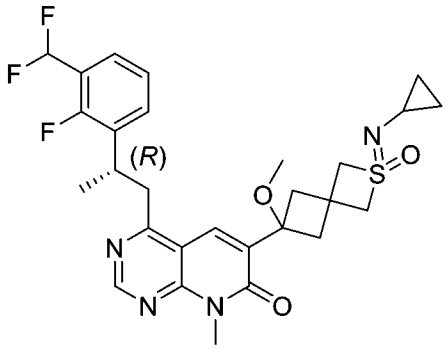
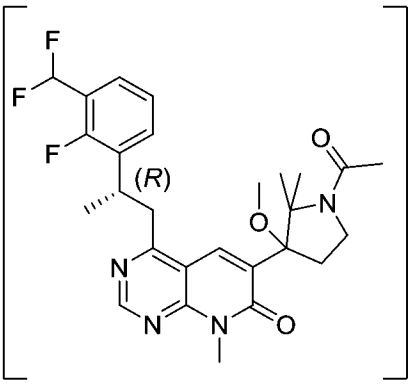
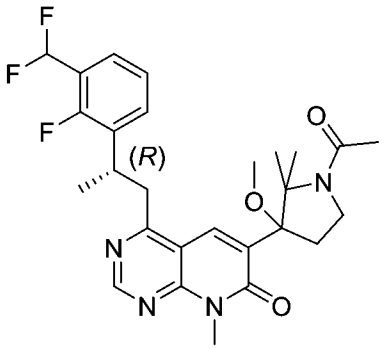
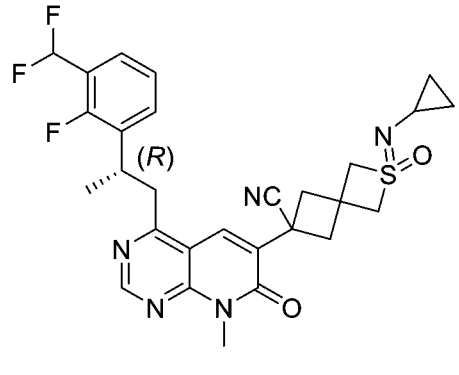
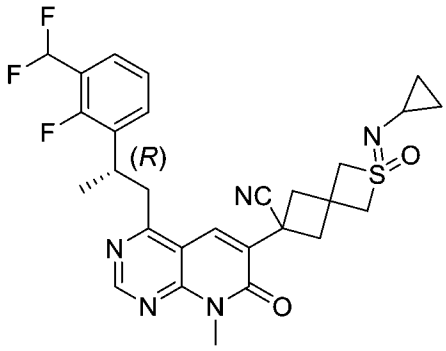
【0134】 本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由合集 4 之化合物組成之群：

合集 4：本發明之某些化合物


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

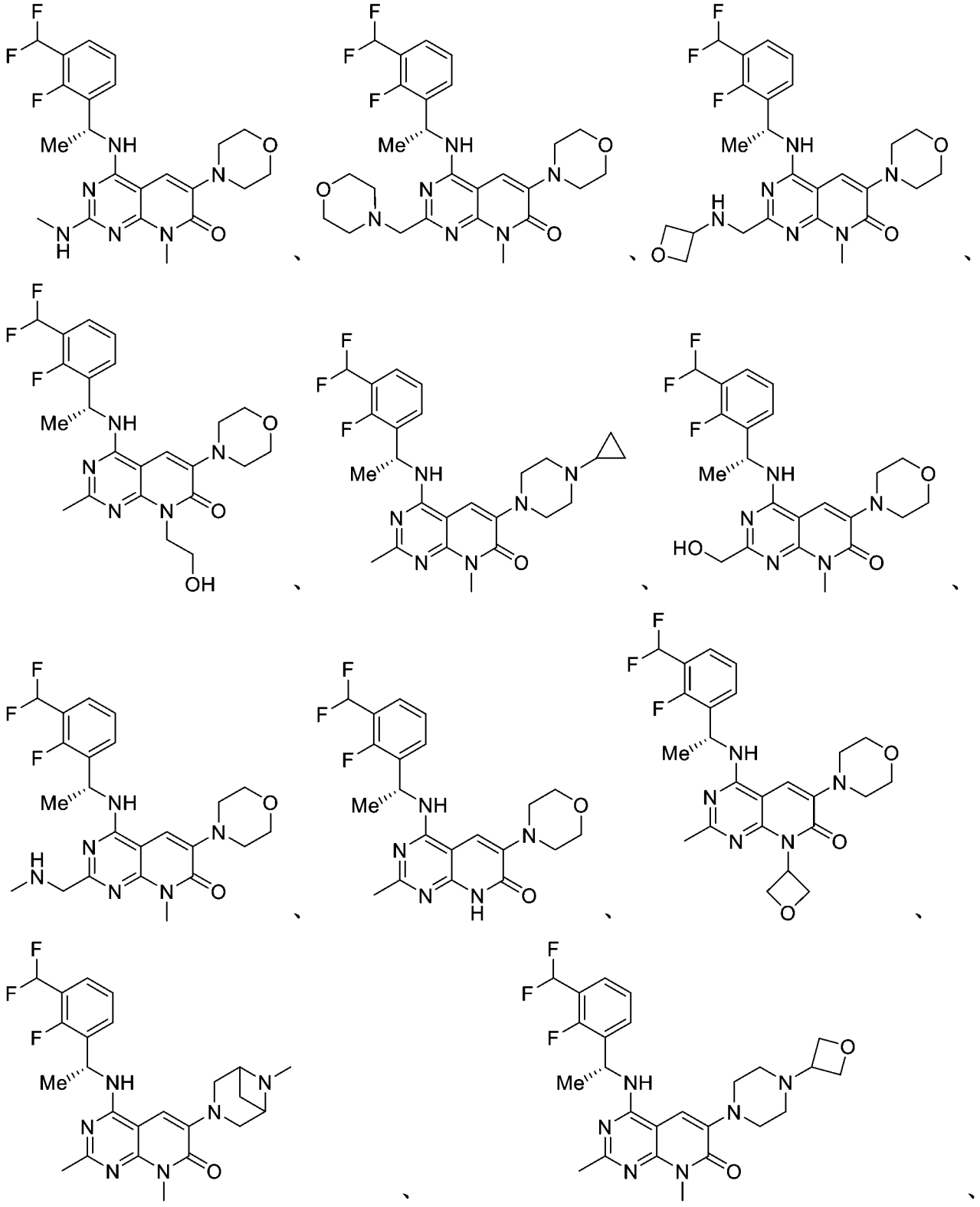

、

1、

8、

、

、

、

、

、

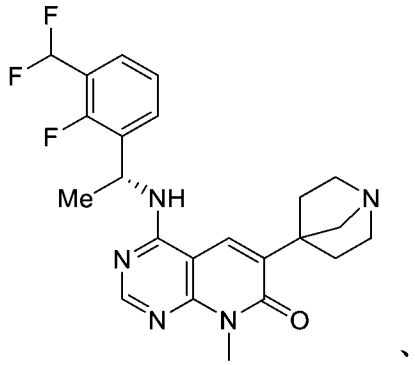
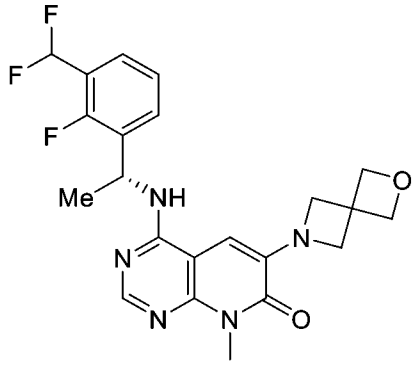
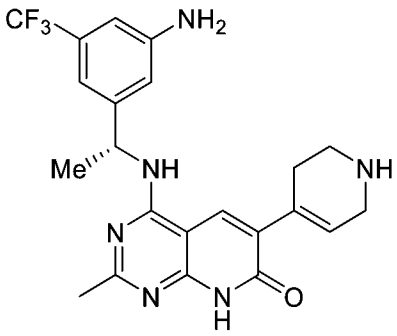
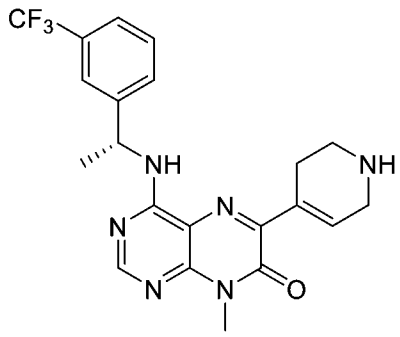
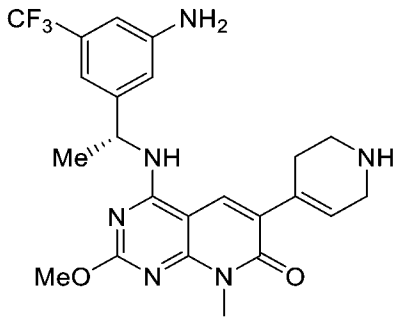
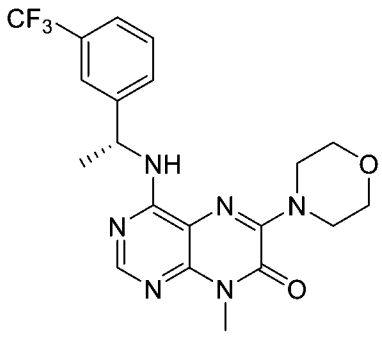
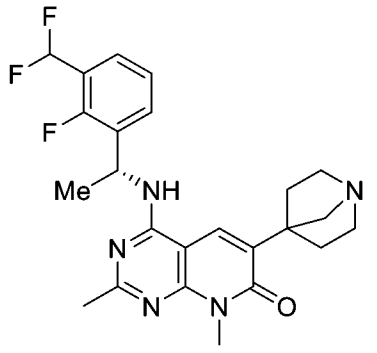
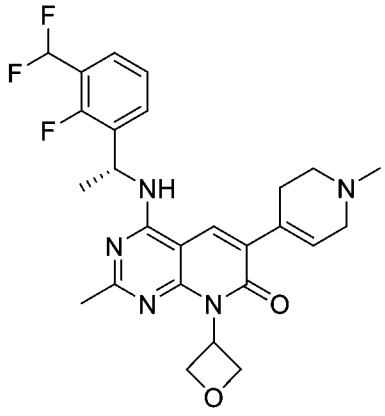
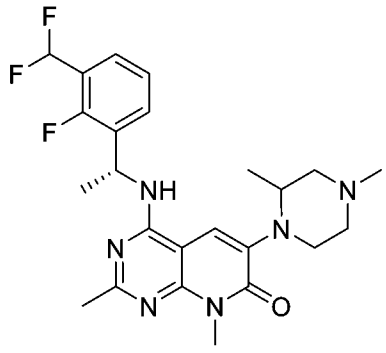

、

、
[

]
、

、
[

]
、

、
[

]
及

。

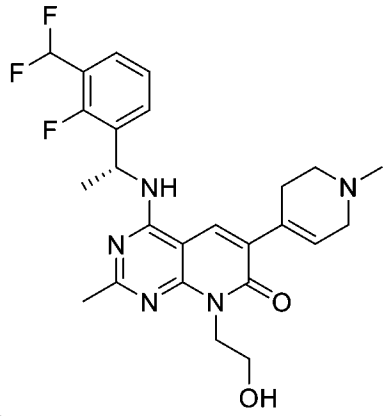
【0135】　本發明提供一種化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、立體異構物及互變異構物，其係選自由合集 5 之化合物組成之群。熟習此項技術者

可使用習知方法，包括本文中所揭示之合成方法之改適方案來製備此等化合物。

合集 5：本發明之某些化合物




、


、



、



、

及  。

合成所揭示之化合物的方法

【0136】 本發明化合物可藉由多種方法，包括標準化學反應來製造。以下提供之方案中描繪適合之合成途徑。

【0137】 可藉由有機合成技術中已知的部分地如以下合成方案及實例所闡述之方法來製備具有本文中所描述之任何式之化合物。在以下所描述之方案中，應充分理解，在必要時根據一般原理或化學性質採用敏感性或反應性基團之保護基。根據標準有機合成方法(T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts,「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, Wiley, New York 1999)來操縱保護基。在化合物合成之適宜階段使用對熟習此項技術者顯而易知的方法來移除此等基團。選擇製程以及其執行反應條件及順序應符合具有本文中所揭示之任何式的化合物的製備。

【0138】 熟習此項技術者應認識到任何本發明化合物中是否存在立體中心。因此，本發明包括兩種可能之立體異構物(除非在合成中指定)，且不僅包括外消旋化合物而且亦包括個別鏡像異構物及/或非鏡像異構物。當需要呈單一鏡像異構物或非鏡像異構物形式之化合物時，可藉由立體特異性合成或藉由拆分最終產物或任何適宜中間物來獲得。可藉由此項技術中已知的任何適合之方法來實現最終產物、中間物或起始物質之拆分。參見例如「Stereochemistry of Organic Compounds」, E. L. Eliel, S. H. Wilen 及 L. N. Mander (Wiley-lnterscience, 1994)。

化合物之製備

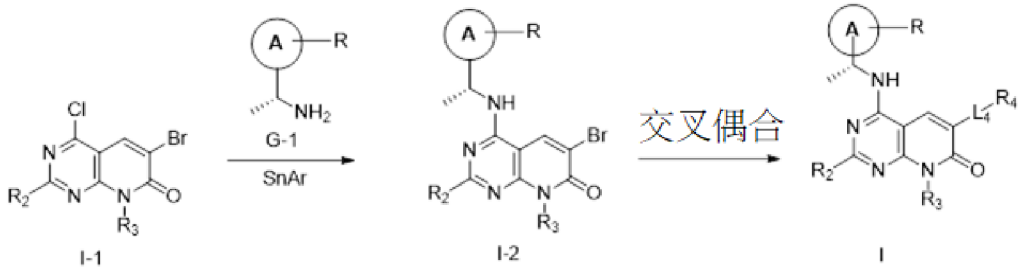
【0139】 本文中所描述之化合物可由市售起始物質製造或使用已知的有機、無機及/或酶製程合成。

【0140】 可用熟習有機合成技術者所熟知的許多方式來製備本發明之化合物。舉例而言，可使用以下所描述之方法連同合成有機化學技術中已知的合成方法或如熟習此項技術者所瞭解的其變化方案來合成本發明之化合物。此等方法包括但不限於以下所描述之彼等方法。

【0141】 經取代之(4-胺基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮或類似雜環之一般合成概述於方案 1 中。

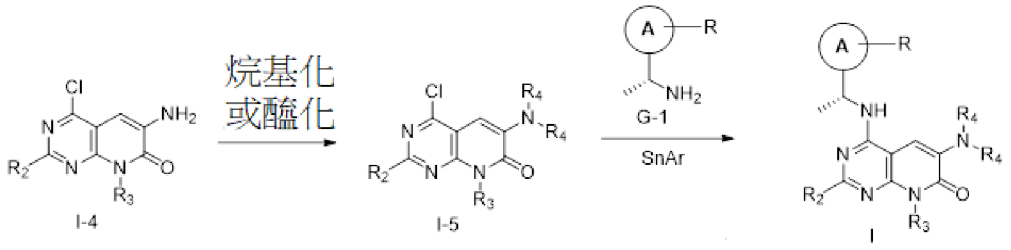
【0142】 6-溴-4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(I-1)可用經適當取代之苯甲胺(G-1)進行親核性芳族取代。所得中間物 I-2 中之溴取代基可用於與經適當取代之醇、胺、醯胺、烷基、烯烴、芳族化合物或雜芳族化合物進行交叉偶合反應。

方案 1：



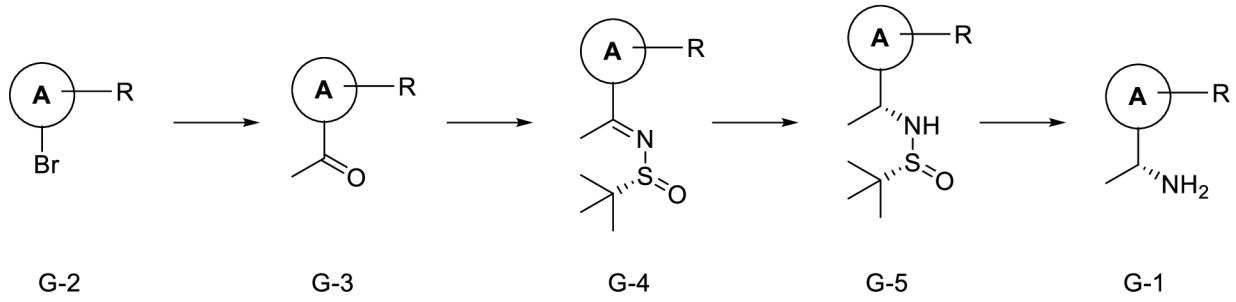
【0143】 替代地，可藉由烷基化或醯化由 6-胺基-4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮製備在 6 位(溴)上具有氮取代基之最終化合物，得到 I-5 類型中間物，其可用經適當取代之苯甲胺(G-1)進行親核性芳族取代，以提供根據方案 2 之最終類似物 I。

方案 2：



【0144】　可如方案 3 中所概述來製備建構組元 G-1。可藉由金屬鹵素交換，繼而添加醯化劑而將經適當取代之芳基或雜芳基溴化物 G-2 轉化為相應乙醯基雜芳基 G-3。可使用埃爾曼氏方法(Ellman's method)將酮官能基立體選擇性地轉化為對掌性胺。

方案 3：



治療用途

【0145】　由於本發明之化合物生物性質，本發明之化合物、其互變異構物、外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、其混合物以及所有上述形式之鹽可適於治療以過度或異常細胞增殖為特徵之疾病，諸如癌症。

【0146】　舉例而言，可用本發明之化合物治療以下癌症、腫瘤及其他增殖性疾病，但不限於此：

【0147】　頭頸部癌症/腫瘤/癌瘤：例如鼻腔、鼻旁竇、鼻咽、口腔(包括唇、齒齦、牙槽脊、磨牙後三角、口底、舌、硬齶、頰黏膜)、口咽(包括舌根、扁桃腺、扁桃體、軟齶、扁桃竇、咽壁)、中耳、喉(包括聲門上、聲門、聲門下、聲帶)、下咽、唾液腺(包括小唾液腺)之癌症/腫瘤/癌瘤；眼內癌(例如葡萄膜黑色素瘤)以及眼眶及附件癌；

【0148】 肺癌症/腫瘤/癌瘤：例如非小細胞肺癌(NSCLC) (鱗狀細胞癌、梭形細胞癌、腺癌、大細胞癌、透明細胞癌、細支氣管癌)、小細胞肺癌(SCLC) (燕麥細胞癌、中間細胞癌、混合型燕麥細胞癌)；

【0149】 縱隔贅瘤：例如神經性腫瘤(包括神經纖維瘤、神經鞘瘤、惡性許旺氏細胞瘤、神經肉瘤、節細胞神經母細胞瘤、節細胞神經瘤、神經母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、生殖細胞腫瘤(包括精原細胞瘤、畸胎瘤、非精原細胞瘤)、胸腺腫瘤(包括胸腺瘤、胸腺脂肪瘤、胸腺癌瘤、胸腺類癌)、間質腫瘤(包括纖維瘤、纖維肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、間皮瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、黃色肉芽腫、間葉瘤、血管瘤、血管內皮瘤、血管外皮瘤、淋巴管瘤、淋巴管平滑肌瘤、淋巴管肌瘤)、星形細胞瘤(大腦、小腦、瀰漫性、纖維性、退行性、毛細胞型、原漿性、肥胖細胞型(gemistocytary))、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、寡樹突神經膠質瘤、寡樹突星形細胞瘤、室管膜瘤、室管膜母細胞瘤、脈絡叢瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤、許旺氏細胞瘤、血管母細胞瘤、血管瘤、血管外皮瘤、神經瘤、神經節細胞瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、神經鞘瘤(例如聽神經鞘瘤)、脊軸腫瘤；

【0150】 胃腸(GI)道癌症/腫瘤/癌瘤：例如食道、胃(胃癌)、胰臟、肝臟及膽道系統(包括肝細胞癌(HCC)，例如兒童期 HCC、纖維板層型 HCC、混合型 HCC、梭狀細胞型 HCC、透明細胞型 HCC、巨細胞型 HCC、癌肉瘤型 HCC、硬化性 HCC；肝母細胞瘤；膽管癌；膽管細胞癌；肝囊腺癌；血管肉瘤、血管內皮瘤、平滑肌肉瘤、惡性許旺氏細胞瘤、纖維肉瘤、克拉茨金瘤(Klatskin tumor))、膽囊、肝外膽管、小腸(包括十二指腸、空腸、迴腸)、大腸(包括盲腸、結腸、直腸、肛門；結腸直腸癌、胃腸基質腫瘤(GIST))、生殖泌尿系統(包括腎臟，例如腎盂、腎細胞癌(RCC)、腎母細胞瘤(韋爾姆斯氏瘤(Wilms' tumor))、腎上腺樣瘤、

格拉維茨瘤(Grawitz tumor)；輸尿管；膀胱，例如臍尿管癌、尿路上皮癌；尿道，例如遠端、球部及膜部、前列腺；前列腺(雄激素依賴性、雄激素無關性、去勢抗性、激素無關性、激素難治性)、陰莖)之腫瘤/癌瘤/癌症；

【0151】 睪丸癌症/腫瘤/癌瘤：例如精原細胞瘤、非精原細胞瘤；

【0152】 婦科癌症/腫瘤/癌瘤：例如卵巢、輸卵管、腹膜、子宮頸、外陰、陰道、子宮體(包括子宮內膜、基底)之腫瘤/癌瘤/癌症；

【0153】 乳房癌症/腫瘤/癌瘤：例如乳癌(浸潤性乳腺管、膠狀、乳小葉侵襲性、管狀、腺樣囊性、乳頭狀、髓樣、黏液性)、激素受體陽性乳癌(雌激素受體陽性乳癌、孕酮受體陽性乳癌)、HER2 陽性乳癌、三陰性乳癌、乳房佩吉特氏病(Paget's disease)；

【0154】 內分泌系統癌症/腫瘤/癌瘤：例如內分泌腺、甲狀腺(甲狀腺癌/腫瘤；乳頭狀、濾泡性、退行性、髓樣)、副甲狀腺(副甲狀腺癌/腫瘤)、腎上腺皮質(腎上腺皮層癌/腫瘤)、垂體腺(包括泌乳素瘤、顱咽管瘤)、胸腺、腎上腺、松果腺、頸動脈體、胰島細胞瘤、副神經節、胰臟內分泌腫瘤(PET；非功能性 PET、PPoma、胃泌素瘤、胰島瘤、VIP 瘤、升糖素瘤、體制素瘤、GRF 瘤、ACTH 瘤)、類癌瘤腫瘤之腫瘤/癌瘤/癌症；

【0155】 軟組織肉瘤：例如纖維肉瘤、纖維組織細胞瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管球瘤、血管外皮瘤、滑膜肉瘤、腱鞘巨細胞瘤、胸膜及腹膜孤立性纖維瘤、瀰漫性間皮瘤、惡性外周神經鞘瘤(MPNST)、顆粒細胞瘤、透明細胞肉瘤、黑素細胞許旺氏細胞瘤、神經叢肉瘤、神經母細胞瘤、節細胞神經母細胞瘤、神經上皮瘤、骨外尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、副神經節瘤、骨外軟骨肉瘤、骨外骨肉瘤、間葉瘤、肺泡軟部肉瘤、上皮樣肉瘤、腎外橫紋肌樣瘤、促結締組

織增生性小細胞瘤；

【0156】　骨肉瘤：例如骨髓瘤、網狀細胞肉瘤、軟骨肉瘤(包括中央型、外周型、透明細胞性、間葉性軟骨肉瘤)、骨肉瘤(包括骨旁型、骨膜型、高級表面型、小細胞型、放射誘導型骨肉瘤、佩吉特氏肉瘤)、尤因氏瘤、惡性巨細胞瘤、釉質瘤、(纖維)組織細胞瘤、纖維肉瘤、脊索瘤、小圓細胞肉瘤、血管內皮瘤、血管外皮瘤、骨軟骨瘤、骨樣骨瘤、骨母細胞瘤、嗜伊紅球性肉芽腫、軟骨母細胞瘤；

【0157】　間皮瘤：例如胸膜間皮瘤、腹膜間皮瘤；

【0158】　皮膚癌：例如基底細胞癌、鱗狀細胞癌、莫克爾氏細胞癌、黑色素瘤(包括皮膚、淺表擴散性、惡性雀斑樣、肢端痣樣型、結節性、眼內黑色素瘤)、光化性角化病、眼瞼癌；

【0159】　外周及中樞神經系統及腦膚瘤：例如，星形細胞瘤(大腦、小腦、瀰漫性、纖維性、退行性、毛細胞型、原漿性、肥胖細胞型)、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、寡樹突神經膠質瘤、寡樹突星形細胞瘤、室管膜瘤、室管膜母細胞瘤、脈絡叢瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤、許旺氏細胞瘤、血管母細胞瘤、血管瘤、血管外皮瘤、神經瘤、神經節細胞瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、神經鞘瘤(例如聽神經鞘瘤)、脊軸腫瘤、神經性腫瘤(包括神經纖維瘤、神經鞘瘤、惡性許旺氏細胞瘤、神經肉瘤、節細胞神經母細胞瘤、節細胞神經瘤、神經母細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、生殖細胞腫瘤(包括精原細胞瘤、畸胎瘤、非精原細胞瘤)、胸腺腫瘤(包括胸腺瘤、胸腺脂肪瘤、胸腺癌瘤、胸腺類癌)、間質腫瘤(包括纖維瘤、纖維肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、間皮瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、黃色肉芽腫、間葉瘤、血管瘤、血管內皮瘤、血管外皮瘤、淋巴管瘤、淋巴管平滑肌瘤、淋巴管肌瘤)；

【0160】 淋巴瘤及白血病：例如 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL) (包括小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤(LPL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma) (BL))、伯基特氏白血病、T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤(包括退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL)、外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL))、淋巴母細胞性 T 細胞淋巴瘤(T-LBL)、成人 T 細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性 B 細胞淋巴瘤(B-LBL)、免疫細胞瘤、慢性 B 細胞淋巴球性白血病(B-CLL)、慢性 T 細胞淋巴球性白血病(T-CLL)、B 細胞小淋巴球性淋巴瘤(B-SLL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTLC)、原發性中樞神經系統淋巴瘤(PCNSL)、免疫母細胞瘤、霍奇金氏病(HD) (包括結節性淋巴細胞優勢型 HD (NLPHD)、結節性硬化 HD (NSHD)、混合細胞型 HD (MCHD)、富淋巴細胞型典型 HD、淋巴細胞耗竭型 HD (LDHD))、大顆粒淋巴球性白血病(LGL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性/骨髓性白血病(AML)、急性淋巴/淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性前骨髓細胞性白血病(APL)、慢性淋巴細胞/淋巴性白血病(CLL)、前淋巴球性白血病(PLL)、毛細胞白血病、慢性骨髓性/骨髓性白血病(CML)、骨髓瘤、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤(MM)、漿細胞瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、慢性骨髓單核球性白血病(CMML)、JMML (青少年骨髓單核球性白血病)、不明譜系急性白血病、骨髓增殖性贅瘤、母細胞性漿細胞樣樹突狀細胞贅瘤、早期前體 T 細胞白血病、自然殺手細胞白血病/淋巴瘤、骨髓性/淋巴性贅瘤伴嗜酸性球增多症、骨髓肉瘤、瞬時異常骨髓細胞生成；及

【0161】 原發部位不明型癌症(CUP)。

【0162】 所有以上所提及之以其在體內之特定位置/起點為特徵之癌症/腫瘤/癌瘤皆意欲包括原發性腫瘤及源於其之轉移性腫瘤。

【0163】 以上所提及之所有癌症/腫瘤/癌瘤皆可藉由其組織病理學分類進行進一步區分：

【0164】 上皮癌，例如鱗狀細胞癌(SCC) (原位癌、淺表侵襲性、疣狀癌、假性肉瘤、退行性、移行細胞、淋巴上皮)、腺癌(AC) (分化良好型、黏液性、乳頭狀、多形性巨細胞、導管、小細胞、戒環細胞、梭狀細胞、透明細胞、燕麥細胞、膠狀、腺鱗狀細胞、黏液表皮樣、腺樣囊性)、黏液性囊腺癌、腺泡細胞癌、大細胞癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤(小細胞癌、副神經節瘤、類癌)；嗜酸性癌瘤；及

【0165】 非上皮及間質癌，例如肉瘤(纖維肉瘤、軟骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、巨細胞肉瘤、淋巴肉瘤、纖維組織細胞瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、神經纖維肉瘤)、淋巴瘤、黑色素瘤、生殖細胞腫瘤、血液贅瘤、混合型及未分化癌。

【0166】 本發明化合物在第一線、第二線或任何其他線治療之情形下可用於治療方案中。

【0167】 本發明化合物可用於預防、短期或長期治療以上疾病，視情況亦與放射療法及/或手術及/或其他化合物組合使用。

【0168】 固然，以上亦包括本發明之化合物在藉由向有需要之患者投與治療有效劑量來治療以上疾病之各種方法中的用途，以及此等化合物用於製造用以治療該等疾病之藥物的用途，以及包括該等本發明化合物之醫藥組合物，以及包括該等本發明化合物之藥物的製備及/或製造，及諸如此類。

所揭示之化合物的其他使用方法

【0169】 本發明之一個態樣係關於一種在有需要之個體中抑制 SOS1 之方法，該方法包括向該個體投與本發明之 SOS1 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑

合物、水合物、互變異構物或異構物。

【0170】 本發明之另一態樣係關於一種治療或預防疾病之方法，該治療或預防係藉由調節 SOS1 與 RAS 家族蛋白及/或 RAC1 之相互作用來實現或為特徵。該方法包括向需要治療與 SOS1 調節相關之疾病或病症之患者投與有效量之具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物。

【0171】 在某些實施例中，提供抑制細胞中 SOS1 與 RAS 家族蛋白之相互作用或抑制細胞中 SOS1 與 RAC1 之相互作用的方法，該方法包括向該細胞投與具有本文所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，以及醫藥學上可接受之載劑。

【0172】 在某些實施例中，提供一種在有需要之個體中治療或預防癌症之方法，該方法包括向該個體投與有效量之具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【0173】 在某些實施例中，該疾病可為但不限於癌症。在某些實施例中，該疾病或癌症係選自由以下組成之群：胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、膽管癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、子宮癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、急性骨髓性白血病、JMML (青少年骨髓單核球性白血病)、急性淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤、淋巴瘤、中樞及外周神經系統腫瘤、上皮及非上皮腫瘤及間質腫瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴球性白血病、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、神經膠質母細胞瘤、腎癌及肉瘤。在一些實施例中，該癌症為結腸直腸癌或胰臟癌。

【0174】 在某些實施例中，該疾病可為但不限於癌症。在某些實施例中，該疾病或癌症係選自由以下組成之群：胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、膽管癌、多

發性骨髓瘤、黑色素瘤、子宮癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴球性白血病、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、神經膠質母細胞瘤、腎癌及肉瘤。

【0175】 在某些實施例中，該疾病可為但不限於 RAS 蛋白家族病變。在某些實施例中，該 RAS 蛋白家族病變係選自由以下組成之群：1 型神經纖維瘤病(NF1)、努南氏症候群(Noonan Syndrome，NS)、努南氏症候群伴隨多發性雀斑(NSML)、毛細管畸形-動靜脈畸形症候群(CM-AVM)、科斯特羅症候群(Costello Syndrome，CS)、心臟-面部-皮膚症候群(CFC)、雷吉士症候群(Legius Syndrome)及遺傳性齒齦纖維瘤病。

【0176】 本發明之另一態樣係關於一種抑制 SOS1 之方法。該方法包括向有需要之患者投與有效量之具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物。

【0177】 本發明係關於能夠調節(例如抑制) SOS1 之活性的組合物。本發明亦係關於該等化合物之治療用途。

【0178】 所揭示之化合物可以有效量投與以治療或預防病症及/或預防其在個體中發展。

【0179】 本發明之另一態樣係關於一種具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物，其係用於治療或預防受調節 SOS1 與 RAS 家族蛋白及/或 RAC1 之相互作用影響的疾病。本發明之另一態樣係關於一種具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物，其係用於治療或預防疾病，該治療或預防係以抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋

白之相互作用及/或 SOS1 與 RAC1 之相互作用為特徵。

【0180】 本發明之另一態樣係關於一種具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物，其係用於治療或預防疾病，其中該治療或預防係藉由抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白之相互作用或藉由抑制 SOS1 與 RA 之相互作用來實現或為特徵。

【0181】 本發明之另一態樣係關於一種具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物，其係用於抑制 hSOS1 與 H-RAS 或 N-RAS 或 K-RAS (包括其臨床已知突變)結合，且抑制由 hSOS1 在存在 20 μM 或更低濃度時(但在 20 μM 或更低濃度下對 EGFR 激酶實質上無活性)催化之核苷酸交換反應，從而用於製備用以治療或預防過度增殖性病症之藥物。

【0182】 本發明之另一態樣係關於一種具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物，其係用於製造用以抑制 hSOS1 特異性結合至 K-RAS G12C 蛋白或如本文中所描述之另一 Ras 突變體，且抑制由 hSOS1 在存在 20 μM 或更低濃度時(但在 20 μM 或更低濃度下對 EGFR 激酶實質上無活性)催化之核苷酸交換反應的藥物，從而用於製備用以治療或預防過度增殖性病症之藥物。

【0183】 在另一態樣中，本發明係關於具有本文中所揭示之任何式的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、前藥、立體異構物或互變異構物的用途，其係用於製造用以治療或預防疾病之藥物。

【0184】 所揭示之化合物之投與可經由治療劑之任何投與模式來實現。此等模式包括全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、經腸胃外、經靜脈內、經皮、皮下、陰道、經頰、直腸或局部投與模式。同樣，其亦可呈靜脈內(濃注及輸注)、

腹膜內、皮下或肌肉內形式投與，且皆使用熟習醫藥技術者所熟知的形式。

【0185】 視預期投與模式而定，所揭示之化合物或醫藥組合物可呈固體、半固體或液體劑型，舉例而言，諸如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、限時釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、粉劑、液體、懸浮液或其類似形式，有時呈單位劑量形式且符合習知醫藥實踐。

【0186】 說明性醫藥組合物為錠劑及明膠膠囊，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑，諸如：a)稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯油(諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物)、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油(諸如EPA 或 DHA)或其酯或三酸甘油酯或其混合物、ω-3 脂肪酸或其衍生物、乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如矽石、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑，亦有：c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖(諸如葡萄糖或 β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃芪膠或海藻酸鈉)、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮(若需要)；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；e)吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如 Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素 E TGPS 或其他可接受之乳化劑；及/或 g)增強化合物之吸收的劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400、PEG200。

【0187】 舉例而言，可藉由溶解、分散等來製備液體(尤其可注射)組合物。舉例而言，將所揭示之化合物溶解於醫藥學上可接受之溶劑中或與之混合，諸如水、生理鹽水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物，從而形成可注射等滲

溶液或懸浮液。可使用諸如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白之蛋白質來溶解所揭示之化合物。

【0188】 所揭示之化合物亦可調配為可由脂肪乳液或懸浮液製備之栓劑；使用聚二醇(諸如丙二醇)作為載劑。

【0189】 所揭示之化合物亦可呈脂質體遞送系統(諸如小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡)形式投與。脂質體可由多種含有膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼之磷脂形成。在一些實施例中，使脂質組分之膜與藥物之水溶液發生水合以形成囊封該藥物之脂質層，舉例而言，如美國專利第 5,262,564 號中所描述，該專利之內容以引用的方式併入本文。

【0190】 所揭示之化合物亦可藉由使用與所揭示之化合物偶聯之單株抗體作為個別載劑進行遞送。所揭示之化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶聯。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚或經棕櫚醯殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，所揭示之化合物可與一類可用於達成藥物控制釋放之生物可降解聚合物(例如，聚乳酸、聚 ε 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物)偶聯。在一個實施例中，所揭示之化合物未共價結合至聚合物(例如聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯)。

【0191】 非經腸可注射投與一般用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射劑可製備為習知形式，呈液體溶液或懸浮液或者適合在注射之前溶解於液體中之固體形式。

【0192】 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑。該醫藥學上可接受之載劑可進一步包括賦形劑、稀釋劑或界面活性劑。

【0193】 可分別根據習知混合、粒化或塗佈方法來製備組合物，且以重量或體積計，本發明醫藥組合物可含有約 0.1%至約 99%、約 5%至約 90%或約 1%至約 20%所揭示之化合物。

【0194】 根據多種因素來選擇利用所揭示之化合物的給藥方案，包括患者之類型、物種、年齡、體重、性別及醫學疾患；欲治療之疾患之嚴重程度；投與途徑；患者之腎或肝功能；及所採用之特定揭示化合物。一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地確定並指定預防、對抗或延滯疾患進展所需之藥物有效量。

【0195】 治療疾患所需之所揭示化合物之有效劑量的量當用於所指示效果時介於約 0.5 mg 至約 5000 mg 所揭示化合物之範圍內。供活體內或活體外使用之組合物可含有約 0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500 或 5000 mg 所揭示化合物，或介於自劑量清單中之一個量至另一量之範圍內。在一個實施例中，該等組合物呈可刻痕之錠劑形式。

組合療法

【0196】 本發明之方法可包括單獨或與一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)組合使用之本發明化合物。組合療法可例如組合兩種療法或可組合三種療法(例如三種治療劑之三聯療法)或更多種療法。一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)之劑量可自單獨投與時之標準劑量降低。舉例而言，劑量可根據藥物組合及排列憑經驗確定，或可藉由等輻射分析推斷(例如 Black 等人, *Neurology* 65:S3-S6 (2005))。

【0197】 本發明化合物可在一或多種此種額外療法之前、之後或同時投與。當組合時，本發明化合物之劑量及一或多種額外療法(例如，非藥物治療或治療劑)之劑量提供治療效果(例如，協同或累加治療效果)。本發明化合物及額外療

法(諸如抗癌劑)可共同(諸如在單一醫藥組合物中)或分開投與，且當分開投與時，此可能同時或相繼發生。該順序投與可在時間上相隔較近或較遠。

【0198】 在一些實施例中，該額外療法為投與副作用限制劑(例如，意欲減輕治療副作用之發生率及/或嚴重程度的劑)。舉例而言,在一些實施例中,本發明化合物亦可與治療噁心之治療劑組合使用。可用於治療噁心之劑的實例包括：屈大麻酚(dronabinol)、格拉司瓊(granisetron)、滅吐靈(metoclopramide)、昂丹司瓊(ondansetron)及丙氯哌嗪(prochlorperazine)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0199】 在一些實施例中，該一或多種額外療法包括非藥物治療(例如手術或放射療法)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括治療劑(例如作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖解抑制劑或自噬抑制劑之化合物或生物劑)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括非藥物治療(例如手術或放射療法)及治療劑(例如作為抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、糖解抑制劑或自噬抑制劑之化合物或生物劑)。在其他實施例中，該一或多種額外療法包括兩種治療劑。在其他實施例中，該一或多種額外療法包括三種治療劑。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括四種或更多種治療劑。

非藥物療法

【0200】 非藥物治療之實例包括但不限於放射療法、冷凍療法、高溫、手術(例如手術切除腫瘤組織)及 T 細胞過繼性轉移(ACT)療法。

【0201】 在一些實施例中，本發明化合物可用作手術後輔助療法。在一些實施例中，本發明化合物可用作手術前新輔助療法。

【0202】 放射療法可用於在個體(例如哺乳動物(例如人類))中抑制異常細胞生長或治療過度增殖性病症，諸如癌症。用於投與放射療法之技術在此項技術中為已知的。放射療法可經由若干方法之一或諸多方法之組合投與，包括但不

限於外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定位放射手術、全身放射療法、放射療法以及永久性或暫時性間質近接療法。如本文中所使用之術語「近接療法」係指藉由在腫瘤或其他增殖性組織疾病部位處或附近插入體內之空間受限放射性物質遞送之放射療法。該術語意欲包括但不限於暴露於放射性同位素(例如 At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32 及 Lu 放射性同位素)。用作本發明之細胞調節劑之適合輻射源包括固體及液體二者。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核種，諸如呈固體源形式之 I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、呈固體源形式之 I-125 或者發出光子、β 粒子、γ 射線或其他治療性射線之其他放射性核種。放射性物質亦可為由任何放射性核種溶液(例如 I-125 或 I-131 溶液)製成之流體，或者可使用含有固體放射性核種(諸如 Au-198 或 Y-90)之小顆粒的適合流體之漿液產生放射性流體。此外，放射性核種可體現於凝膠或放射性微球體中。

【0203】 在一些實施例中，出於殺傷或抑制該等細胞生長之目的，本發明化合物可使異常細胞對放射治療更敏感。因此，本發明進一步係關於一種使哺乳動物中異常細胞對放射治療敏感之方法，該方法包括向該哺乳動物投與一定量之本發明化合物，該量對使異常細胞對放射治療敏感有效。此方法中化合物之量可根據確定本文中所描述之該等化合物之有效量的手段來確定。在一些實施例中，本發明之化合物可用作放射療法後的輔助療法或用作放射療法前的新輔助療法。

【0204】 在一些實施例中，非藥物治療為 T 細胞過繼性轉移(ACT)療法。在一些實施例中，該 T 細胞為活化 T 細胞。該 T 細胞可經修飾以表現嵌合抗原受體(CAR)。經 CAR 修飾之 T (CAR-T)細胞可藉由此項技術中已知的任何方法產生。舉例而言，可藉由向 T 細胞引入編碼 CAR 之適合表現載體來產生 CAR-T 細胞。

在對 T 細胞進行擴增及基因修飾前，自個體獲得 T 細胞源。T 細胞可獲自許多來源，包括外周血單核球、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、肋膜積液、脾臟組織及腫瘤。在本發明之某些實施例中，可使用此項技術中可利用之許多 T 細胞株。在一些實施例中，該 T 細胞為自體 T 細胞。無論在對 T 細胞進行基因修飾以表現所需蛋白質(例如 CAR)之前抑或之後，一般可使用例如以下美國專利中所描述之方法對 T 細胞進行活化及擴增：6,352,694；6,534,055；6,905,680；6,692,964；5,858,358；6,887,466；6,905,681；7,144,575；7,067,318；7,172,869；7,232,566；7,175,843；7,572,631；5,883,223；6,905,874；6,797,514；及 6,867,041。

治療劑

【0205】 治療劑可為用於治療癌症或與其相關之症狀的化合物。

【0206】 舉例而言，治療劑可為類固醇。因此，在一些實施例中，該一或多種額外療法包括類固醇。適合之類固醇可包括但不限於 21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西萘德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯普賴松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質固酮(corticosterone)、可體松(cortisone)、可體伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、雙氟拉松(diflorasone)、雙氟可龍(diflucortolone)、雙氟潑尼酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可松(fluazacort)、氟氯奈德(fiucloronide)、氟美他松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、氟西萘德(fluocinolone acetonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、氟考丁酯(fluocortin butyl)、氟考龍(fluocortolone)、氟甲松龍(fluorometholone)、醋酸氟培龍(fluperolone acetate)、醋酸氟潑尼定

(fluprednidene acetate)、氟普賴蘇濃(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西縮松(halcinonide)、丙酸鹵倍他索(halobetasol propionate)、鹵美他松(halometasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、依碳酸氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥孕酮(medrysone)、甲普賴松(meprednisone)、甲基普賴松(methylprednisolone)、糠酸莫美他松(mometasone furoate)、對氟米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、普賴蘇穠(prednisolone)、25-二乙基胺基醋酸普賴蘇穠、普賴蘇穠磷酸鈉、普賴鬆(prednisone)、戊酸普賴蘇濃(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、雙甲丙醯龍(rimexolone)、替可體松(tixocortol)、曲安西龍(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其鹽或衍生物。

【0207】 可與本發明化合物一起用於組合療法中之治療劑的其他實例包括以下專利中所描述之化合物:美國專利第6,258,812號、第6,630,500號、第6,515,004號、第6,713,485號、第5,521,184號、第5,770,599號、第5,747,498號、第5,990,141號、第6,235,764號及第8,623,885號;及國際專利申請案WO01/37820、WO01/32651、WO02/68406、WO02/66470、WO02/55501、WO04/05279、WO04/07481、WO04/07458、WO04/09784、WO02/59110、WO99/45009、WO00/59509、WO99/61422、WO00/12089及WO00/02871。

【0208】 治療劑可為用於治療癌症或其相關症狀之生物劑(例如細胞介素(例如干擾素或介白素,諸如IL-2))。在一些實施例中,生物劑為基於免疫球蛋白之生物劑,例如單株抗體(例如人類化抗體、完全人類抗體、Fc融合蛋白或其功能片段),其激動標靶以刺激抗癌反應或拮抗對癌症重要之抗原。亦包括抗體-藥物

結合物。

【0209】 治療劑可為檢查點抑制劑。在一個實施例中，檢查點抑制劑為抑制抗體(例如單特異性抗體，諸如單株抗體)。抗體可為例如人類化或完全人類的。在一些實施例中，檢查點抑制劑為融合蛋白，例如 Fc 受體融合蛋白。在一些實施例中，檢查點抑制劑為與檢查點蛋白相互作用之劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為與檢查點蛋白之配體相互作用之劑，諸如抗體。在一些實施例中，檢查點抑制劑為 CTLA-4 抑制劑(例如抑制抗體或小分子抑制劑) (例如抗 CTLA-4 抗體或融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為 PD-1 抑制劑或拮抗劑(例如抑制抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為 PDL-1 抑制劑或拮抗劑(例如抑制抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為 PDL-2 抑制劑或拮抗劑(例如抑制抗體或 Fc 融合蛋白或小分子抑制劑) (例如 PDL-2/Ig 融合蛋白)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為 B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7 家族配體或其組合之抑制劑或拮抗劑(例如抑制抗體或小分子抑制劑)。在一些實施例中，檢查點抑制劑為派姆單抗(pembrolizumab)、尼魯單抗(nivolumab)、PDR001 (NVS)、REGN2810 (Sanofi/Regeneron)；PD-L1 抗體，諸如阿維魯單抗(avelumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、匹利珠單抗(pidilizumab)、JNJ-63723283 (JNJ)、BGB-A317 (BeiGene & Celgene)；或 Preusser, M.等人, (2015) Nat. Rev. Neurol.中所揭示之檢查點抑制劑，包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、尼魯單抗、派姆單抗、AMP224、AMP514/MEDI0680、BMS936559、MEDl4736、MPDL3280A、MSB0010718C、BMS986016、IMP321、利利魯單抗(lirilumab)、IPH2101、1-7F9 及 KW-6002。

【0210】 治療劑可為治療癌症或其相關症狀之劑(例如，細胞毒性劑、非肽小分子或可用於治療癌症或其相關症狀之其他化合物，統稱為「抗癌劑」)。抗癌劑可為例如化學治療劑或靶向治療劑。

【0211】 抗癌劑包括有絲分裂抑制劑、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、烷基化劑、抗代謝物、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物及相關抑制劑、長春花生物鹼、表鬼臼毒素、抗生素、L-天冬醯胺酶、拓撲異構酶抑制劑、干擾素、鉑配位錯合物、經蒽二酮取代之脲、甲基肼衍生物、腎上腺皮質抑制劑、腎上腺類固醇、孕酮、雌激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素及促性腺激素釋放激素類似物。其他抗癌劑包括甲醯四氫葉酸(LV)、伊立替康(irenotecan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡培他濱(capecitabine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他塞(doxetaxel)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括兩種或更多種抗癌劑。兩種或更多種抗癌劑可以混合劑使用以便組合投與或分開投與。組合抗癌劑之適合給藥方案在此項技術中為已知的，且描述於例如 Saltz 等人, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18:233a (1999)及 Douillard 等人, *Lancet* 355(9209):1041-1047 (2000)中。

【0212】 抗癌劑之其他非限制性實例包括 Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))；Kyprolis® (卡非佐米(carfilzomib))；Velcade® (硼替佐米(bortezomib))；Casodex (比卡米特(bicalutamide))；Iressa® (吉非替尼(gefitinib))；烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮雜環丙烷，諸如苯佐替派(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；乙烯亞胺及甲基密胺，包括六甲密胺、三乙烯密胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基密胺；番荔枝內酯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮

(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓泊替康(topotecan))；苔蘚抑素(bryostatin)；海綿抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(尤其念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；多拉司他汀(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇 A (sarcodictyin A)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥類，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺、甲氮芥、鹽酸甲氧氮芥、美法侖(melphalan)、新氮芥、苯芥膽甾醇、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，諸如卡奇黴素 γll 及卡奇黴素 ωll (參見例如 *Agnew, Chem. Intl. Ed Engl.* 33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，諸如達內黴素 A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、胺茴黴素(authramycin)、重氮絲胺酸、博萊黴素(bleomycins)、放線菌素 C、卡奇黴素、卡柔比星(carabicin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、阿德力黴素(adriamycin) (阿黴素(doxorubicin))、嗎啉基阿黴素、氰基嗎啉基阿黴素、2-吡咯啉基阿黴素、去氧阿黴素、表阿黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達魯比辛(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin) (諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴

素(porfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如胺甲喋呤及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如德諾喋呤(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；醋葡內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；貝斯尿嘧啶(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)，諸如埃博黴素 B；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；蘑菇多糖(lentinan)；洛尼達寧(lonidamine)；類美登素(maytansinoids)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocins)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamnol)；硝吖啶(nitraerine)；噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；足葉草酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®聚糖複合物(JHS Natural Products，Eugene，OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細

交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes)，諸如 T-2 毒素、疣孢黴素 A (verracurin A)、桿孢菌素 A (roridin A)及蛇形菌素(anguidine)；烏拉坦(urethane)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇，例如 Taxol® (太平洋紫杉醇、Abraxane® (無 Cremophor 白蛋白工程化太平洋紫杉醇奈米粒子調配物及 Taxotere® (多西他塞)；氯尿嘧啶(chloranbucil)；他莫西芬(tamoxifen) (Nolvadex™)；雷洛昔芬(raloxifene)；芳香酶抑制 4(5)-咪唑；4-羥基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)；曲沃昔芬(trioxifene)；酮替芬(keoxifene)；LY 117018；奧那司酮(onapristone)；托瑞米芬(toremifene) (Fareston®)；氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡米特(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)；氮芥苯丁酸；Gemzar®吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；鉑配位錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)；鉑；伊托泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；Navelbine® (長春瑞濱(vinorelbine))；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan) (例如 CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素，諸如視黃酸；埃斯培拉黴素(esperamicins)；卡培他濱(例如 Xeloda®)；及以上任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0213】 抗癌劑之額外非限制性實例包括曲妥珠單抗(trastuzumab) (Herceptin®)、貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin®)、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®)、利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)、Taxol®、Arimidex®、ABVD、

勒檬鹼(avicine)、阿巴伏單抗(abagovomab)、吖啶甲醯胺、阿德木單抗(adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素、阿發鐳(alpharadin)、阿伏西地(alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡腙、胺萘非特(amonafide)、蒽二酮、抗 CD22 免疫毒素、抗腫瘤藥(例如細胞週期非特異性抗贅生劑及本文中所描述之其他抗腫瘤藥)、抗腫瘤發生草藥、阿帕茲醌(apaziquone)、阿替莫德(atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(biricodar)、溴他立星(brostallicin)、苔蘚抑素、丁胱磺醯亞胺、CBV（化學療法）、花萼海綿誘癌素(calyculin)、二氯乙酸、迪莫利德(discodermolide)、依沙蘆星(elsamitrucin)、依諾他濱(enocitabine)、艾日布林(eribulin)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、鐵銹醇、呋咯地辛(forodesine)、磷雌酚(fosfestrol)、ICE 化學療法方案、IT-101、伊美克(imexon)、咪喹莫特(imiquimod)、氮茚并氮茀、伊洛福芬(irofulven)、拉尼喹達(laniquidar)、拉洛他賽(larotaxel)、來那度胺(lenalidomide)、魯坎松(lucanthone)、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、米托唑胺(mitozolomide)、萘福昔定(nafoxidine)、奈達鉑(nedaplatin)、奧拉帕尼(olaparib)、奧他賽(ortataxel)、PAC-1、木瓜、匹杉瓊(pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、瑞貝卡黴素(rebeccamycin)、瑞喹莫德(resiquimod)、魯比替康(rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺 A、沙帕他濱(sapacitabine)、Stanford V、斯旺松寧(swainsonine)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹達(tariquidar)、替加氟(tegafur)-尿嘧啶、特莫達(temodar)、替塞他賽(tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(troxacitabine)、尿嘧啶氮芥(uramustine)、伐地美生(vadimezan)、長春氟寧(vinflunine)、ZD6126 及佐舒奎達(zosuquidar)。

【0214】　抗癌劑之其他非限制性實例包括天然產物，諸如長春花生物鹼(例如長春花鹼、長春新鹼及長春瑞濱(vinorelbine))、表鬼臼毒素(例如伊托泊苷及替尼

泊苷)、抗生素(例如放線菌素 D (dactinomycin) (放線菌素 D (actinomycin D))、道諾黴素及艾達魯比辛)、蒽環類、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素(plicamycin) (光輝黴素(mithramycin))、絲裂黴素、酶(例如 L-天冬醯胺酶，其可在全身代謝 L-天冬醯胺並剝奪自身不能合成天冬醯胺之細胞)、抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥類(例如甲氮芥、環磷醯胺及類似物、美法侖及氮芥苯丁酸)、乙烯亞胺及甲基密胺(例如六甲基密胺及噻替派)、CDK 抑制劑(例如 CDK 4/6 抑制劑，諸如瑞博西尼 (ribociclib)、阿貝西尼 (abemaciclib) 或帕博西尼 (palbociclib))、塞利西尼(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、地那西尼(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638 及 SCH727965)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)及類似物及鏈脲黴素)；三氮烯-達卡巴嗪(DTIC)、抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物、嘧啶類似物(例如，氟尿嘧啶、氟尿苷及阿糖胞苷)、嘌呤類似物及相關抑制劑(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁及 2-氯去氧腺苷)、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)及來曲唑(letrozole))及鉑配位錯合物(例如順鉑及卡鉑)、丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑(例如曲古菌素(trichostatin)、丁酸鈉、阿匹西坦(apicidan)、辛二醯苯胺異羥肟酸、伏立諾他 (vorinostat)、LBH 589、羅米地辛 (romidepsin)、ACY-1215 及帕比司他 (panobinostat))、mTOR 抑制劑(例如維妥舍替(vistusertib)、坦西莫斯(temsirolimus)、依維莫司 (everolimus)、利達福莫司 (ridaforolimus) 及西羅莫司 (sirolimus))、KSP(Eg5)抑制劑(例如 Array 520)、DNA 結合劑(例如 Zalypsis®)、PI3K 抑制劑，諸如 PI3K δ 抑制劑(例如 GS-1101 及 TGR-1202)、PI3K δ 及 γ 抑制劑(例如 CAL-130)、考泮利司(copanlisib)、阿培利司(alpelisib)及艾代拉利司(idelalisib)；多激酶抑制劑(例如 TG02 及索拉非尼(sorafenib))、激素(例如雌激素)及激素促效

劑，諸如黃體生成激素釋放激素(LHRH)促效劑(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林及曲普瑞林(triptorelin))、BAFF 中和抗體(例如 LY2127399)、IKK 抑制劑、p38MAPK 抑制劑、抗 IL-6 (例如 CNT0328)、端粒酶抑制劑(例如 GRN 163L)、極光激酶抑制劑(例如 MLN8237)、細胞表面單株抗體(例如抗 CD38 (HUMAX-CD38)、抗 CSl (例如埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、HSP90 抑制劑(例如 17 AAG 及 KOS 953)、P13K/Akt 抑制劑(例如哌立福新(perifosine))、Akt 抑制劑(例如 GSK-2141795)、PKC 抑制劑(例如恩紮他林(enzastaurin))、FTI (例如 Zarnestra™)、抗 CD138 (例如 BT062)、Torcl/2 特異性激酶抑制劑(例如 INK128)、ER/UPR 靶向劑(例如 MKC-3946)、cFMS 抑制劑(例如 ARRY-382)、JAK1/2 抑制劑(例如 CYT387)、PARP 抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib)及維利帕尼(veliparib) (ABT-888))及 BCL-2 拮抗劑。

【0215】 在一些實施例中，抗癌劑係選自甲氮芥、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫西芬、雷洛昔芬、吉西他濱、Navelbine®、索拉非尼或上述之任何類似物或衍生物變異體。

【0216】 在一些實施例中，抗癌劑為 ALK 抑制劑。ALK 抑制劑之非限制性實例包括色瑞替尼(ceritinib)、TAE-684 (NVP-TAE694)、PF02341066 (克唑替尼或 1066)、阿來替尼；布加替尼；恩曲替尼(entrectinib)；恩沙替尼(ensartinib) (X-396)；勞拉替尼(lorlatinib)；ASP3026；CEP-37440；4SC-203；TL-398；PLB1003；TSR-011；CT-707；TPX-0005；及 AP26113。ALK 激酶抑制劑之其他實例描述於 WO05016894 之實例 3 至實例 39 中。

【0217】 在一些實施例中，抗癌劑為受體酪胺酸激酶(RTK)/生長因子受體下游成員之抑制劑(例如 SHP2 抑制劑(例如 SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、JAB-3068、RLY-1971)、另一 SOS1 抑制劑(例如 BI-1701963)、Raf

抑制劑、MEK 抑制劑、ERK 抑制劑、PI3K 抑制劑、PTEN 抑制劑、AKT 抑制劑或 mTOR 抑制劑(例如 mTORC1 抑制劑或 mTORC2 抑制劑)。在一些實施例中，抗癌劑為 JAB-3312。在一些實施例中，抗癌劑為 Ras 抑制劑(例如 AMG 510、MRTX1257、LY349946、MRTX849、ARS-3248 (JNJ-74699157)、MRTX1133 或 ARS-1620)或 Ras 疫苗，或旨在直接或間接降低 Ras 之致癌活性的另一治療方法。

【0218】 在一些實施例中，Ras 蛋白為野生型。因此，在一些實施例中，本發明化合物用於治療患有包含 Ras^{WT} (例如 $K\text{-}Ras^{WT}$、$H\text{-}Ras^{WT}$ 或 $N\text{-}Ras^{WT}$)之癌症的患者的方法中。在一些實施例中，Ras 蛋白為 Ras 擴增(例如 $K\text{-}Ras^{amp}$)。因此，在一些實施例中，本發明化合物用於治療患有包含 Ras^{amp} (例如 $K\text{-}Ras^{amp}$、$H\text{-}Ras^{amp}$ 或 $N\text{-}Ras^{amp}$)之癌症的患者的方法中。在一些實施例中，癌症包含 Ras 突變(Ras^{MUT})。在一些實施例中，突變係選自：

(a) 以下 K-Ras 突變體：G12D、G12V、G12C、G13D、G12R、G12A、Q61H、G12S、A146T、G13C、Q61L、Q61R、K117N、A146V、G12F、Q61K、L19F、Q22K、V14I、A59T、A146P、G13R、G12L 或 G13V 及其組合；

(b) 以下 H-Ras 突變體：Q61R、G13R、Q61K、G12S、Q61L、G12D、G13V、G13D、G12C、K117N、A59T、G12V、G13C、Q61H、G13S、A18V、D119N、G13N、A146T、A66T、G12A、A146V、G12N 或 G12R 及其組合；及

(c) 以下 N-Ras 突變體：Q61R、Q61K、G12D、Q61L、Q61H、G13R、G13D、G12S、G12C、G12V、G12A、G13V、G12R、P185S、G13C、A146T、G60E、Q61P、A59D、E132K、E49K、T50I、A146V 或 A59T 及其組合；

或以上任一者之組合(例如 K-Ras G12C 與 K-Ras G13C)。在一些實施例中，該癌症包含選自由以下組成之群的 Ras 突變：G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、

G12S、G13S、G12V 及 G13V。在一些實施例中，該癌症包含選自由以下組成之群的至少兩個 Ras 突變：G12C、G13C、G12A、G12D、G13D、G12S、G13S、G12V 及 G13V。

【0219】 在一些實施例中，癌症包含 $NF1^{LOF}$ 突變。在本文中之方法之一些實施例中，該癌症包含 Ras^{MUT}，並且將本發明化合物與額外治療劑，例如 MEK 抑制劑，諸如本文中所描述之 MEK 抑制劑組合投與例如有需要之患者。在本文中之方法之一些實施例中，該癌症為結腸直腸癌，並且將本發明化合物與額外治療劑，諸如拓撲異構酶 I 抑制劑(例如伊立替康)組合投與例如有需要之患者。在本文中之方法之一些實施例中，該癌症為非小細胞肺癌，並且將本發明化合物與額外治療劑，例如 MEK 抑制劑，諸如本文中所描述之 MEK 抑制劑(例如曲美替尼)組合投與例如有需要之患者。在本文中之方法之一些實施例中，該癌症為非小細胞肺癌或結腸直腸癌，並且將本發明化合物與 Ras 抑制劑，諸如本文中所描述之 Ras 抑制劑(例如，MRTX849、MRTX1133 或 AMG-510)組合投與例如有需要之患者。

【0220】 在一些實施例中，可與本發明化合物組合之治療劑為 MAP 激酶(MAPK)途徑抑制劑(或「MAPK 抑制劑」)。MAPK 抑制劑包括但不限於 Cancers (Basel) 2015 年 9 月；7(3)：1758-1784 中所描述之一或多種 MAPK 抑制劑。舉例而言，MAPK 抑制劑可選自以下中之一或多者：曲美替尼、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、LErafAON (NeoPharm)、ISIS 5132；維羅非尼(vemurafenib)、匹馬替尼(pimasertib)、TAK733、RO4987655 (CH4987655)；CI-1040；PD-0325901；CH5126766；MAP855；AZD6244；瑞法替尼(refametinib) (RDEA 119/BAY 86-9766)；GDC-0973/XL581；AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704)；RO5126766 (Roche，描述於 PLoS One. 2014 年 11

月 25 日;9(11)中)；及 GSK1120212 (或 JTP-74057，描述於 Clin Cancer Res. 2011 年 3 月 1 日;17(5):989-1000 中)。

【0221】 在一些實施例中，抗癌劑為 RAS-RAF-ERK 或 PI3K-AKT-TOR 或 PI3K-AKT 信號傳導途徑破壞劑或抑制劑。PI3K/AKT 抑制劑可包括但不限於 Cancers (Basel) 2015 年 9 月；7(3)：1758-1784 中所描述之一或多種 PI3K/AKT 抑制劑。舉例而言，PI3K/AKT 抑制劑可選自以下中之一或多者：NVP-BEZ235；BGT226；XL765/SAR245409；SF1126；GDC-0980；PI-103；PF-04691502；PKI-587；GSK2126458。

【0222】 在一些實施例中，抗癌劑為 PD-1 或 PD-L1 拮抗劑。

【0223】 在一些實施例中，額外治療劑包括 EGFR 抑制劑、IGF-1R 抑制劑、MEK 抑制劑、PI3K 抑制劑、AKT 抑制劑、TOR 抑制劑、MCL-1 抑制劑、BCL-2 抑制劑、SHP2 抑制劑、蛋白酶體抑制劑及免疫療法。

【0224】 IGF-1R 抑制劑包括林斯替尼(linsitinib)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0225】 EGFR 抑制劑包括但不限於小分子拮抗劑、抗體抑制劑或特異性反義核苷酸或 siRNA。可用 EGFR 抗體抑制劑包括西妥昔單抗(Erbitux®)、帕尼單抗(Vectibix®)、紮妥木單抗(zalutumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及馬妥珠單抗(matuzumab)。其他基於抗體之 EGFR 抑制劑包括可部分或完全阻斷 EGFR 被其天然配體活化之任何抗 EGFR 抗體或抗體片段。基於抗體之 EGFR 抑制劑之非限制性實例包括以下文獻中所描述者：Modjtahedi 等人, Br. J. Cancer 1993, 67:247-253；Teramoto 等人, Cancer 1996, 77:639-645；Goldstein 等人, Clin. Cancer Res. 1995, 1:1311-1318；Huang 等人, 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40；及 Yang 等人, Cancer Res.1999, 59:1236-1243。EGFR 抑制劑可為單株抗體 Mab E7.6.3 (Yang, 1999 同上)或 Mab C225 (ATCC 登錄號 HB-8508)或具有其結合特異性之抗

體或抗體片段。

【0226】 EGFR 之小分子拮抗劑包括吉非替尼(Iressa®)、埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva®)及拉帕替尼(lapatinib) (TykerB®)。參見例如 Yan 等人, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005, 39(4):565-8；及 Paez 等人, EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004, 304(5676):1497-500。小分子 EGFR 抑制劑之其他非限制性實例包括以下專利公開案中所描述之任何 EGFR 抑制劑及該等 EGFR 抑制劑之所有醫藥學上可接受之鹽：EP 0520722；EP 0566226；WO96/33980；U.S. Pat. No. 5,747,498；WO96/30347；EP 0787772；WO97/30034；WO97/30044；WO97/38994；WO97/49688；EP 837063；WO98/02434；WO97/38983；WO95/19774；WO95/19970；WO97/13771；WO98/02437；WO98/02438；WO97/32881；DE 19629652；WO98/33798；WO97/32880；WO97/32880；EP 682027；WO97/02266；WO97/27199；WO98/07726；WO97/34895；WO96/31510；WO98/14449；WO98/14450；WO98/14451；WO95/09847；WO97/19065；WO98/17662；美國專利第 5,789,427 號；美國專利第 5,650,415 號；美國專利第 5,656,643 號；WO99/35146；WO99/35132；WO99/07701；及 WO92/20642。小分子 EGFR 抑制劑之其他非限制性實例包括 Traxler 等人, Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8(12):1599-1625 中所描述之 EGFR 抑制劑中之任一種。在一些實施例中，EGFR 抑制劑為奧希替尼(osimertinib)。

【0227】 MEK 抑制劑包括但不限於匹馬替尼、司美替尼、考比替尼(Cotellic®)、曲美替尼(Mekinist®)及比美替尼(Mektovi®)。在一些實施例中，MEK 抑制劑靶向作為選自 D67N、P124L、P124S 及 L177V 之 I 類 MEK1 突變的 MEK 突變。在一些實施例中，MEK 突變為選自 ΔE51-Q58、ΔF53-Q58、E203K、L177M、

C121S、F53L、K57E、Q56P 及 K57N 之 II 類 MEK1 突變。

【0228】 PI3K 抑制劑包括但不限於渥曼青黴素(wortmannin)；WO06/044453 中所描述之 17-羥基渥曼青黴素類似物；4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱為皮替西布(pictilisib)或 GDC-0941 且描述於 WO09/036082 及 WO09/055730 中)；2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦稱為 BEZ 235 或 NVP-BEZ 235，且描述於 WO06/122806 中)；(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮(描述於 WO08/070740 中)；LY294002 (2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮(可得自 Axon Medchem)；PI 103 鹽酸鹽(3-[4-(4-嗎啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽(可得自 Axon Medchem)；PIK 75 (2-甲基-5-硝基-2-[(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-1-甲基醯肼-苯磺酸單鹽酸鹽) (可得自 Axon Medchem)；PIK 90 (N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-菸鹼醯胺(可得自 Axon Medchem)；AS-252424 (5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮(可得自 Axon Medchem)；TGX-221 (7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮(可得自 Axon Medchem)；XL-765；及 XL-147。其他 PI3K 抑制劑包括去甲氧綠膠黴素(demethoxyviridin)、哌立福新、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TGI 00-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907 及 AEZS-136。

【0229】 AKT 抑制劑包括但不限於 Akt-1-1 (抑制 Aktl) (Barnett 等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2)：399-408)；Akt-1-1,2 (抑制 Akl 及 Ak2) (Barnett 等人, Biochem. J. 2005, 385(Pt. 2)：399-408)；API-59CJ-Ome (例如 Jin 等人, Br. J. Cancer 2004,

91:1808-12)；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如 WO 05/011700)；吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如美國專利第 6,656,963 號；Sarkar 及 Li J Nutr. 2004, 134(12 增刊):3493S-3498S)；哌立福新(例如干擾 Akt 膜定位；Dasmahapatra 等人, Clin. Cancer Res. 2004, 10(15):5242-52)；磷脂醯肌醇醚脂質類似物(例如 Gills 及 Dennis Expert. Opin. Investig. Drugs 2004, 13:787-97)；及曲西立濱(triciribine) (TCN 或 API-2 或 NCI 標識符：NSC 154020；Yang 等人, Cancer Res. 2004, 64:4394-9)。

【0230】 mTOR抑制劑包括但不限於ATP競爭性mTORC1/mTORC2抑制劑，例如 PI-103、PP242、PP30；Torin 1；FKBP12 增強劑；4H-1-苯并哌喃-4-酮衍生物；及雷帕黴素(rapamycin) (亦稱為西羅莫司)及其衍生物，包括：坦西莫斯(Torisel®)；依維莫司(Afinitor®；WO94/09010)；利達福莫司(亦稱為地福莫司(deforolimus)或 AP23573)；雷帕黴素類似物，例如，如 WO98/02441 及 WO01/14387 中所揭示，例如 AP23464 及 AP23841；40-(2-羥基乙基)雷帕黴素；40-[3-羥基(羥基甲基)甲基丙酸]-雷帕黴素(亦稱為 CC1779)；40-表-(四唑基)-雷帕黴素(亦稱為 ABT578)；32-去氧雷帕黴素；16-戊炔基氧基-32(S)-二氫雷帕黴素；WO05/005434 中所揭示之衍生物；美國專利第 5,258,389 號、第 5,118,677 號、第 5,118,678 號、第 5,100,883 號、第 5,151,413 號、第 5,120,842 號及第 5,256,790 號以及 WO94/090101、WO92/05179、WO93/111130、WO94/02136、WO94/02485、WO95/14023、WO94/02136、WO95/16691、WO96/41807、WO96/41807 及 WO2018204416 中所揭示之衍生物；及含磷雷帕黴素衍生物(例如 WO05/016252)。在一些實施例中，mTOR 抑制劑為雙齒抑制劑(參見例如 WO2018204416、WO2019212990 及 WO2019212991)，諸如 RMC-5552。

【0231】 可與本發明化合物組合使用之 BRAF 抑制劑包括例如維羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)及恩考非尼(encorafenib)。BRAF 可包含 3

類 BRAF 突變。在一些實施例中, 3 類 BRAF 突變係選自以下人類 BRAF 中胺基酸取代中之一或多者：D287H；P367R；V459L；G466V；G466E；G466A；S467L；G469E；N581S；N581I；D594N；D594G；D594A；D594H；F595L；G596D；G596R；及 A762E。

【0232】 MCL-1 抑制劑包括但不限於 AMG-176、MIK665 及 S63845。骨髓細胞白血病-1 (MCL-1)蛋白為 B 細胞淋巴瘤 2 (BCL-2)蛋白家族之關鍵抗凋亡成員之一。MCL-1 過度表現與腫瘤進展以及不僅對傳統化學療法而且對包括 BCL-2 抑制劑(諸如 ABT-263)之靶向性治療劑的耐藥性密切相關。

【0233】 在一些實施例中，該額外治療劑為 SHP2 抑制劑。SHP2 為由 PTPN11 基因編碼之非受體蛋白酪胺酸磷酸酶，其有助於多種細胞功能，包括增殖、分化、細胞週期維持及遷移。SHP2 具有兩個 N 末端 Src 同源性 2 結構域(N-SH2 及 C-SH2)、催化結構域(PTP)及 C 末端尾部。該兩個 SH2 結構域控制 SHP2 之亞細胞定位及功能調控。該分子以由包括來自 N-SH2 及 PTP 結構域之殘基的結合網狀結構加以穩定的無活性自我抑制構形存在。舉例而言，經由受體酪胺酸激酶(RTK)起作用之受細胞介素或生長因子刺激導致催化位點暴露，從而引起 SHP2 之酶促活化。

【0234】 SHP2 參與經由 RAS-促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、JAK-STAT 或磷酸肌醇 3 激酶-AKT 途徑進行信號傳導。已在若干人類罹患疾病中鑑定 PTPN11 基因中且隨後 SHP2 中之突變，該等疾病為諸如努南氏症候群(Noonan Syndrome)、Leopard 症候群以及人類癌症，諸如青少年骨髓單核球性白血病、神經母細胞瘤、黑色素瘤、急性骨髓性白血病及乳癌、肺癌及結腸癌。此等突變中之一些使 SHP2 之自抑制構型不穩定，並促進 SHP2 自動活化或增強生長因子驅動型活化。因此，SHP2 代表開發用於治療多種疾病(包括癌症)之新穎療法的非常有吸引力的標靶。

已證明 SHP2 抑制劑(例如 RMC-4550 或 SHP099)與 RAS 途徑抑制劑(例如 MEK 抑制劑)組合可在活體外抑制多種癌細胞株增殖(例如胰臟、肺、卵巢及乳癌)。因而，包括 SHP2 抑制劑與 RAS 途徑抑制劑之組合療法可為多種惡性腫瘤中預防腫瘤耐藥性之一般策略，並且可形成含 SOS1 抑制劑之三組合抑制劑的基礎。

【0235】 此項技術中已知的該等 SHP2 抑制劑之非限制性實例包括：Chen 等人, *Mol Pharmacol*. 2006, *70*, 562；Sarver 等人, *J. Med. Chem.* 2017, 62, 1793；Xie 等人, *J. Med. Chem.* 2017, 60, 113734；及 Igbe 等人, *Oncotarget*, 2017, 8, 113734；以及 PCT 申請案：WO2005094314；WO2007117699；WO2008124815；WO2009049098；WO2009135000；WO2010011666；WO2010121212；WO2011022440；WO2012041524；WO2014113584；WO2014176488；WO2015003094 WO2015107493；WO2015107494；WO2015107495；WO2016191328；WO2016196591；WO2016203404；WO2016203405；WO2016203406；WO2017078499；WO2017079723；WO2017100279；WO2017156397；WO2017210134；WO2017211303；WO2018013597；WO2018057884；WO2018081091；WO2018129402；WO2018130928；WO2018136264；WO2018136265；WO2018160731；WO2018172984；WO2018218133；WO2019051469；WO2019051084；WO2019067843；WO2019152454；WO2019158019；WO2019165073；WO2019167000；WO2019182960；WO2019183364；WO2019183367；WO2019213318；WO2019233810；WO2020022323；WO2020033286；WO2020033828；WO2020061101；WO2020061103；WO2020063760；WO2020072656；WO2020073945；WO2020073949；WO2020081848；US20110281942；US20160030594；及 US8637684，其各自以引用之方式併入本文中。

【0236】 在一些實施例中，SHP2抑制劑結合活性位點。在一些實施例中，SHP2抑制劑為混合型不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑結合別構位點，例如非共價別構抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為共價 SHP2 抑制劑，諸如靶向位於磷酸酶活性位點外之半胱胺酸殘基(C333)的抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為可逆性抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為不可逆抑制劑。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為 SHP099。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為 TNO155。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為 RMC-4550。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為 RCM-4630。在一些實施例中，SHP2 抑制劑為 JAB-3068。

【0237】 蛋白酶體抑制劑包括但不限於卡非佐米(Kyprolis®)、硼替佐米(Velcade®)及奧普羅佐米(oprozomib)。

【0238】 免疫療法包括但不限於單株抗體、免疫調節醯亞胺(IMiD)、GITR 促效劑、基因工程化 T 細胞(例如 CAR-T 細胞)、雙特異性抗體(例如 BiTEs)及抗 PD-1、抗 PDL-1、抗 CTLA4、抗 LAGl 及抗 OX40 劑)。

【0239】 免疫調節劑(IMiD)為一類含有醯亞胺基團之免疫調節藥物(調節免疫反應之藥物)。IMiD 類別包括沙利度胺及其類似物(來那度胺、泊馬度胺(pomalidomide)及阿普司特(apremilast))。

【0240】 例示性抗 PD-1 抗體及其使用方法描述於 Goldberg 等人, Blood 2007, 110(1):186-192；Thompson 等人, Clin. Cancer Res. 2007, 13(6):1757-1761；及 WO06/121168 A1)，以及描述於本文中其他處。

【0241】 GITR 促效劑包括但不限於 GITR 融合蛋白及抗 GITR 抗體(例如二價抗 GITR 抗體)，諸如美國專利第 6,111,090 號、美國專利第 8,586,023 號、WO2010/003118 及 WO2011/090754 中所描述之 GITR 融合蛋白；美國專利第 7,025,962 號、EP 1947183、美國專利第 7,812,135 號、美國專利第 8,388,967 號、

美國專利第 8,591,886 號、美國專利第 7,618,632 號、EP 1866339 及 WO2011/028683、WO2013/039954、WO05/007190、WO07/133822、WO05/055808、WO99/40196、WO01/03720、WO99/20758、WO06/083289、WO05/115451 及 WO2011/051726 中所描述之抗 GITR 抗體。

【0242】 可與本發明化合物組合使用之治療劑之另一實例為抗血管生成劑。抗血管生成劑包括但不限於活體外合成製備之化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核種及其組合及結合物。抗血管生成劑可為促效劑、拮抗劑、別構調節劑、毒素或更一般而言，可起抑制或刺激其標靶(例如受體或酶活化或抑制)之作用，且從而促進細胞死亡或使細胞生長停滯。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括抗血管生成劑。

【0243】 抗血管生成劑可為 MMP-2 (基質金屬蛋白酶 2)抑制劑、MMP-9 (基質金屬金屬蛋白酶 9)抑制劑及 COX-II (環加氧酶 11)抑制劑。抗血管生成劑之非限制性實例包括雷帕黴素、坦西莫斯(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐珠單抗。可用 COX-II 抑制劑之實例包括阿來昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。可用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於 WO96/33172、WO96/27583、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99007675、EP0606046、EP0780386、EP1786785、EP1181017、EP0818442、EP1004578 及 US20090012085，以及美國專利第 5,863,949 號及第 5,861,510 號中。較佳 MMP-2 及 MMP-9 抑制劑係具有極低或不具有抑制 MMP-1 之活性者。相對於其他基質金屬蛋白酶(亦即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13)選擇性抑制 MMP-2 或 AMP-9 之彼等抑制劑更佳。MMP 抑

制劑之一些特定實例為 AG-3340、RO 32-3555 及 RS 13-0830。

【0244】 其他例示性抗血管生成劑包括 KDR (激酶結構域受體)抑制劑(例如，特異性結合至激酶結構域受體之抗體及抗原結合區)；抗 VEGF 劑(例如特異性結合 VEGF 或可溶性 VEGF 受體或其配體結合區之抗體或抗原結合區)，諸如 VEGF-TRAP™；及抗 VEGF 受體劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)；EGFR 抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)，諸如 Vectibix® (帕尼單抗)、埃羅替尼(Tarceva®)；抗 Angl 及抗 Ang2 劑(例如與其或與其受體，例如 Tie2/Tek 特異性結合之抗體或抗原結合區)；及抗 Tie2 激酶抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。其他抗血管生成劑包括 Campath、IL-8、B-FGF、Tek 拮抗劑(US2003/0162712；US6,413,932)、抗 TWEAK 劑(例如，特異性結合抗體或抗原結合區或可溶性 TWEAK 受體拮抗劑；參見 US6,727,225)、用以拮抗整合素與其配體結合之 ADAM 解整合素結構域(US 2002/0042368)、特異性結合抗 eph 受體或抗蝶素(anti-ephrin)抗體或抗原結合區(美國專利第 5,981,245 號、第 5,728,813 號、第 5,969,110 號、第 6,596,852 號、第 6,232,447 號、第 6,057,124 號及其專利家族成員)及抗 PDGF-BB 拮抗劑(例如，特異性結合抗體或抗原結合區)以及特異性結合 PDGF-BB 配體之抗體或抗原結合區，及 PDGFR 激酶抑制劑(例如與其特異性結合之抗體或抗原結合區)。額外抗血管生成劑包括：SD-7784 (Pfizer, USA)；西侖吉肽(cilengitide) (Merck KGaA，Germany，EPO 0770622)；哌加他尼八鈉(pegaptanib octasodium) (Gilead Sciences，USA)；Alphastatin (BioActa，UK)；M-PGA (Celgene，USA，US 5712291)；伊洛馬司他(ilomastat) (Arriva，USA，US5892112)；恩馬尼布(emaxanib) (Pfizer，USA，US 5792783)；伐拉尼布(vatalanib) (Novartis，Switzerland)；2-甲氧基雌二醇(EntreMed，USA)；TLC ELL-12 (Elan，Ireland)；醋酸阿奈可他(anecortave acetate) (Alcon，USA)；

α-D148 Mab (Amgen，USA)；CEP-7055 (Cephalon，USA)；抗 Vn Mab (Crucell，Netherlands)、DACantiangiogenic (ConjuChem，Canada)；Angiocidin (InKine Pharmaceutical，USA)；KM-2550 (Kyowa Hakko，Japan)；SU-0879 (Pfizer，USA)；CGP-79787 (Novartis，Switzerland，EP 0970070)；ARGENT 技術(Ariad，USA)；YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson，USA)；纖維素原 E 片段(BioActa，UK)；血管生成抑制劑(Trigen，UK)；TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals，USA)；SC-236 (Pfizer，USA)；ABT-567 (Abbott，USA)；美司他汀(Metastatin) (EntreMed，USA)；乳房絲抑蛋白(maspin) (Sosei，Japan)；2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences Corporation，USA)；ER-68203-00 (IV AX，USA)；BeneFin (Lane Labs，USA)；Tz-93 (Tsumura，Japan)；TAN-1120 (Takeda，Japan)；FR-111142 (Fujisawa，Japan，JP 02233610)；血小板因子 4 (RepliGen，USA，EP 407122)；血管內皮生長因子拮抗劑(Borean，Denmark)；貝伐珠單抗(pINN) (Genentech，USA)；血管生成抑制劑(SUGEN，USA)；XL 784 (Exelixis，USA)；XL 647 (Exelixis，USA)；MAb α5β3 整合素，第二代(Applied Molecular Evolution，USA and MedImmune，USA)；恩紮他林鹽酸鹽(Lilly，USA)；CEP 7055 (Cephalon，USA and Sanofi-Synthelabo，France)；BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research，Italy)；rBPI 21 及 BPI 衍生抗血管生成劑(XOMA，USA)；PI 88 (Progen，Australia)；西侖吉肽(Merck KGaA，German；Munich Technical University，Germany；Scripps Clinic and Research Foundation，USA)；AVE 8062 (Ajinomoto，Japan)；AS 1404 (Cancer Research Laboratory，New Zealand)；SG 292 (Telios，USA)；內皮抑素(Boston Children's Hospital，USA)；ATN 161 (Attenuon，USA)；2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital，USA)；ZD 6474 (AstraZeneca，UK)；ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals，UK)；PPI 2458 (Praecis，USA)；AZD 9935 (AstraZeneca，UK)；AZD 2171

(AstraZeneca，UK)；伐拉尼布(pINN) (Novartis，Switzerland and Schering AG，Germany)；組織因子途徑抑制劑(EntreMed，USA)；哌加他尼(Pinn) (Gilead Sciences，USA)；束骨薑黃醇(xanthorrhizol) (Yonsei University，South Korea)；基於基因之疫苗 VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation，USA)；SPV5.2 (Supratek，Canada)；SDX 103 (University of California at San Diego，USA)；PX 478 (ProlX，USA)；METASTATIN (EntreMed，USA)；肌鈣蛋白 I (Harvard University，USA)；SU 6668 (SUGEN，USA)；OXI 4503 (OXiGENE，USA)；o-胍(Dimensional Pharmaceuticals，USA)；莫土泊胺(motuporamine) C (British Columbia University，Canada)；CDP 791 (Celltech Group，UK)；阿替莫德(pINN) (GlaxoSmithKline，UK)；E 7820 (Eisai，Japan)；CYC 381 (Harvard University，USA)；AE 941 (Aeterna，Canada)；抗血管生成疫苗(EntreMed，USA)；尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑(Dendreon, USA)；奧穀法奈(oglufanide) (pINN) (Melmotte，USA)；HIF-lα抑制劑(Xenova，UK)；CEP 5214 (Cephalon，USA)；BAY RES 2622 (Bayer，Germany)；Angiocidin (InKine，USA)；A6 (Angstrom，USA)；KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology，South Korea)；GW 2286 (GlaxoSmithKline，UK)；EHT 0101 (ExonHit，France)；CP 868596 (Pfizer，USA)；CP 564959 (OSI，USA)；CP 547632 (Pfizer，USA)；786034 (GlaxoSmithKline，UK)；KRN 633 (Kirin Brewery，Japan)；眼內 2-甲氧基雌二醇藥物遞送系統；抗血管生成肽(anginex) (Maastricht University，Netherlands；及 Minnesota University，USA)；ABT 510 (Abbott，USA)；AAL 993 (Novartis，Switzerland)；VEGI (ProteomTech，USA)；腫瘤壞死因子 α 抑制劑；SU 11248 (Pfizer，USA；及 SUGEN USA)；ABT 518 (Abbott，USA)；YH16 (Yantai Rongchang, China)；S-3APG (Boston Childrens Hospital，USA；及 EntreMed，USA)；MAb KDR (ImClone Systems，

USA)；MAb α5β (Protein Design，USA)；KDR 激酶抑制劑(Celltech Group，UK；及 Johnson & Johnson，USA)；GFB 116 (South Florida University，USA；及 Yale University，USA)；CS 706 (Sankyo，Japan)；康普瑞汀(combretastatin) A4 前藥(Arizona State University，USA)；軟骨素酶 AC (IBEX，Canada)；BAY RES 2690 (Bayer，Germany)；AGM 1470 (Harvard University，USA；Takeda，Japan；及 TAP，USA)；AG 13925 (Agouron，USA)；四硫鉬酸鹽(University of Michigan，USA)；GCS 100 (Wayne State University，USA)；CV 247 (Ivy Medical，UK)；CKD 732 (Chong Kun Dang，South Korea)；伊索拉定(irsogladine) (Nippon Shinyaku，Japan)；RG 13577 (Aventis，France)；WX 360 (Wilex，Germany)；角鯊胺(Genaera，USA)；RPI 4610 (Sirna，USA)；肝素酶抑制劑(InSight，Israel)；KL 3106 (Kolon，South Korea)；Honokiol (Emory University，USA)；ZK CDK (Schering AG，Germany)；ZK Angio (Schering AG，Germany)；ZK 229561 (Novartis，Switzerland；及 Schering AG，Germany)；XMP 300 (XOMA，USA)；VGA 1102 (Taisho，Japan)；VE-鈣黏素-2 拮抗劑(ImClone Systems，USA)；血管形成抑素(Vasostatin) (National Institutes of Health，USA)；Flk-1 (ImClone Systems，USA)；TZ 93 (Tsumura，Japan)；TumStatin (Beth Israel Hospital，USA)；截短可溶性 FLT 1 (血管內皮生長因子受體 1) (Merck & Co，USA)；Tie-2 配體(Regeneron，USA)；及血小板反應蛋白 1 抑制劑(Allegheny Health, Education and Research Foundation，USA)。

【0245】　可與本發明化合物組合使用之治療劑之其他實例包括特異性結合並抑制生長因子之活性的劑(例如抗體、抗原結合區或可溶性受體)，諸如肝細胞生長因子(HGF，亦稱為分散因子)拮抗劑及特異性結合其受體 c-Met 之抗體或抗原結合區。

【0246】　可與本發明化合物組合使用之治療劑之另一實例為自噬抑制劑。自

噬抑制劑包括但不限於氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥氯喹(Plaquenil™)、巴氟黴素(bafilomycin) A1、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖核苷(AICAR)、岡田酸(okadaic acid)、抑制 2A 型或 1 型蛋白磷酸酶之自噬抑制藻毒素、cAMP 類似物，以及提高 cAMP 水準之藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖核苷及長春花鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現之反義或 siRNA，包括但不限於 ATG5 (其牽涉於自噬中)。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括自噬抑制劑。

【0247】 可與本發明化合物組合使用之治療劑之另一實例為抗贅生劑。在一些實施例中，該一或多種額外療法包括抗贅生劑。抗贅生劑之非限制性實例包括阿西孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、六甲密胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺基乙醯丙酸、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、安瑟(ancer)、安西司亭(ancestim)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、BAM-002 (Novelos)、貝沙羅汀(bexarotene)、比卡米特(bicalutamide)、溴尿苷、卡培他濱、西莫介白素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈濱(cladribine)、克黴唑(clotrimazole)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽、DA 3030 (Dong-A)、達利珠單抗(daclizumab)、地尼介白素(denileukin diftitox)、德舍瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齊普(dilazep)、多西他賽(docetaxel)、二十二醇、度骨化醇(doxercalciferol)、去氧氟尿苷、阿黴素、溴麥角環肽(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT 雙氯芬酸、干擾素 a、道諾黴素、阿黴素、維甲酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表阿黴素(epirubicin)、依泊汀(epoetin) β、磷酸伊托泊苷、依西美坦、磺舒林酸(exisulind)、法倔唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟達拉濱、

福美坦(formestane)、福莫司汀、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab zogamicin)、吉美拉西(gimeracil)/奧替拉西(oteracil)/替加氟組合、格列考平(glycopine)、戈舍瑞林、庚鉑(heptaplatin)、人類絨毛膜促性腺素、人類胎兒甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、艾達魯比辛(咪喹莫特、干擾素 α、干擾素 α、天然、干擾素 α-2、干擾素 α-2a、干擾素 α-2b、干擾素 α-N1、干擾素 α-n3、干擾素 α-1、干擾素 α、天然、干擾素 β、干擾素 β-1a、干擾素 β-1b、干擾素 γ、天然干擾素 γ-1a、干擾素 γ-1b、介白素 1β、碘苯胍、伊立替康、伊索拉定、蘭瑞肽(lanreotide)、LC 9018 (Yakult)、來氟米特(leflunomide)、來諾格司亭(lenograstim)、硫酸蘑菇多糖、來曲唑、白血球 α 干擾素、亮丙瑞林、左旋咪唑+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛鉑(lobaplatin)、洛尼達寧(lonidamine)、洛伐他汀(lovastatin)、馬索羅酚(masoprocol)、米拉索普(melarsoprol)、滅吐靈(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、錯配雙鏈 RNA、丙脒腙、二溴衛矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮(naloxone)+鎮痛新(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、尼魯米特(nilutamide)、那可汀(noscapine)、新穎紅血球生成刺激蛋白、NSC 631570 奧曲肽(octreotide)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧沙特隆(osaterone)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕米磷酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇化干擾素 α-2b、戊聚糖聚硫酸鈉、噴司他丁、皮西巴尼(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素 α-2a、葡吩姆鈉(porfimer sodium)、雷洛昔芬、雷替曲塞(raltitrexed)、雷布迪孟特(rasburiembodiment)、艾提膦酸(etidronate)銖 Re 186、艾提膦酸 RII、利妥昔單抗、羅莫肽(romurtide)、來昔屈南(lexidronam)釤(153 Sm)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃、索布佐生(sobuzoxane)、索納明(sonermin)、氯

化鍶-89、蘇拉明(suramin)、他索爾明(tasonermin)、他紮羅汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺素 α、拓泊替康、托瑞米芬、托西莫單抗(tositumomab)-碘 131、曲妥珠單抗、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦、三甲曲沙、曲普瑞林、腫瘤壞死因子 α、天然、烏苯美司、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑色素瘤溶解疫苗、戊柔比星(valrubicin)、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞濱、維如利金(virulizin)、淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑來膦酸(zoledronic acid)；阿巴瑞克(abarelix)；AE 941 (Aeterna)、胺莫司汀、反義寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、地西他濱(decitabine)、右旋胺格魯米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、恩尿嘧啶、依他硝唑(etanidazole)、芬維甲胺(fenretinide)、非格司亭 SD01 (Amgen)、氟維司群(fulvestrant)、加洛他濱(galocitabine)、胃泌素 17 免疫原、HLA-B7 基因療法(Vical)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子、二鹽酸組胺、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛馬司他(ilomastat)、IM 862 (Cytran)、介白素-2、艾潑昔芬(iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、來立司亭(leridistim)、林妥珠單抗(lintuzumab)、CA 125 MAb (Biomira)、癌症 MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2 及 Fc MAb (Medarex)、特應 105AD7 MAb (CRC Technology)、特應 CEA MAb (Trilex)、LYM-1-碘 131 MAb (Techni clone)、多態性上皮黏蛋白-釔 90 MAb (Antisoma)、馬立馬司他(marimastat)、美諾立爾(menogaril)、米土莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、MX 6 (Galderma)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、P 30 蛋白、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、卟啉黴素(porfiromycin)、普馬司他(prinomastat)、RL 0903 (Shire)、魯比替康(rubitecan)、

賽特鉑(satraplatin)、苯乙酸鈉、司巴膦酸(sparfosic acid)、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、四硫鉬酸鹽、噻立拉斯汀(thaliblastine)、促血小板生成素、乙基初卟啉錫(tin ethyl etiopurpurin)、替拉紮明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑色素瘤疫苗(New York University)、黑色素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑色素瘤溶瘤疫苗(New York Medical College)、病毒性黑色素瘤細胞溶解疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司撲達(valspodar)。

【0248】 可與本發明化合物組合使用之治療劑之額外實例包括伊匹單抗(Yervoy®)；曲美木單抗；加利昔單抗(galiximab)；尼魯單抗，亦稱為 BMS-936558 (Opdivo®)；派姆單抗(Keytruda®)；阿維魯單抗(Bavencio®)；AMP224；BMS-936559；MPDL3280A，亦稱為 RG7446；MEDI-570；AMG557；MGA271；IMP321；BMS-663513；PF-05082566；CDX-1127；抗 OX40 (Providence Health Services)；huMAbOX40L；阿塞西普(atacicept)；CP-870893；盧卡木單抗(lucatumumab)；達西珠單抗(dacetuzumab)；莫羅單抗(muromonab)-CD3；伊匹木單抗(ipilumumab)；MEDI4736 (Imfinzi®)；MSB0010718C；AMP 224；阿達木單抗(Humira®)；ado-曲妥珠單抗-美坦新(emtansine) (Kadcyla®)；阿柏西普(aflibercept) (Eylea®)；阿侖單抗(Campath®)；巴利昔單抗(basiliximab) (Simulect®)；貝利木單抗(belimumab) (Benlysta®)；巴利昔單抗 (Simulect®)；貝利木單抗(Benlysta®)；貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin) (Adcetris®)；卡那單抗(canakinumab) (Ilaris®)；培塞利珠單抗(certolizumab pegol) (Cimzia®)；達利珠單抗(Zenapax®)；達雷木單抗(daratumumab) (Darzalex®)；地諾舒單抗(denosumab) (Prolia®)；依庫珠單抗(eculizumab) (Soliris®)；依法利珠單抗(efalizumab) (Raptiva®)；吉妥珠單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg®)；戈利木單抗(golimumab) (Simponi®)；替伊莫單抗(Zevalin®)；英夫利昔單抗(infliximab)

(Remicade®)；莫他珠單抗(motavizumab) (Numax®)；那他珠單抗(natalizumab) (Tysabri®)；奧濱妥珠單抗(obinutuzumab) (Gazyva®)；奧法木單抗(ofatumumab) (Arzerra®)；奧馬珠單抗(omalizumab) (Xolair®)；帕利珠單抗(palivizumab) (Synagis®)；帕妥珠單抗(pertuzumab) (Perjeta®)；帕妥珠單抗(Perjeta®)；雷尼珠單抗(ranibizumab) (Lucentis®)；雷西巴庫單抗(raxibacumab) (Abthrax®)；托西珠單抗(tocilizumab) (Actemra®)；托西莫單抗；托西莫單抗-i-131；托西莫單抗與托西莫單抗-i-131 (Bexxar®)；優特克單抗(ustekinumab) (Stelara®)；AMG 102；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 706；AMG 745；及 AMG 951。

【0249】 在一些實施例中，與本發明化合物一起用於組合療法中之額外化合物係選自由以下組成之群 CDK4/6 抑制劑(例如阿貝西尼、帕博西尼或瑞博西尼)、KRAS:GDP G12C 抑制劑(例如 AMG 510、MRTX 1257)或其他突變 Ras:GDP 抑制劑、KRAS:GTP G12C 抑制劑或其他突變 Ras:GTP 抑制劑、MEK 抑制劑(例如瑞法替尼、司美替尼、曲美替尼或考比替尼)、SHP2 抑制劑(例如 TNO155、RMC-4630)、ERK 抑制劑及 RTK 抑制劑(例如 EGFR 抑制劑)。在一些實施例中，SOS1 抑制劑可與 Ras 抑制劑、SHP2 抑制劑或 MEK 抑制劑組合使用。在一些實施例中，組合療法包括 SOS1 抑制劑、RAS 抑制劑及 MEK 抑制劑。

【0250】 在一些實施例中，與本發明化合物一起用於組合治療之額外化合物係選自由以下組成之群：ABT-737、AT-7519、卡非佐米、考比替尼、達努舍替(danusertib)、達沙替尼(dasatinib)、阿黴素、GSK-343、JQ1、MLN-7243、NVP-ADW742、太平洋紫杉醇、帕博西尼及伏拉塞替(volasertib)。在一些實施例中，與本發明化合物一起用於組合治療之額外化合物係選自由以下組成之群：來那替尼(neratinib)、阿昔替尼(acetinib)及逆轉素(reversine)。

【0251】 視所治療之疾患而定，本文中所描述之化合物可與本文中所揭示之

劑或其他適合之劑組合使用。因此，在一些實施例中，一或多種本發明化合物將與如本文中所描述之其他療法共同投與。當用於組合療法中時，本文中所描述之化合物可與第二劑同時或分開投與。此組合投與可包括以相同劑型同時投與兩種劑、以單獨劑型同時投與及分開投與。亦即，本文中所描述之化合物及本文中所描述之任何劑皆可共同調配於相同劑型中並同時投與。替代地，可同時投與本發明化合物及本文中所描述之任何療法，其中兩種劑皆存在於單獨調配物中。在另一替代方案中，可投與本發明化合物，繼之以本文中所描述之任何療法，或順序相反。在分開投與方案之一些實施例中，本發明化合物及本文中所描述之任何療法相隔數分鐘、相隔數小時或相隔數天投與。

【0252】 在一些實施例中，組合治療方案採用兩種治療劑，一種為本發明化合物且第二種係選自本文中所描述之治療劑。在一些實施例中，組合治療方案採用三種治療劑，一種為本發明化合物且兩種係選自本文中所描述之治療劑。在一些實施例中，組合治療方案採用四種或更多種治療劑，一種為本發明化合物且三種係選自本文中所描述之治療劑。

【0253】 在本文中所描述之任何方法的一些實施例中，第一療法(例如本發明化合物)及一或多種額外療法係同時或以任一順序相繼投與。該第一治療劑可在該一或多種額外療法前後多達 1 小時、多達 2 小時、多達 3 小時、多達 4 小時、多達 5 小時、多達 6 小時、多達 7 小時、多達 8 小時、多達 9 小時、多達 10 小時、多達 11 小時、多達 12 小時、多達 13 小時、14 小時、多達 16 小時、多達 17 小時、多達 18 小時、多達 19 小時、多達 20 小時、多達 21 小時、多達 22 小時、多達 23 小時、多達 24 小時、或多達 1-7 天、1-14 天、1-21 天或 1-30 天立即投與。

【0254】 本發明亦提供套組，其包括(a)包括本文中所描述之劑(例如本發明化

合物)的醫藥組合物，及(b)具有執行任何本文中所描述之方法的說明書的包裝插頁。在一些實施例中，該套組包括(a)包括本文中所描述之劑(例如本發明化合物)的醫藥組合物，(b)一或多種額外療法(例如非藥物治療或治療劑)，及(c)具有執行任何本文中所描述之方法的說明書的包裝插頁。

【0255】 由於本發明之一個態樣考慮用可分開投與之醫藥活性化合物之組合來治療疾病或與其相關之症狀，故本發明進一步係關於將單獨醫藥組合物組合為套組形式。該套組可包含兩種單獨的醫藥組合物：本發明化合物，及一或多種額外療法。該套組可包括含有該等單獨組合物之容器，諸如分配瓶或分配箔包。容器之其他實例包括注射器、盒及袋。在一些實施例中，該套組可包括關於使用單獨組分之指導。當單獨組分較佳以不同的劑型(例如經口及非經腸)投與時、以不同的劑量間隔投與時或當開處方之專業健康照護人士需要滴定組合之個別組分時，套組形式尤其有利。

【0256】 在此組合療法部分中，關於所描述之劑，所有參考文獻皆以引用之方式併入，無論如此明確闡述與否。

實例

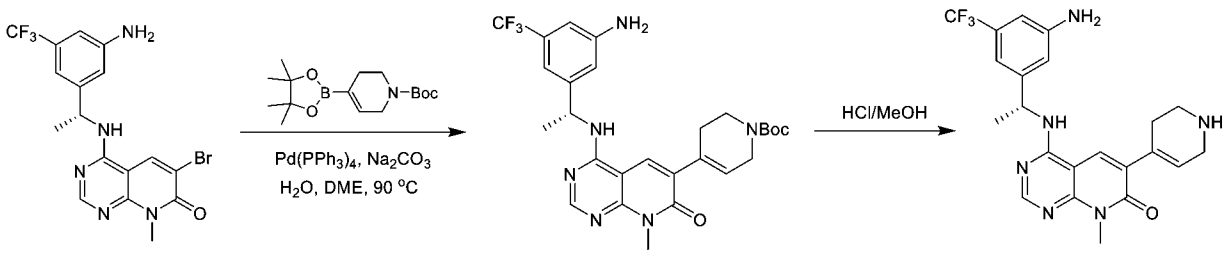
【0257】 藉由以下實例及合成實例進一步說明本發明，該等實例及合成實例不應被視為將本發明之範疇或精神限制於本文中所描述之特定程序。應理解，提供該等實例以說明某些實施例且不意欲藉此限制本發明之範疇。應進一步理解，在不背離本發明之精神及/或所附申請專利範圍之範疇的情況下，可訴諸于熟習此項技術者可想到之各種其他實施例、其修改形式及等效形式。

【0258】 以下實例及本文中別處所使用之定義為：

BOP	(苯并三唑-1-基)參(二甲基胺基)鏻
CH_2Cl_2，DCM	亞甲基氯、二氯甲烷
ACN，CH_3CN，MeCN	乙腈

DAST	二乙胺基三氟化硫
DBU	二氮雜雙環十一烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	二甲醚
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
h	小時
HATU	六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
H_2O	水
HOBt	羥基苯并三唑
HCl	鹽酸
K_3PO_4	磷酸鉀(三元)
LHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MsCl	甲磺醯氯
MTBE	甲基第三丁基醚
Na_2SO_4	硫酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NIS	N-碘丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啶酮
rt	室溫
SmI_2	碘化釤(II)
TEA	三乙胺
TES	三乙基矽烷
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMSCl	氯三甲基矽烷
XPhos	2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基聯苯

實例 1：(*R*)-4-((1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0259】 向 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50 mg，113 μmol)於二噁烷(1 ml)及 H_2O (0.2 ml)中之混合物中添加 K_2CO_3 (47 mg，339 μmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(38 mg，124 μmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，13 mg，11 μmol)。在 100℃下在 N_2 下將混合物加熱 3 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物並且在減壓下移除溶劑，得到 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，81%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{27}H_{32}F_3N_6O_3$ 計算值：545.2；實驗值 545.2。

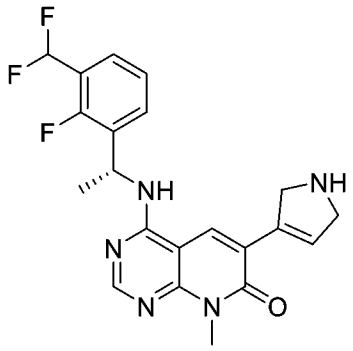
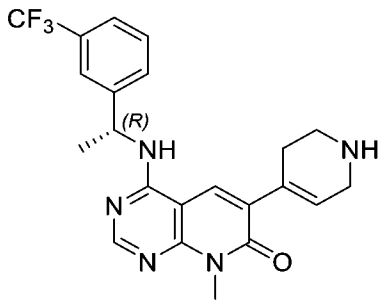
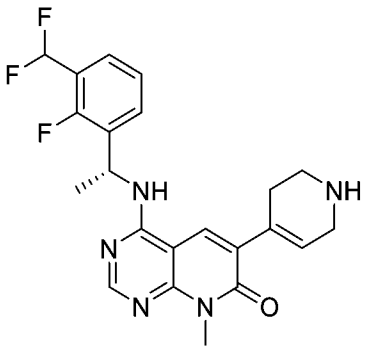
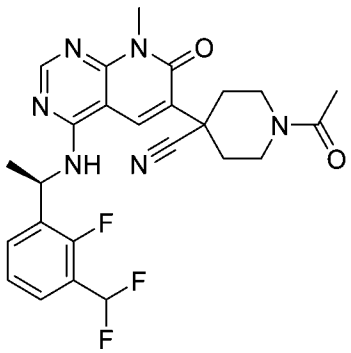
步驟 2

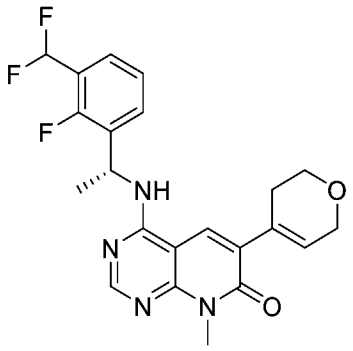
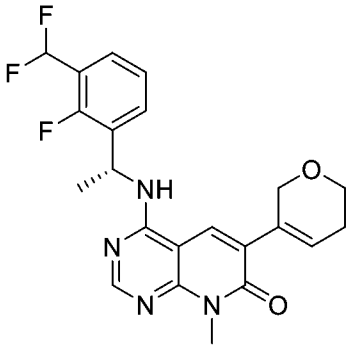
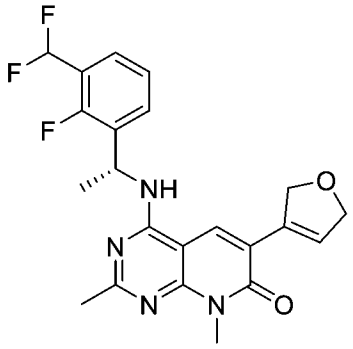
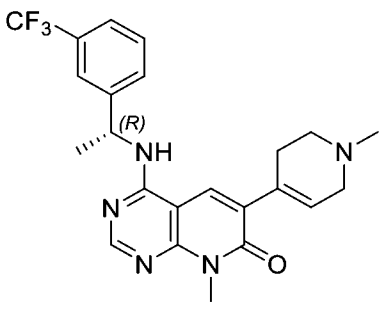
【0260】 向 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，92 μmol)於 MeOH (1 ml)中之混合物中添加 HCl/MeOH (4 M，23 μl)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(38 mg，91%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{24}F_3N_6O$ 計算值：445.2；實驗值 445.2；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.50 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J*=2.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.60 (d, *J*=7.1 Hz,

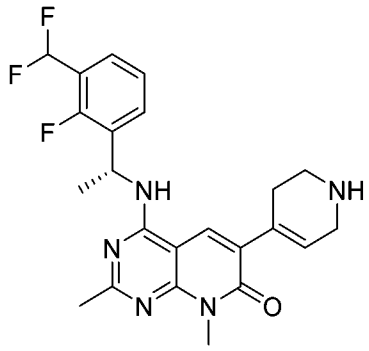
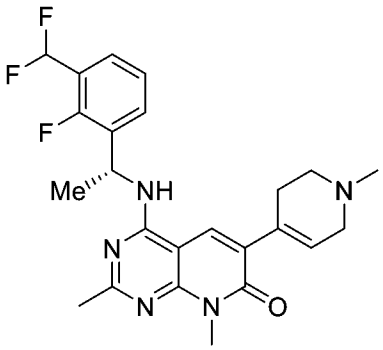
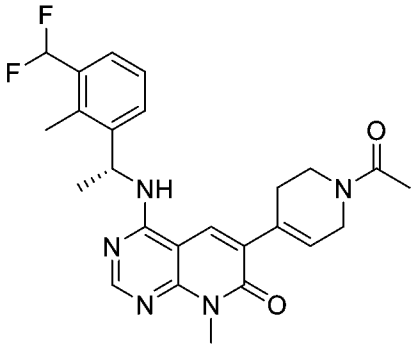
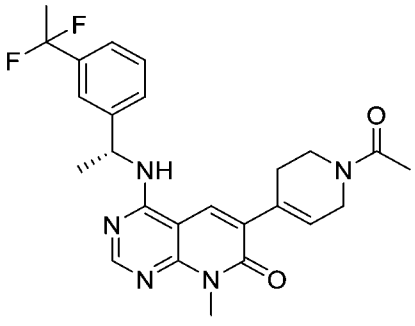
3H)。

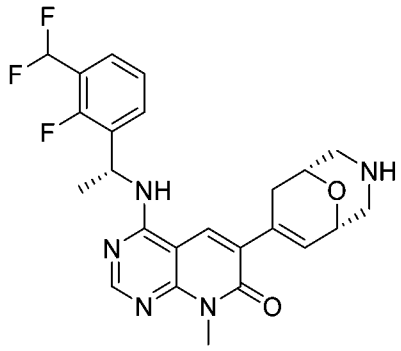
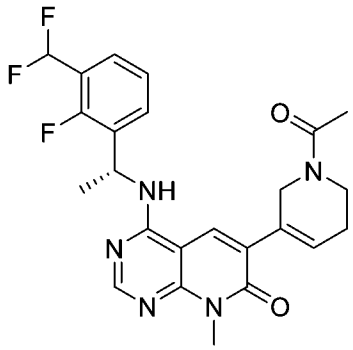
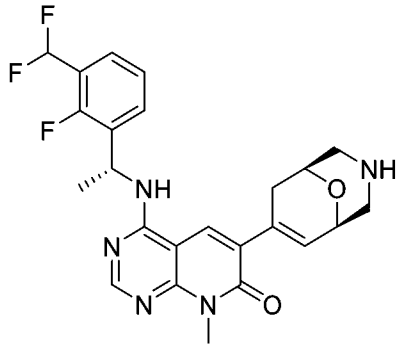
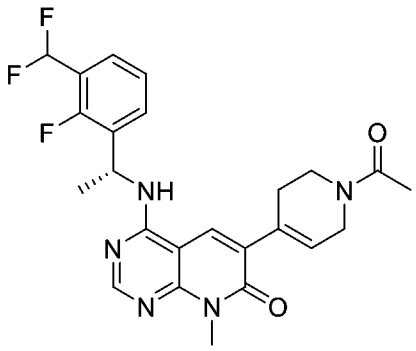
【0261】 以類似於實例1之方式合成表1中所示之以下實例1-1至實例1-33。

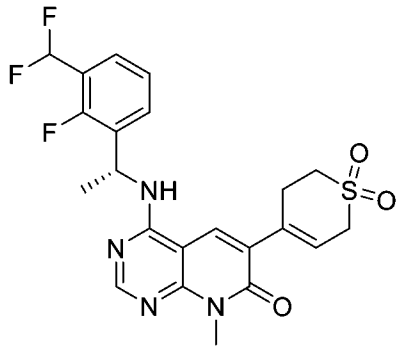
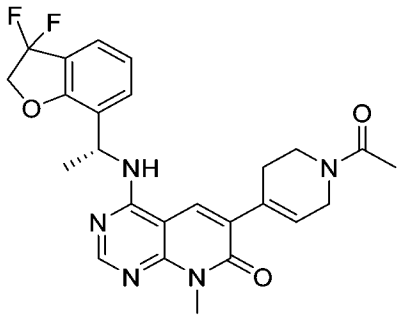
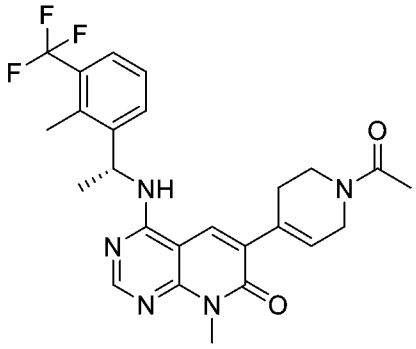
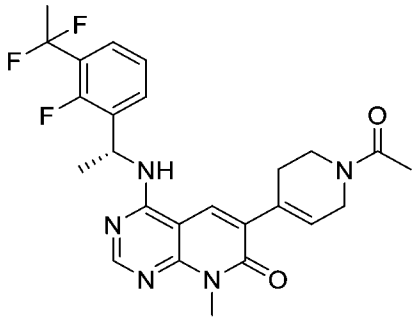
表1. 實例1-1至實例1-33

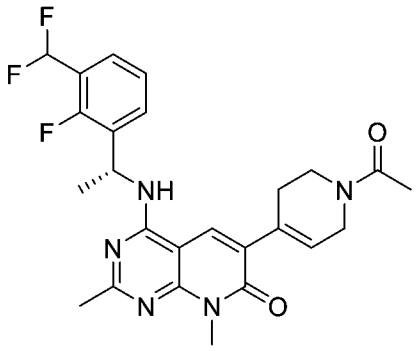
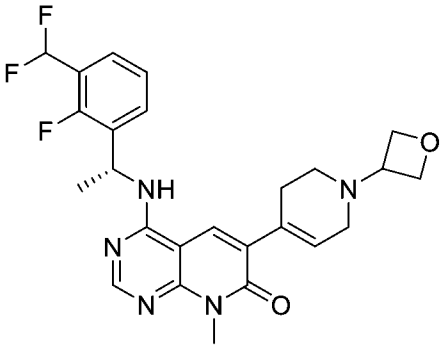
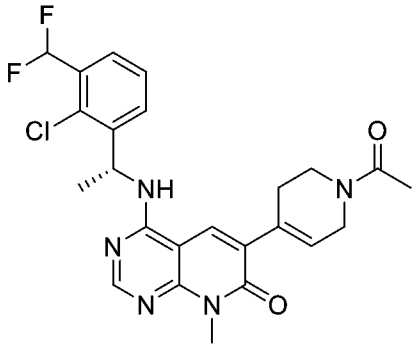
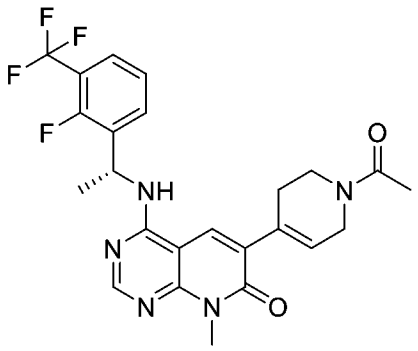
實例編號	結構	質量實驗值
1-1		416.5
1-2		430.2
1-3		430.5
1-4		430.7

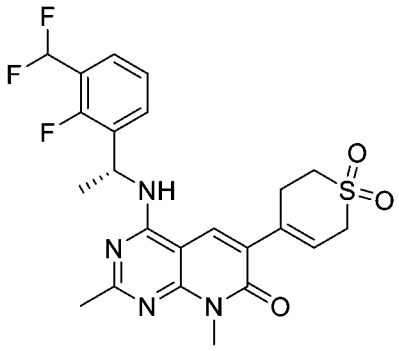
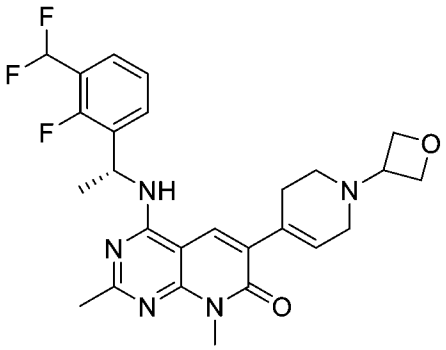
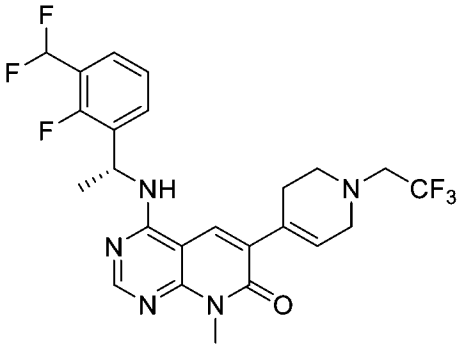
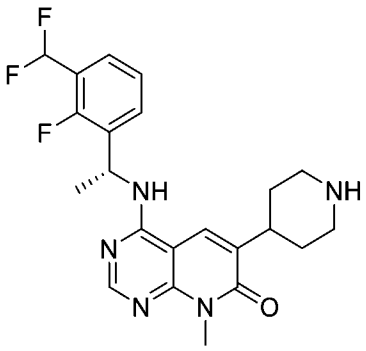
1-5		431.4
1-6		431.5
1-7		431.6
1-8		444.2

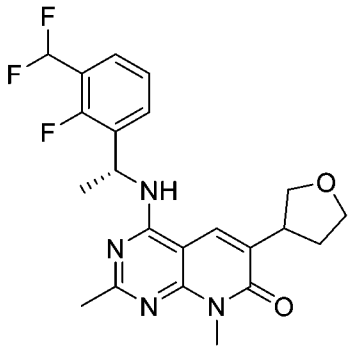
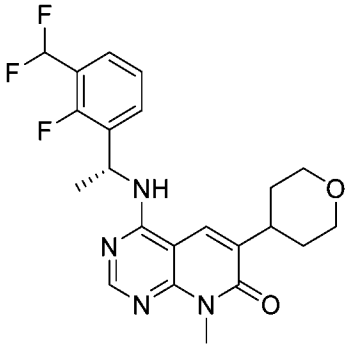
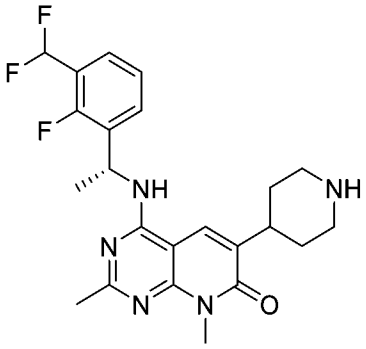
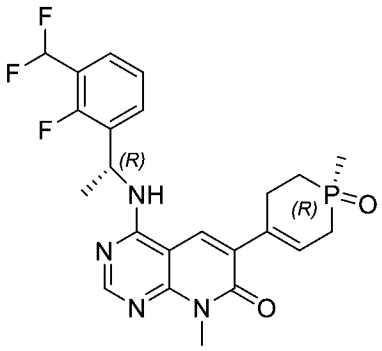
1-9		444.4
1-10		458.2
1-11		468.2
1-12		468.2

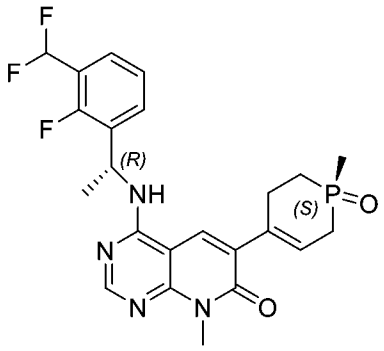
1-13		472.4
1-14		472.5
1-15		472.5
1-16		472.5

1-17		479.0
1-18		482.2
1-19		486.2
1-20		486.3

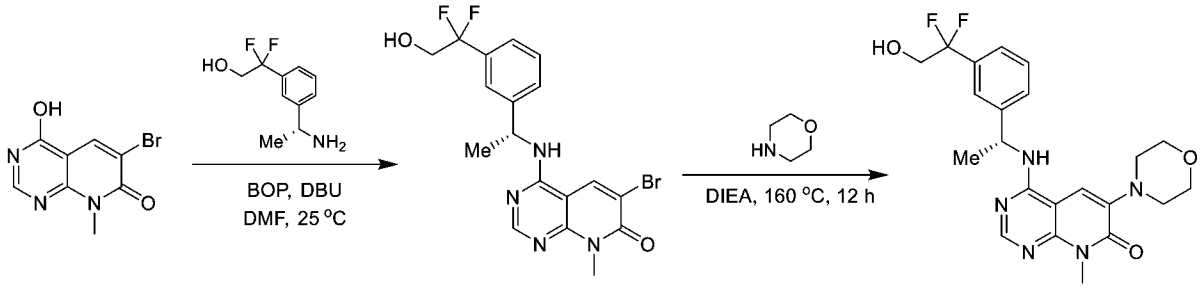
1-21		486.5
1-22		486.5
1-23		488.2
1-24		490.2

1-25		493.5
1-26		500.3
1-27		512.6
1-28		432.4

1-29		433.5
1-30		433.5
1-31		446.7
1-32		477.3

1-33		477.1

實例 2：(*R*)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-嗎啉基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0262】 向 6-溴-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(430 mg，1.68 mmol)及 2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醇(507 mg，2.52 mmol)於 DMF (10 ml)中之溶液中添加 BOP (1.11 g，2.52 mmol)及 DBU (760 µl, 5.04 mmol)。在 25℃下將混合物攪拌 16 小時。添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，並且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(190 mg，26%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{18}H_{17}BrF_2N_4O_2$ 計算值：439.1；實驗值 439.2。

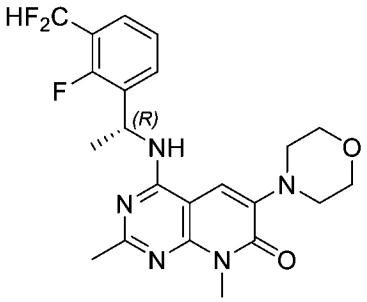
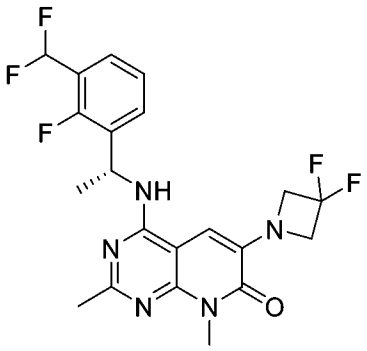
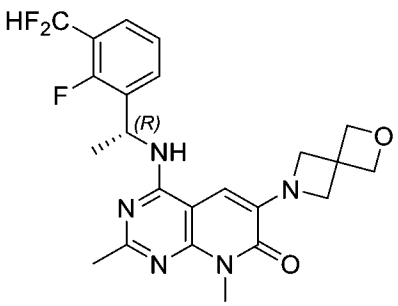
步驟 2

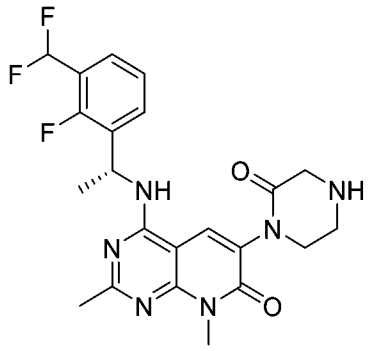
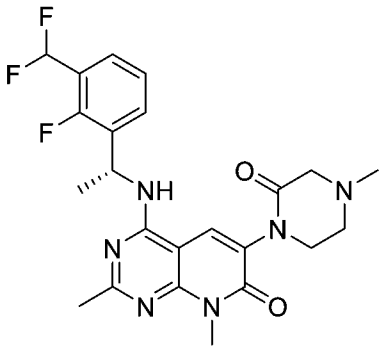
【0263】 在 160℃下，在氮氣下將 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200 mg，455 µmol)、嗎啉(2.89 ml，33 mmol)及 DIEA (2.86 ml，16.4 mmol)之混合物攪拌 12 小時。在減壓下移除溶

劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-嗎啉基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(16 mg，8%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{26}F_2N_5O_3$計算值：446.2；實驗值 446.3；^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 8.25 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 2H) 7.4 (m, 2H) 5.59 (m, 1H) 3.88 (m, 6H) 3.73 (s, 3H) 3.2 (d, *J* = 2.08Hz, 4H) 1.66 (d, J = 7.09 Hz, 3H)。

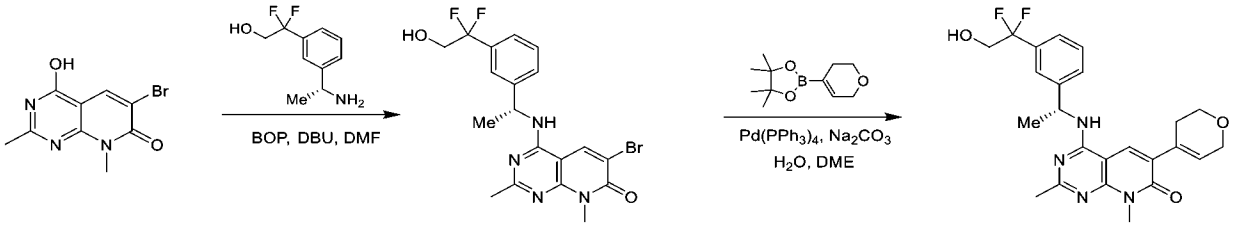
【0264】　以類似於實例 2 之方式合成表 2 中所示之以下實例 2-1 至實例 2-5。

表 2. 實例 2-1 至實例 2-5

實例編號	結構	質量實驗值
2-1		448.0
2-2		454.2
2-3		460.2

2-4		461.0
2-5		475.0

實例 3：(*R*)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

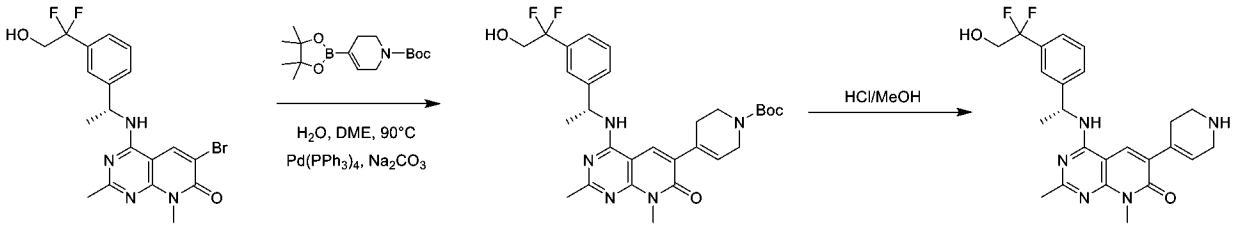
【0265】 向 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.1 g，4.07 mmol)於 DMF (10 ml)中之溶液中添加 BOP (2.81 g，6.35 mmol)、2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醇(1.64 g，8.15 mmol)及 DBU (1.84 ml，12.22 mmol)。在 20°C 下將反應物攪拌 12 小時。添加水並且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.4 g，76 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ

ppm 8.71 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.43 - 7.36 (m, 2 H) 5.60 - 5.55 (m, 1 H) 3.91 -3.84 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 1.62 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

步驟 2

【0266】 在 N_2 下向 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.2 g，441 μmol)於 DME (2 ml)中之溶液中添加 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(139 mg，662 μmol)、H_2O (0.4 ml)、Na_2CO_3 (94 mg，882 μmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，51 mg，44 μmol)。在 90°C下將混合物攪拌 2 小時。添加水並且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.03 g，15%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{24}H_{27}F_2N_4O_3$ 計算值：457.2；實驗值 457.3；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.16 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.43 - 7.37 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 5.68 - 5.62 (m, 1 H) 4.33 - 4.29 (m, 2 H) 3.94 -3.83 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 2.59 - 2.53 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 1.63 (d, *J* = 4 Hz, 3 H)。

實例 4：(*R*)-4-((1-(3-(1,1-二氟-2-羥基乙基)苯基)乙基)胺基)-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成

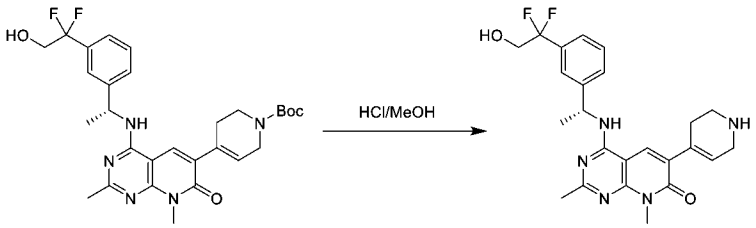


步驟 1

【0267】 在 25°C下，在 N_2 下向 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.2 g，441 μmol)於 DME (2 ml)中

之溶液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(205 mg，662 μmol)、H_2O (0.4 ml)、Na_2CO_3 (94 mg，882 μmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，51 mg，44 μmol)。在 90°C下將反應物攪拌 2 小時。添加水並且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，並且用無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.2 g，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.14 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 2 H) 7.43 - 7.37 (m, 2 H) 6.27 (s, 1 H) 5.67 - 5.57 (m, 1 H) 4.08 (d, *J* = 8 Hz, 2 H) 3.93 -3.80 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.64 -3.58 (m, 2 H) 2.57 - 2.51 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 1.63 (d, *J* = 8 Hz, 3 H) 1.49 (s, 9 H)。

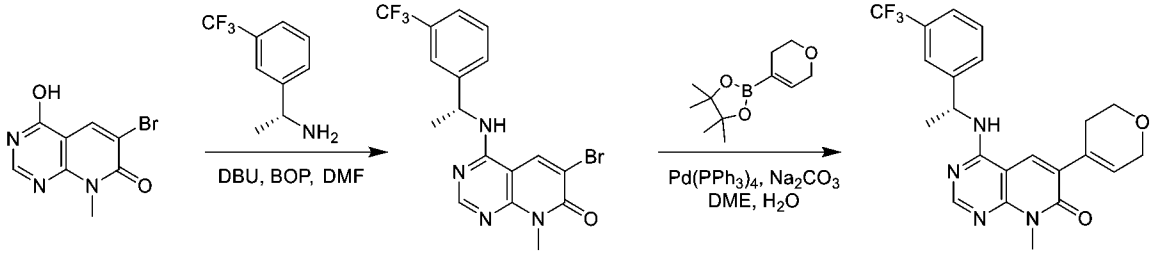
步驟 2



【0268】 在 20°C下將 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.1 g，180 umol)溶解於 HCl/MeOH (5 ml)中，並且在 20°C下將反應物攪拌 0.5 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(1,1-二氟-2-羥基-乙基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(30 mg，35%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{24}H_{28}F_2N_5O_2$ 計算值：456.2；實驗值 456.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.54 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.47 - 7.36 (m, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 5.72 - 5.60 (m, 1 H) 3.92 -3.80 (m, 4 H) 3.70 (s, 3 H) 3.38 -3.46 (m, 2 H) 2.77 - 2.87

(m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.64 (d, *J* = 4 Hz, 3 H)。

實例 5：(*R*)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲基-4-((1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

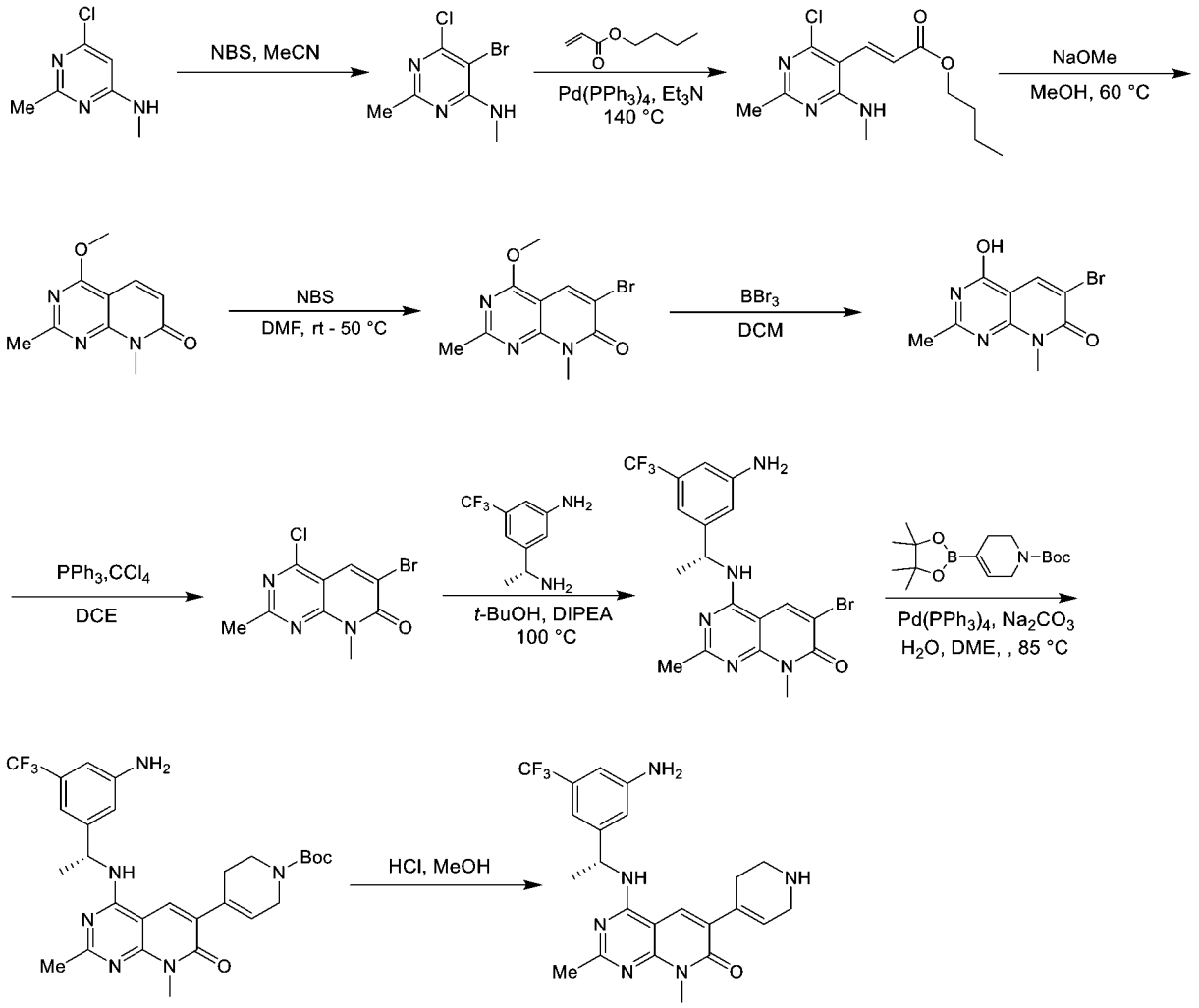
【0269】 向 6-溴-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(987 mg，3.86 mmol)、(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺(663 mg，3.50 mmol)於 DMF (9.6 ml)中之溶液中添加 DBU (2.11 ml，14.02 mmol)及 BOP (2.33 g，5.26 mmol)。在 25℃下將混合物攪拌 0.5 小時。添加水並且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，並且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，並藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-8-甲基-4-[[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(107 mg，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.82 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 1.64 (d, *J* = 4.00 Hz, 3 H)。

步驟 2

【0270】 向 6-溴-8-甲基-4-[[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(38 mg，89 μmol)及 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(28 mg，133 μmol)於 DME (0.7 ml)及水(0.13 ml)中之混合物中添加 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，21 mg，17.79 μmol)、Na_2CO_3 (28 mg，266 μmol)。在 85℃下將混合物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，過濾反應混合物並藉由製備型 HPLC 加以純化，得到 6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-8-甲基-4-[[(1*R*)-1-[3-(三氟甲

基)苯基]乙基]胺基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(25.4 mg，23%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{22}F_3N_4O_2$計算值：431.2；實驗值；431.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ = 8.32 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 2 H) 7.47 - 7.56 (m, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 5.58 - 5.64 (m, 1 H) 4.32-4.34 (q, 2 H) 3.92-3.94 (t, *J*=8.00 Hz, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 2.52-2.62 (dd, 2 H)1.65 (d, *J*=8.00 Hz, 3 H)。

實例 6：4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0271】 在室溫下向 6-氯-*N*2-二甲基-嘧啶-4-胺(6.0 g，38 mmol)於 DMF (60 ml)中之混合物中添加 NBS (8.13 g，45.7 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，隨後用 H_2O 稀釋且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，用無水 Na_2SO_4

乾燥並過濾。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 5-溴-6-氯-*N*2-二甲基-嘧啶-4-胺(7 g，78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟 2

【0272】 合併5-溴-6-氯-*N*2-二甲基-嘧啶-4-胺(4.0 g，16.9 mmol)、TEA (5.9 ml，42.3 mmol)、丙-2-烯酸丁酯(24.1 ml，169.1 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，1.95 g，1.69 mmol)之混合物，並加熱至 140°C後維持 36 小時。添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到(*E*)-3-[4-氯-2-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-5-基]丙-2-烯酸酯(0.35 g，7%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{13}H_{19}ClN_3O_2$計算值：284.1；實驗值 284.1；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.75 -1.63 (m, 2H), 1.53 -1.35 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 16.0 Hz, 3H)。

步驟 3

【0273】 向(*E*)-3-[4-氯-2-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-5-基]丙-2-烯酸丁酯(0.35 g，1.23 mmol)於 MeOH (5 ml)中之混合物中添加 NaOMe (200 mg，3.7 mmol)。將混合物加熱至 60°C並攪拌 2 小時。添加 NH_4Cl 水溶液，在減壓下移除溶劑，且藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到 4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.15 g，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟 4

【0274】 在室溫下向 4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.15 g，0.73 mmol)於 DMF (1 ml)中之混合物中添加 NBS (130 mg，0.73 mmol)。將混合物加

熱至 50°C並攪拌 2 小時。將混合物傾入冷 H_2O 中並攪拌 5 分鐘，過濾出現之沈澱物並在真空下乾燥濾餅，得到 6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.12 g，58%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{10}H_{11}BrN_3O_2$ 計算值：284.0；實驗值 284.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟 5

【0275】 在0°C下向6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(120 mg，0.42 mmol)於 DCM (1 ml)中之混合物中添加 BBr_3 (204 µl，2.11 mmol)。使混合物升溫至室溫並攪拌 12 小時，隨後傾入經冷卻(0°C) Na_2CO_3 水溶液中並過濾出現之沈澱物，得到 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.14 g)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.41 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟 6

【0276】 攪拌 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.2 g，0.74 mmol)及 Ph_3P (583 mg，2.22 mmol)於 DCE (5 ml)中之混合物，直至該混合物變得澄清，隨後添加 CCl_4 (285 µl, 2.96 mmol)。將混合物加熱至 70°C並攪拌 2.5 小時，隨後在減壓下濃縮溶劑並藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-4-氯-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(50 mg，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.55 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

步驟 7

【0277】 向 6-溴-4-氯-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.05 g，0.17 mmol)於 *t*-BuOH (0.5 ml)中之混合物中添加 DIPEA (302 µl，1.73 mmol)及 3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺(43 mg，0.21 mmol)。在捲曲小瓶中將混合物加熱至 100°C並攪拌 2 小時，隨後在減壓下濃縮溶劑並藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，

得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-2-甲基-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.03 g，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.77 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

步驟 8

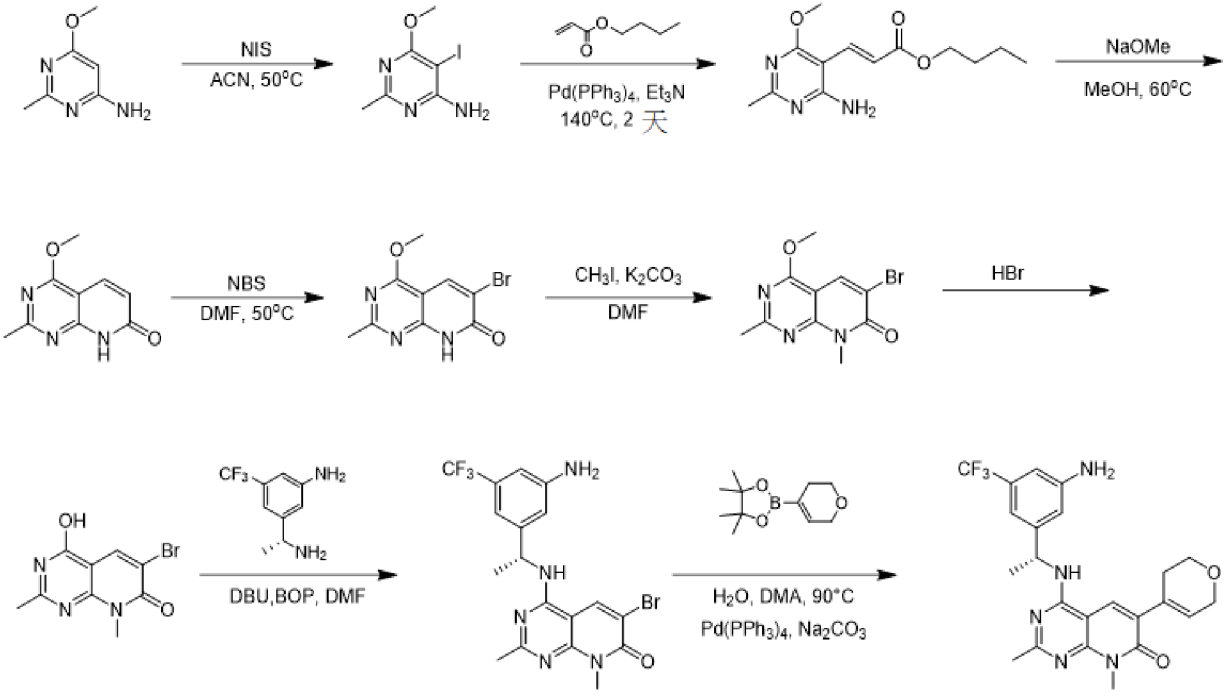
【0278】 在 N_2 氛圍下向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(31 mg，1.0 mmol)於 DME (0.5 ml)中之混合物中添加 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(0.03 g，66 μmol)、Na_2CO_3 (14 mg，0.13 mmol)、H_2O (0.1 ml)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，7.6 mg，6.6 μmol)。將混合物加熱至 85°C並攪拌 2 小時，隨後在減壓下濃縮溶劑且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.16 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步驟 9

【0279】 將 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，54 μmol)於 4 M HCl/MeOH (3 ml)中之混合物脫氣，隨後在室溫下保持 15 分鐘。在減壓下濃縮溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到呈甲酸鹽形式之 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮(8 mg，30%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H]

$C_{23}H_{26}F_3N_6O$ 計算值：459.2；實驗值 459.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H) 2.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

實例 7：(*R*)-4-((1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0280】 向 6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(15 g，108 mmol)於 ACN (150 ml)中之混合物中添加 NIS (24 g，108 mmol)。在 50℃下將混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，添加過量 Na_2SO_3 水溶液並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，並且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 5-碘-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(22 g，77%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_6H_8IN_3O$ 計算值：265.0；實驗值 266.2。

步驟 2

【0281】 向 5-碘-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-4-胺(20 g，75 mmol)及丙-2-烯酸丁酯(21.5 ml，151 mmol)於 DMA (80 ml)中之混合物中添加參-鄰甲苯基磷烷(4.6 g，15 mmol)、TEA (42 ml，302 mmol)及 $Pd(OAc)_2$ (3.4 g，15 mmol)。將混合物加熱至 100°C並且在 N_2 下攪拌 10 小時。冷卻至室溫之後，經由二氧化矽塞過濾反應物。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 EtOA 中且用 10% LiCl 水溶液繼之以水及鹽水進行洗滌。用 EtOAc 萃取水相，且用鹽水洗滌所合併之有機相並且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*E*)-3-(4-胺基-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-5-基)丙-2-烯酸丁酯(15 g，75%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{13}H_{19}N_3O_3$ 計算值：265.1；實驗值 266.3。

步驟 3

【0282】 向(*E*)-3-(4-胺基-6-甲氧基-2-甲基-嘧啶-5-基)丙-2-烯酸丁酯(15 g，57 mmol)於 MeOH (20 ml)中之混合物中添加 NaOMe (30.5 g，170 mmol)。將混合物加熱至 90°C後維持 1 小時。冷卻至室溫之後，添加 NH_4Cl 水溶液且在減壓下濃縮混合物以移除大部分溶劑。藉由過濾收集沈澱物，用 EtOAc 洗滌且在真空下乾燥，得到 4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9 g，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H)。

步驟 4

【0283】 向 4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9 g，47 mmol)於 DMF (80 ml)中之混合物中添加 NBS (8.4 g，47 mmol)。將混合物加熱至 50°C後維持 2 小時。冷卻至室溫之後，添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9 g，71%產率)。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H)。

步驟 5

【0284】 向 6-溴-4-甲氧基-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1 g，3.7 mmol)於 DMF (10 ml)中之混合物中添加 K_2CO_3 (1 g，7.4 mmol)及 CH_3I (0.46 ml，7.4 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，並且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.6 g，57%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H)。

步驟 6

【0285】 將 6-溴-4-甲氧基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.6 g，2.1 mmol)於 HBr (6 ml，33% AcOH 溶液)中之混合物加熱至 100°C後維持 2 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物且藉由過濾收集沈澱物。自 EtOAc 中再結晶之後，獲得 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.5 g，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.80 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H)。

步驟 7

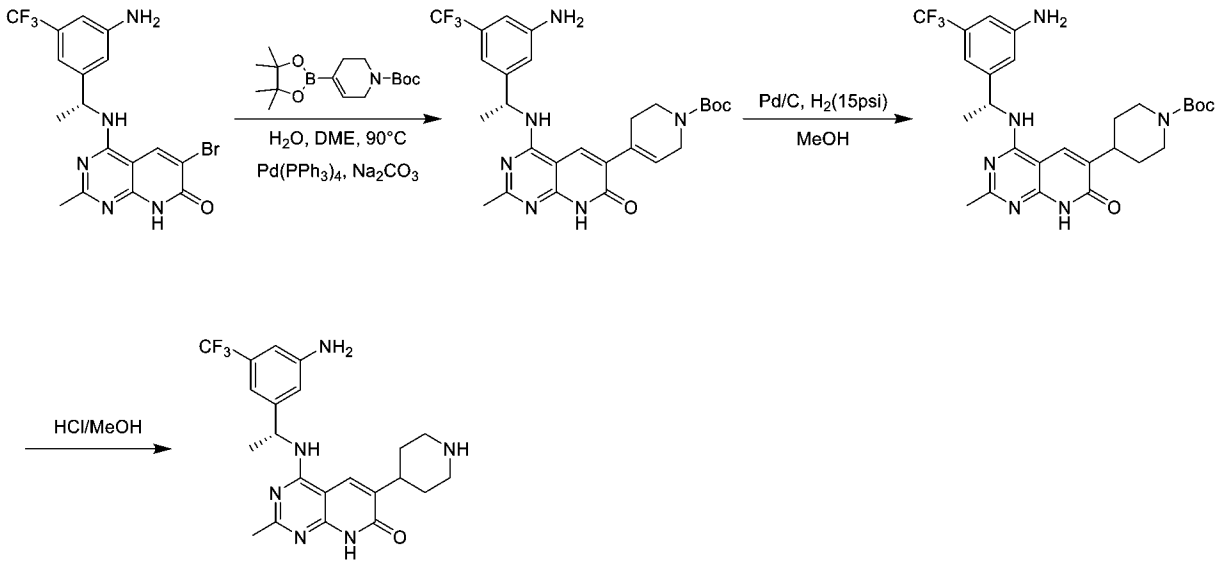
【0286】 向 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.1 g，0.37 mmol)及 3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺(151 mg，0.74 mmol)於 DMF (1 ml)中之混合物中添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲基胺基)鏻(255 mg，0.58 mmol)及 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮雜環庚三烯(167 µl, 1.1 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，並且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 TLC 純化殘餘物，

得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15 g，89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.91 (s, 1 H) 8.26 (d, *J* = 8 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 5.54 (s, 2 H) 5.50 - 5.39 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 1.50 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

步驟 8

【0287】 向 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(104 mg，0.49 mmol)於 DMA (1.5 ml)中之混合物中添加 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.15 g，0.33 mmol)、Na_2CO_3 (69 mg，0.66 mmol)、H_2O (0.3 ml)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，38 mg，33 umol)。在 90°C下在 N_2 下將混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，並且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(30 mg，20%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$ 計算值：460.2；實驗值 460.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 5.57 - 5.52 (m, 1 H) 4.34 - 4.29 (m, 2 H) 3.93 -3.90 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 2.59 - 2.52 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 1.59 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

實例 8：(*R*)-4-((1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基-6-(哌啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0288】 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(73 mg，0.25 mmol)於 DME (1 ml)中之混合物中添加 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-6-溴-2-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.07 g，0.16 mmol)、Na_2CO_3 (34 mg，0.32 mmol)、H_2O (0.2 ml)及 $Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)，18 mg，16 μmol)。在 90°C下在 N_2 下將混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，並且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[4-[[(1R)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-7-側氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.44 - 6.38 (m, 1 H) 5.56 - 5.51 (m, 1 H) 4.12 - 4.05 (m, 2 H) 3.64 -3.59 (m, 2 H) 2.58 - 2.52 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 1.58 (d, *J* = 4 Hz, 3 H) 1.48 (d, *J* = 4 Hz, 9 H)。

步驟 2

【0289】 向 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-7-側氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，55

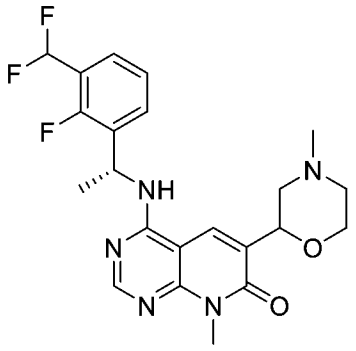
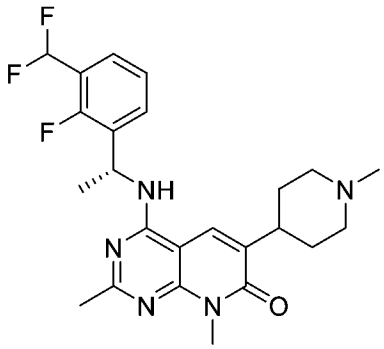
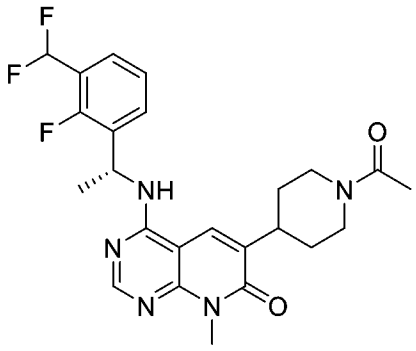
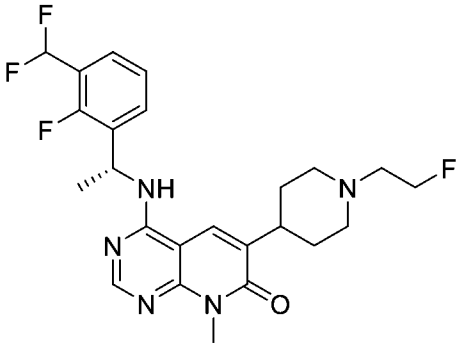
μmol)於 MeOH (2 ml)中之混合物中添加 Pd/C (0.01 g)。在室溫下，在 H_2 (15 psi)下將混合物攪拌 1 小時。過濾反應混合物且在減壓下移除溶劑，得到 4-[4-[[(1R)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-7-側氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(20 mg，66%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{27}H_{34}F_3N_6O_3$ 計算值：547.3；實驗值 547.3。

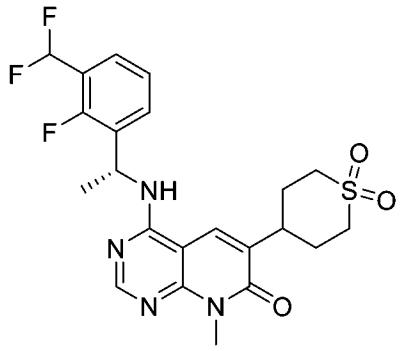
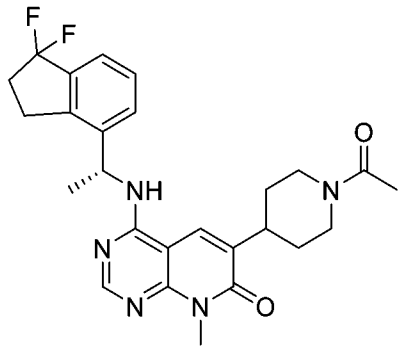
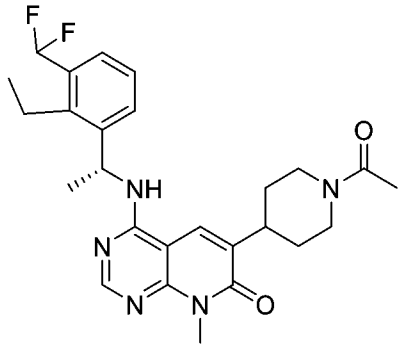
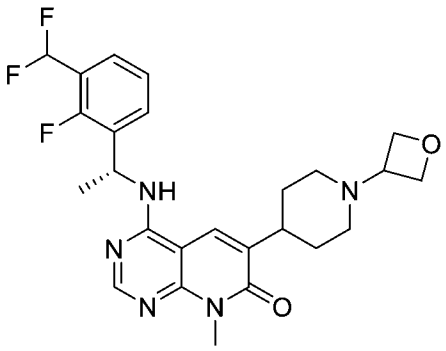
步驟 3

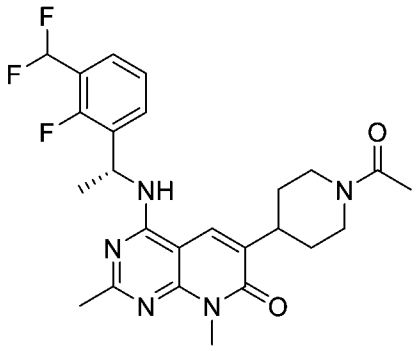
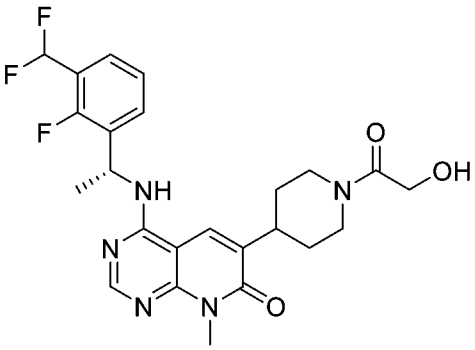
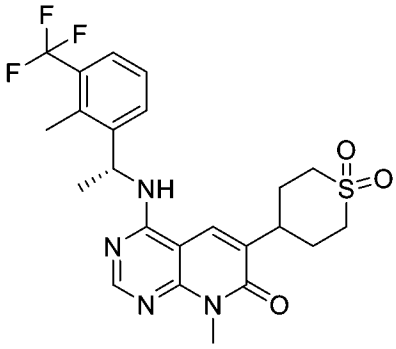
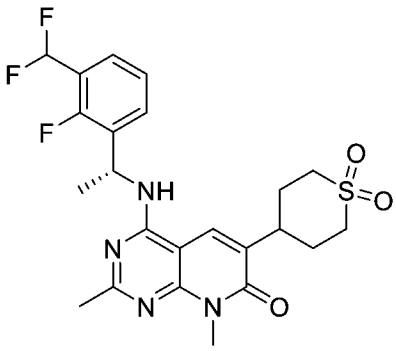
【0290】 在室溫下將 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-7-側氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，55 μmol)於 HCl/MeOH (2 ml)中之混合物攪拌 20 分鐘。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-6-(4-哌啶基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9 mg，37%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{26}F_3N_6O$ 計算值：447.2；實驗值 447.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.51 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 6.97 - 6.95 (m, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 5.60 - 5.54 (m, 1 H) 3.52 (d, *J* = 12 Hz, 2 H) 3.21 -3.12 (m, 2 H) 3.10 -3.01 (m, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.18 (d, *J* = 12 Hz, 2 H) 1.99 -1.84 (m, 2 H) 1.61 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

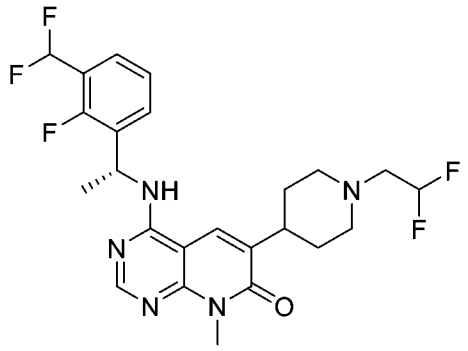
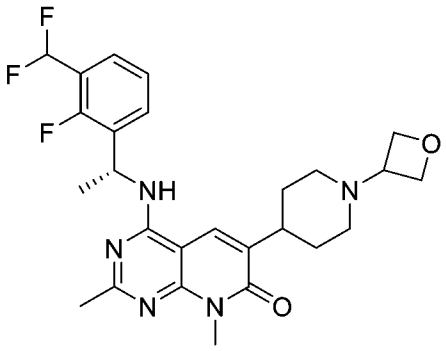
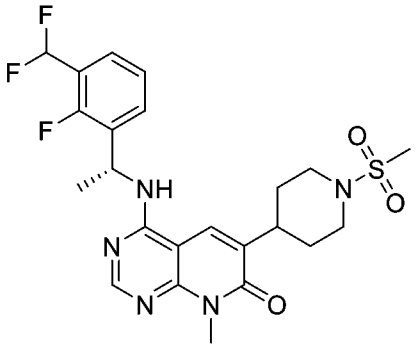
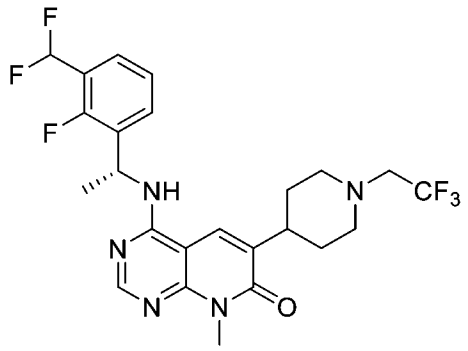
【0291】 以類似於實例 8 之方式合成表 3 中所示之以下實例 8-1 至實例 8-17 及實例 1-28 至實例 1-31。

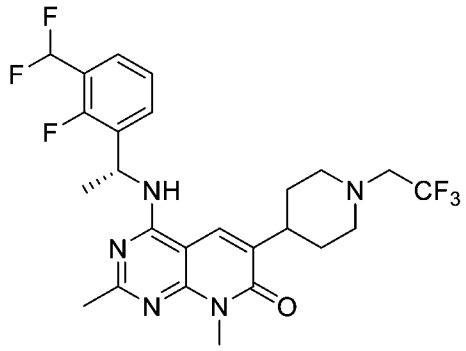
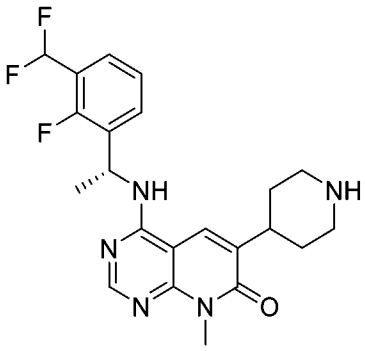
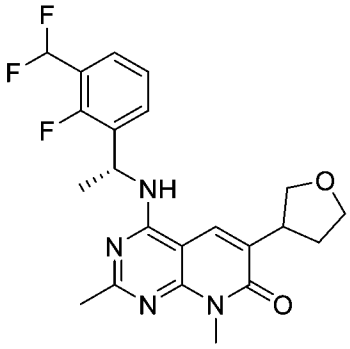
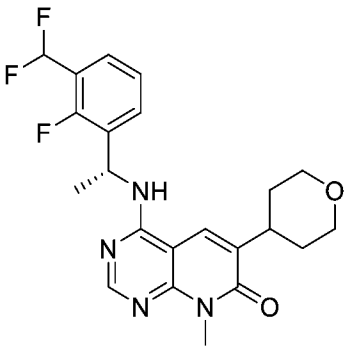
表 3. 實例 8-1 至實例 8-17 及實例 1-28 至實例 1-31

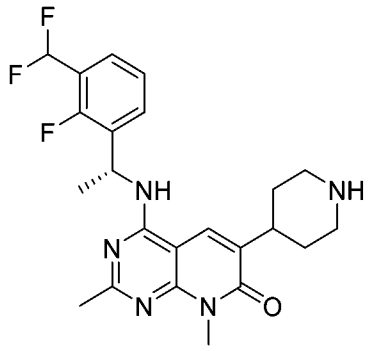
實例編號	結構	質量實驗值
8-1		448.4
8-2		460.6
8-3		474.5
8-4		478.4

8-5		481.4
8-6		482.3
8-7		484.3
8-8		488.5

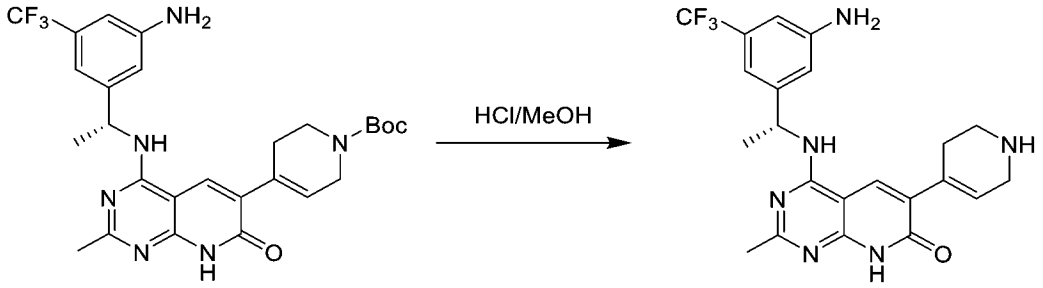
8-9		488.5
8-10		490.5
8-11		495.1
8-12		495.4

8-13		496.6
8-14		502.5
8-15		510.5
8-16		514.5

8-17		528.5
1-28		432.4
1-29		433.5
1-30		433.5

1-31		446.7

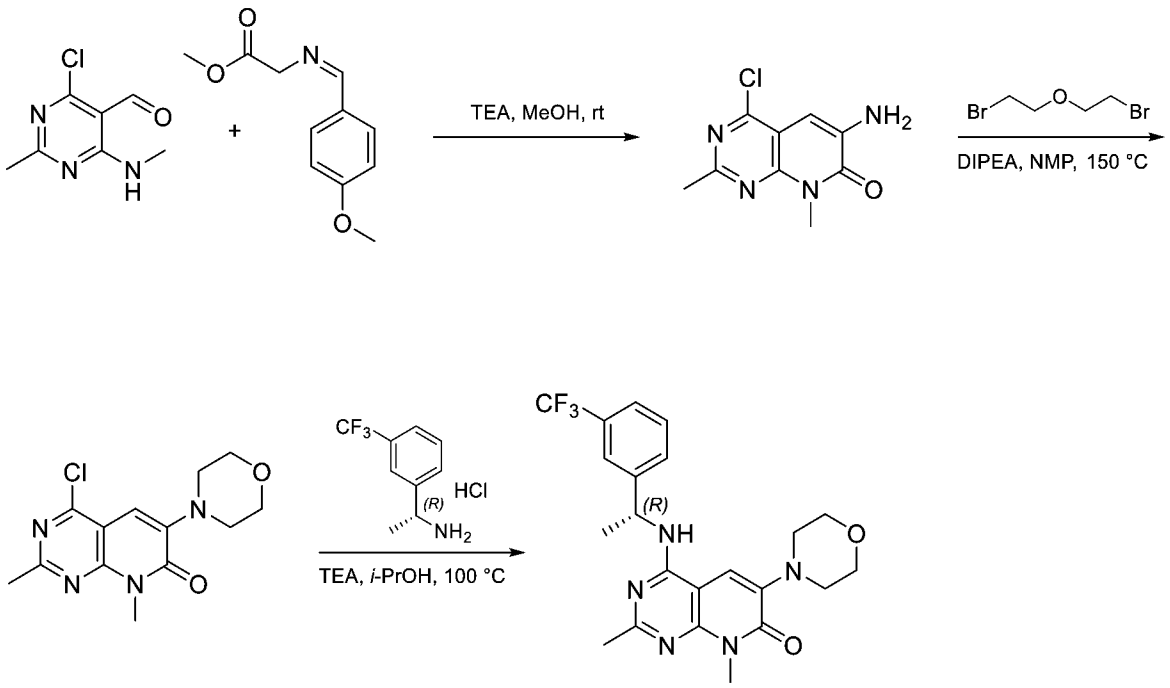
實例 9：(*R*)-4-((1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)乙基)胺基)-2-甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0292】 在室溫下將 4-[4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-7-側氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.15 g，0.28 mmol)於 HCl/MeOH (5 ml)中之混合物攪拌 0.5 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-2-甲基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20 mg，15%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{24}F_3N_6O$ 計算值：445.2；實驗值 445.2；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.53 (S, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 6.94 (d, *J* = 4 Hz, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 5.59 - 5.53 (m, 1 H) 3.83 (s, 2 H) 3.45 -3.39 (m, 2 H) 2.86 - 2.78 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 1.60 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

實例 10：2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0293】 向 2-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]胺基乙酸酯(2.1 g，10.35 mmol)及三乙胺(2.16 ml，15.53 mmol)於甲醇(43 ml)中之攪拌溶液中添加 4-氯-2-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(1.9 g，10.40 mmol)，且在室溫下將混合物攪拌 48 小時。添加乙酸(2.96 ml，51.80 mmol)且在 50°C下將混合物攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水萃取，且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到 6-胺基-4-氯-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.50 g，65%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_9H_{10}ClN_4O$ 計算值：225.1；實驗值 225.1。

步驟 2

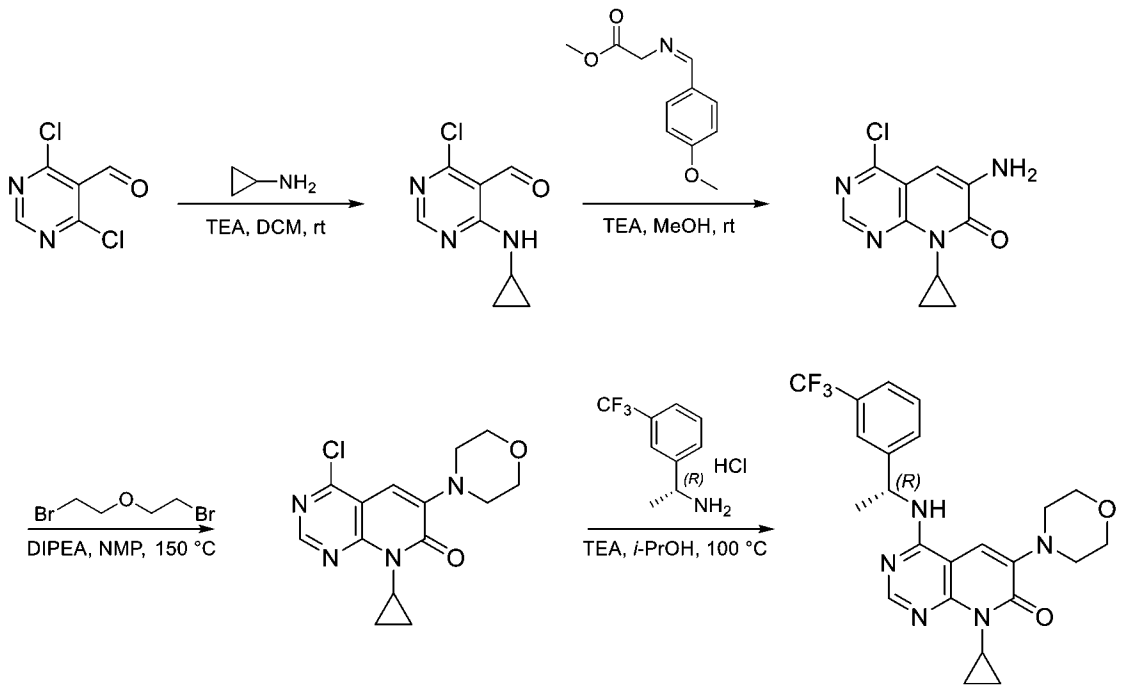
【0294】 向 6-胺基-4-氯-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500 mg，2.23 mmol)於 NMP (15.0 ml)中之溶液中添加 2-溴乙醚(560 µl，4.50 mmol)及 DIPEA (1.94 ml，11.13 mmol)。在密封管中在 150°C下將反應物攪拌 18 小時。冷卻至室溫之後，添加鹽水並且用 EtOAc 萃取混合物。使所合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化所得殘餘物，得到 4-氯-2,8-

二甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(285 mg，43%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 6.97 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。

步驟 3

【0295】 使 4-氯-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(287 mg，0.98 mmol)及(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(220 mg，0.98 mmol)懸浮於丙-2-醇(11 ml)中。添加三乙胺(408 µl，2.90 mmol)，並且將混合物加熱至100°C後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到 2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150 mg，34%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{25}F_3N_5O$ 計算值：448.2；實驗值 447.9；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.63 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例 11：8-環丙基-6-(嗎啉-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0296】 在氬氣氛圍下向 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(3.0 g，16.95 mmol)於 DCM (170 ml)中之溶液中添加環丙胺(1.29 ml，18.65 mmol)及三乙胺(3.54 ml，25.40 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時。用 DCM 稀釋反應混合物且用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑，得到 4-氯-6-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醛(3.90 g，100%產率)，不進行進一步純化便用於下一步驟。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_8H_9ClN_3O$ 計算值：198.1；實驗值 198.1。

步驟 2

【0297】 向 2-[(Z)-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]胺基]乙酸酯(2.5 g，12.06 mmol)及三乙胺(2.52 ml，18.10 mmol)於 MeOH (50.0 ml)中之攪拌溶液中添加 4-氯-6-(環丙基胺基)嘧啶-5-甲醛(2.4 g，12.10 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 48 小時。添加乙酸(3.45 ml，60.30 mmol)且在 50°C下將混合物攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物且用水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-胺基-4-氯-8-環丙基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.44 g，50%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H]

$C_9H_{10}ClN_4O$ 計算值：237.1；實驗值 237.1。

步驟 3

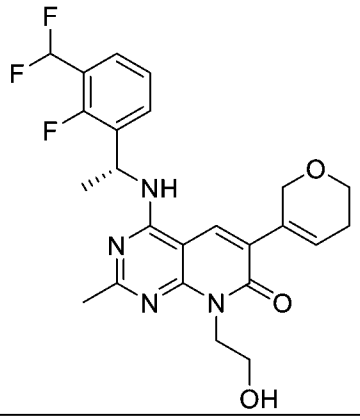
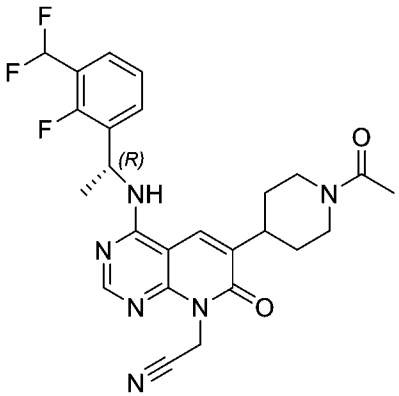
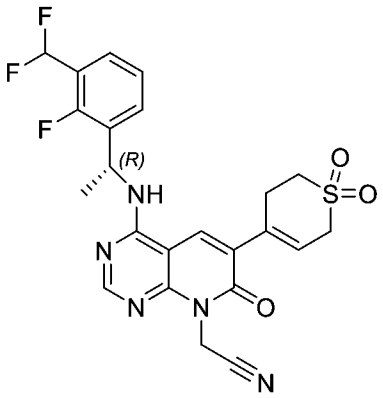
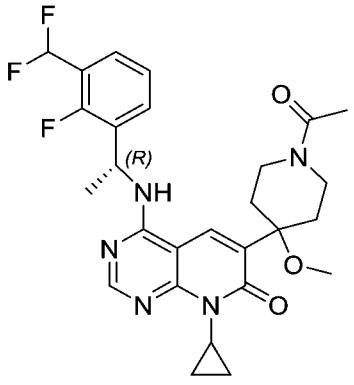
【0298】 向 6-胺基-4-氯-8-環丙基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500 mg，2.11 mmol)於 NMP (15.0 ml)中之溶液中添加 2-溴乙醚(530 µl，4.20 mmol)及 DIPEA (1.84 ml，10.56 mmol)。在密封管中在 150°C下將反應混合物攪拌 18 小時。冷卻至室溫之後，添加鹽水並且用 EtOAc 萃取混合物。用 Na_2SO_4 乾燥有機相且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-氯-8-環丙基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(157 mg，24%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{16}ClN_4O_2$ 計算值：307.1；實驗值 306.9。

步驟 4

【0299】 將 4-氯-8-環丙基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(156 mg，0.51 mmol)、(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(115 mg，0.51 mmol)及三乙胺(213 µl，1.50 mmol)溶解於丙-2-醇(5.8 ml)中。將混合物加熱至 100°C後維持 48 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 8-環丙基-6-(嗎啉-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(95 mg，41%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{23}H_{25}F_3N_5O_2$ 計算值：460.2；實驗值 459.9；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.59 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.22 -3.07 (m, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 1.58 (d, 3H), 1.21 -1.02 (m, 2H), 0.84 - 0.50 (m, 2H)。

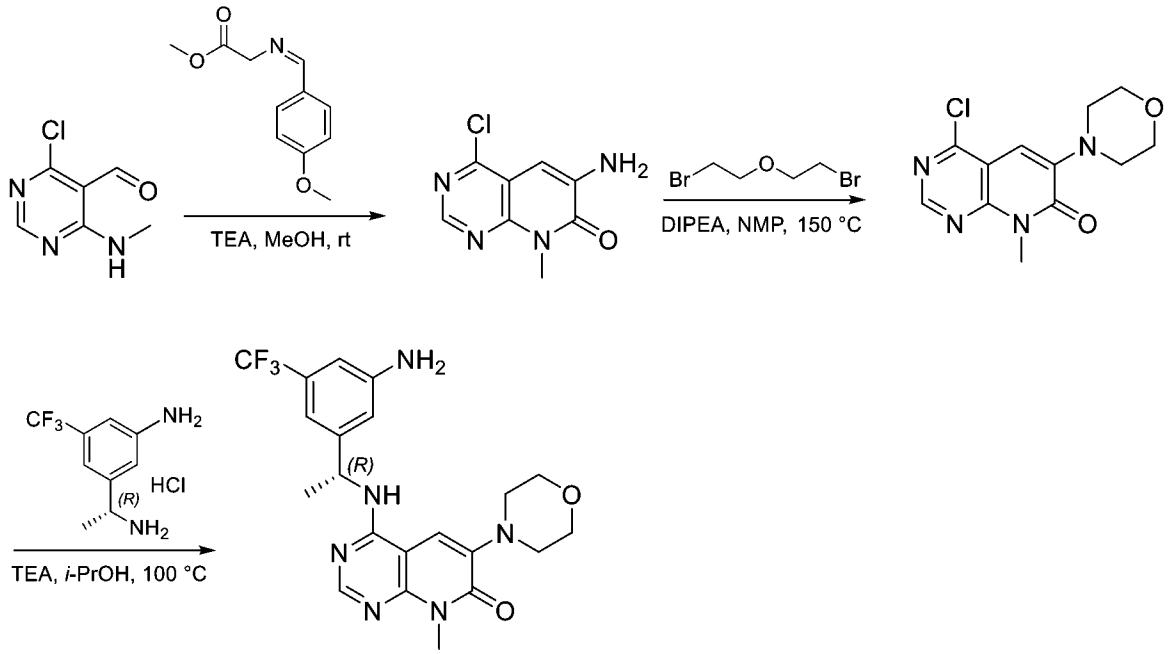
【0300】 以類似於實例 11 之方式合成表 4 中所示之以下實例 11-1 至實例 11-4。

表 4. 實例 11-1 至實例 11-4

實例編號	結構	質量實驗值
11-1		475.0
11-2		498.8
11-3		504
11-4		530.1

實例 12：4-{[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基}-8-甲基-6-(嗎啉-4-

基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0301】 將三乙胺(3.02 ml，21.72 mmol)、2-[(Z)-[(4-甲氧基苯基)亞甲基]胺基]乙酸酯(3.0 g，14.48 mmol)及 4-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(2.5 g，14.50 mmol)溶解於 MeOH (60 ml)中。在室溫下將混合物攪拌 48 小時。添加乙酸(4.14 ml，72.40 mmol)且在 50°C下將混合物攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水洗滌，且用 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到 6-胺基-4-氯-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.84 g，60%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

步驟 2

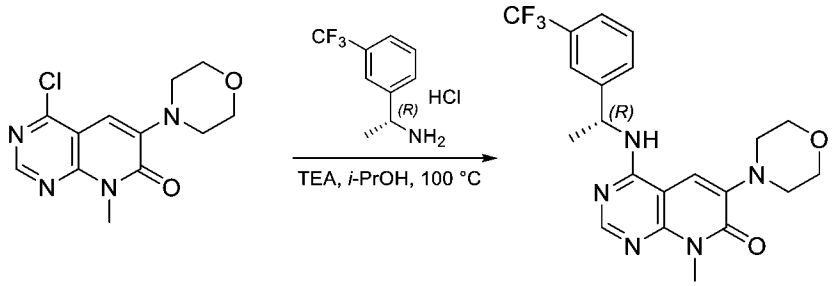
【0302】 將 DIPEA (2.48 ml，14.24 mmol)、2-溴乙醚(0.72 ml，5.70 mmol)及 6-胺基-4-氯-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(600 mg，2.85 mmol)溶解於 NMP (18.0 ml)中。在密封管中在 150°C下將混合物攪拌 18 小時。冷卻至室溫之後，添加鹽水並且用 EtOAc 萃取混合物。使所合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且在

減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-氯-8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(356 mg，45%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.77 -3.75 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.31 -3.20 (m, 4H)。

步驟 3

【0303】 將 4-氯-8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(350 mg，1.25 mmol)、3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-5-(三氟甲基)苯胺鹽酸鹽(300 mg，1.25 mmol)及三乙胺(521 µl，3.74 mmol)溶解於丙-2-醇(15 ml)中。將混合物加熱至 100°C後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水及鹽水洗滌，並且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-胺基-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基}-8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(74 mg，54%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{21}H_{24}F_3N_6O_2$ 計算值：449.2；實驗值 449.1；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 2H), 5.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.22 -3.12 (m, 4H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例 13：8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基]胺基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成

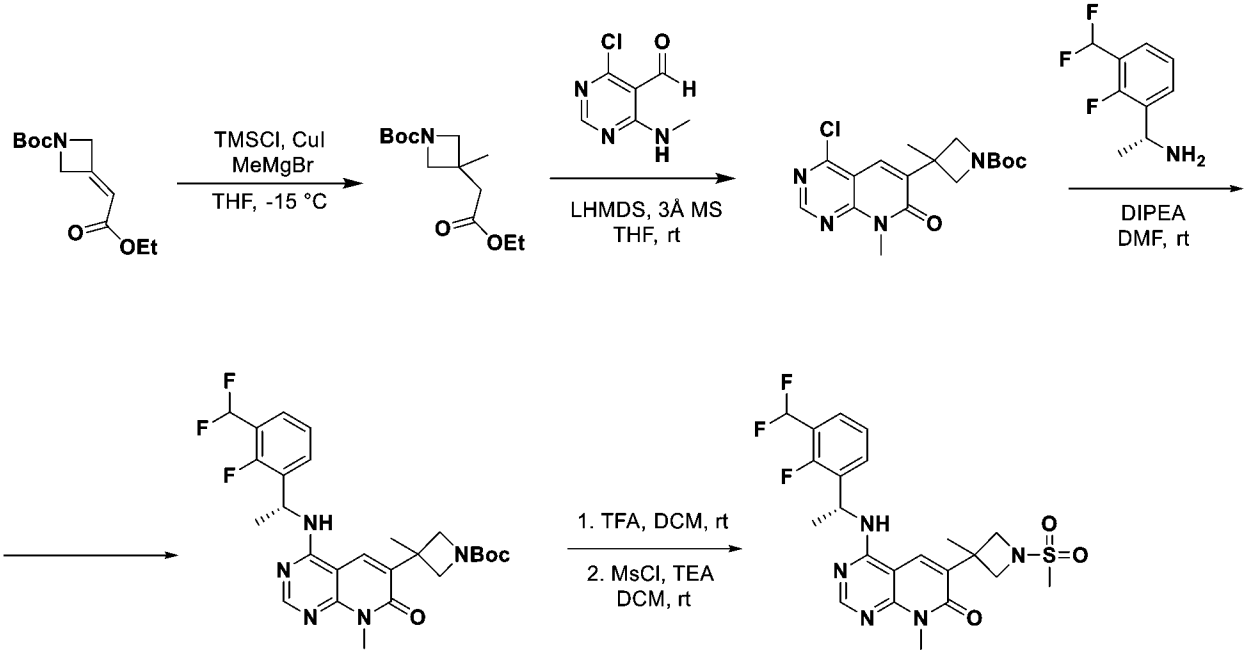


步驟 1

【0304】 使 4-氯-8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(187 mg，

0.66 mmol)、三乙胺(278 µl，1.99 mmol)及(1*R*)-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(150 mg，0.66 mmol)懸浮於丙-2-醇(7.5 ml)中。將混合物加熱至 100°C後維持 16 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑。用 EtOAc 稀釋殘餘物，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到 8-甲基-6-(嗎啉-4-基)-4-{[(1R)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基]胺基}-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(46 mg，16%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{21}H_{23}F_3N_5O_2$ 計算值：434.2；實驗值 433.7；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.78 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例 14：4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(1-甲磺醯基-3-甲基氮雜環丁-3-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0305】 在 N_2 氛圍下向 3-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1 g，4.14 mmol)及碘化銅(I) (78.8 mg，414 µmol)於 5 mL THF 中之溶液中

添加氯三甲基矽烷(8.28 mL，8.28 mmol)。在室溫下攪拌 10 分鐘之後，將混合物冷卻至-15℃，隨後在 30 分鐘內逐滴添加甲基溴化鎂溶液(2.89 mL，8.69 mmol)。在室溫下將所得溶液再攪拌 2 小時，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 MTBE 稀釋混合物。分離有機層且用 MTBE 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，並且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(782.3 mg，73.7%)。LCMS (ESI) m/z：[M + H] $C_{13}H_{23}NO_4$ 計算值：257.2；實驗值 257.4。

步驟 2

【0306】 將 3-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.94 mmol)、LHMDS (324 mg，1.94 mmol)及 3A 分子篩添加至 THF 並攪拌 10 分鐘。將 4-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(221 mg，1.29 mmol)溶解於最低量之 DMF 中並逐滴添加。在室溫下將反應物攪拌 3 小時。用 NH_4Cl 淬滅反應物且用 MTBE 萃取。合併有機層且用水及鹽水洗滌，隨後經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-(4-氯-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(76.8 mg，16%)。LCMS (ESI) m/z：[M + H] $C_{17}H_{21}ClN_4O_3$ 計算值：364.1；實驗值 364.4。

步驟 3

【0307】 使(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺(59.5 mg，315 μmol)及 3-{4-氯-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基}-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(76.8 mg，210 μmol)懸浮於 DMF (3 mL)中。添加 DIPEA (109 μL，630 μmol)。在室溫下將反應物攪拌隔夜。用 H_2O 稀釋反應混合物，且用 EtOAc 洗滌。合併有機層，且用水及鹽水洗滌，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗物質，得到(*R*)-3-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二

氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(20.8 mg，19%)。LCMS (ESI) m/z：[M + H] $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3$ 計算值：518.2；實驗值 518.6。

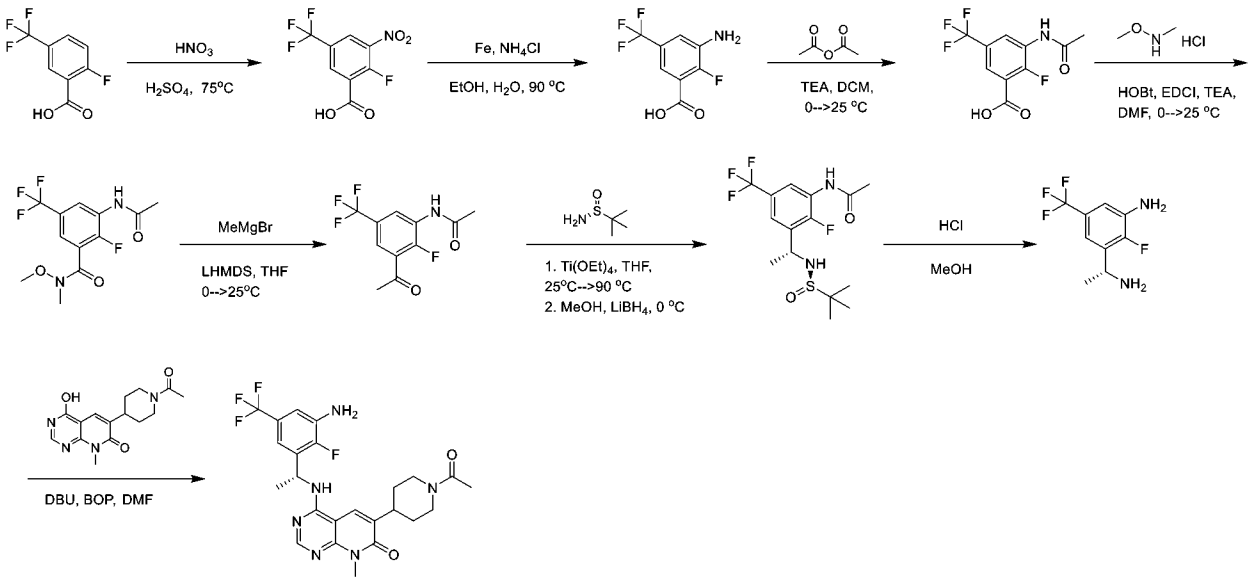
步驟 4

【0308】 將 3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(20.8 mg，40.1 μmol)溶解於 DCM (3 mL)中，繼而添加 TFA (15.3 μL，200 μmol)，在室溫下將反應物攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且粗產物未經進一步純化便使用。LCMS (ESI) m/z：[M + H] $C_{21}H_{22}F_3N_5O$ 計算值：417.2；實驗值 418.5。

步驟 5

【0309】 將 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-6-(3-甲基氮雜環丁-3-基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸(21.3 mg，40.0 μmol)溶解於 DCM (2 mL)中，繼而添加 TEA (16.6 μL，120 μmol)及甲磺醯氯(3.70 μL，48.0 μmol)。在室溫下將反應物攪拌 4 小時。用水及鹽水洗滌混合物，隨後經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(1-甲磺醯基-3-甲基氮雜環丁-3-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(6.90 mg，34.8%)。LCMS (ESI) m/z：[M + H] $C_{22}H_{24}F_3N_5O_3S$ 計算值：496.2；實驗值 496.5。^{1}H NMR (500 MHz, *三氯甲烷-d*) δ 8.47 (s, 1H), 7.55 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.78 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.96 -3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例 15：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0310】 在 25°C下向 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2 g，9.61 mmol)與 HNO_3 (10 mL)之混合物中添加 H_2SO_4 (2.5mL)。在 75°C下將混合物攪拌 1 小時，隨後添加至冰水並攪拌 10 分鐘。添加 EtOAc 且藉由添加 $NaHCO_3$將 pH 調節至 2-3。用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，用無水 Na_2SO_4乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到 2-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.3 g，94.56%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 14.28 (s, 1 H), 8.71 (dd, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 8.46 (dd, *J* = 5.4, 2.2 Hz, 1 H)。

步驟 2

【0311】 向 2-氟-3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲酸(2 g，7.90 mmol)於 EtOH (9.6 mL)及 H_2O (4.8 mL)中之溶液中添加鐵粉(1.32 g，23.71 mmol)及 NH_4Cl (211.34 mg，3.95 mmol)。在 90°C下將混合物攪拌 1 小時，隨後傾入冰水中。過濾之後，用 EtOAc 萃取濾液，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到 3-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2 g，粗物質)。該物質未經進一步純化便使用。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_8H_5F_4NO_2$計算值：224.0；實驗值 224.1。

步驟 3

【0312】 在 0°C下向 3-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.76 g，7.89 mmol)於 DCM (20 mL)中之溶液中添加TEA (1.10 mL，7.89 mmol)及乙酸乙醯酯(2.59 mL，27.61 mmol)。使反應混合物升溫至25°C並攪拌3小時。用水稀釋反應物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到 3-乙醯胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(2.2 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{10}H_7F_4NO_3$計算值：266.0；實驗值 266.1。

步驟 4

【0313】 在 0°C下向 3-乙醯胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(1.2 g，4.53 mmol)於 DMF (10 mL)中之溶液中添加 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(485.58 mg，4.98 mmol)、HOBt (733.81 mg，5.43 mmol)、EDCI (1.04 g，5.43 mmol)及 TEA (1.89 mL，13.58 mmol)。使混合物升溫至 25°C並攪拌 2 小時。用冰水稀釋反應混合物並過濾。用EtOAc 萃取濾液，用無水 Na_2SO_4乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 3-乙醯胺基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(785 mg，56.28%產率)。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400MHz) δ ppm = 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

步驟 5

【0314】 在 0°C下向 3-乙醯胺基-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(785 mg，2.55 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中添加 LHMDS (1 M THF 溶液，2.55 mL，2.55 mmol)。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加 3 M MeMgBr/THF (2.55 mL，7.65 mmol)。使反應混合物升溫至 25°C並攪拌 30 分鐘。用 H_2O 淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 N-[3-乙醯基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(510 mg，76.09%產率)。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400 MHz) δ ppm = 8.62 (dd, J =

6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)。

步驟 6

【0315】 向 N-[3-乙醯基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(510 mg，1.94 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(281.83 mg，2.33 mmol)於 THF (6 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (1.21 mL，5.81 mmol)。在 90°C下將混合物攪拌 3 小時。將反應物冷卻至 0°C，隨後向溶液中添加 MeOH (78.42 μL，1.94 mmol)及 $LiBH_4$ (42.21 mg，1.94 mmol)。在 0°C下將反應物攪拌 1 小時，隨後用冰水稀釋並過濾。用 EtOAc 萃取濾液，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 N-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(150 mg，20.17%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{15}H_{21}F_4N_2O_2S$ 計算值：369.1；實驗值 369.1。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400MHz) δ ppm = 8.29-8.38 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H)。

步驟 7

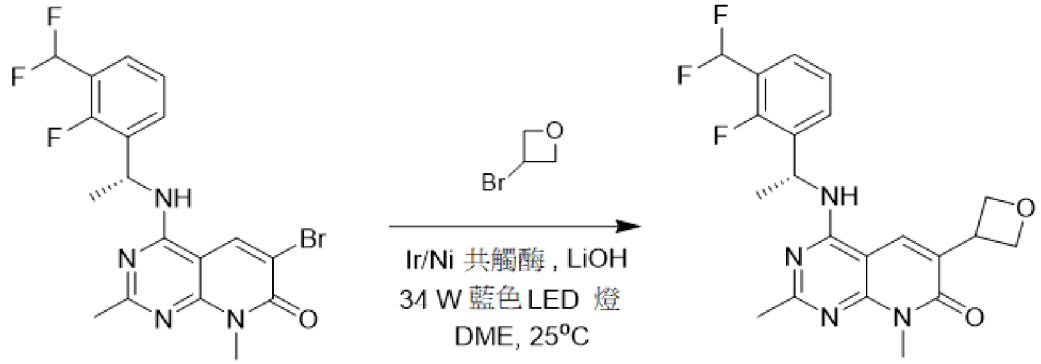
【0316】 向 N-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯胺(150 mg，407 μmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/MeOH (1.63 mL，6.52 mmol)。在 25°C下將溶液攪拌 2 小時。隨後使用 NaOH/MeOH 溶液將 pH 調節至約 8，並過濾混合物。在減壓下移除溶劑且用 DCM/MeOH (10:1)洗滌殘餘物，過濾並且在減壓下移除溶劑，得到 3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯胺(110 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_9H_{11}F_4N_2$ 計算值：223.1；實驗值 223.0。

步驟 8

【0317】 向 3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯胺(110 mg，495.09 μmol)於 DMF (1.5 mL)中之溶液中添加 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-羥基-8-甲基-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-7-酮(149.68 mg，495.09 µmol)、BOP (350.35 mg，792.14 µmol)及 DBU (223.87 µL，1.49 mmol)。隨後在 25°C下將混合物攪拌 3 小時。用飽和 $NaHCO_3$ 稀釋反應物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-胺基-2-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(24.5 mg，9.47%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$計算值：507.2；實驗值 507.3。^{1}H NMR (甲醇-d_4, 400MHz) δ ppm = 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.92-2.06 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 5H)。

實例 16：4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(氧雜環丁-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成

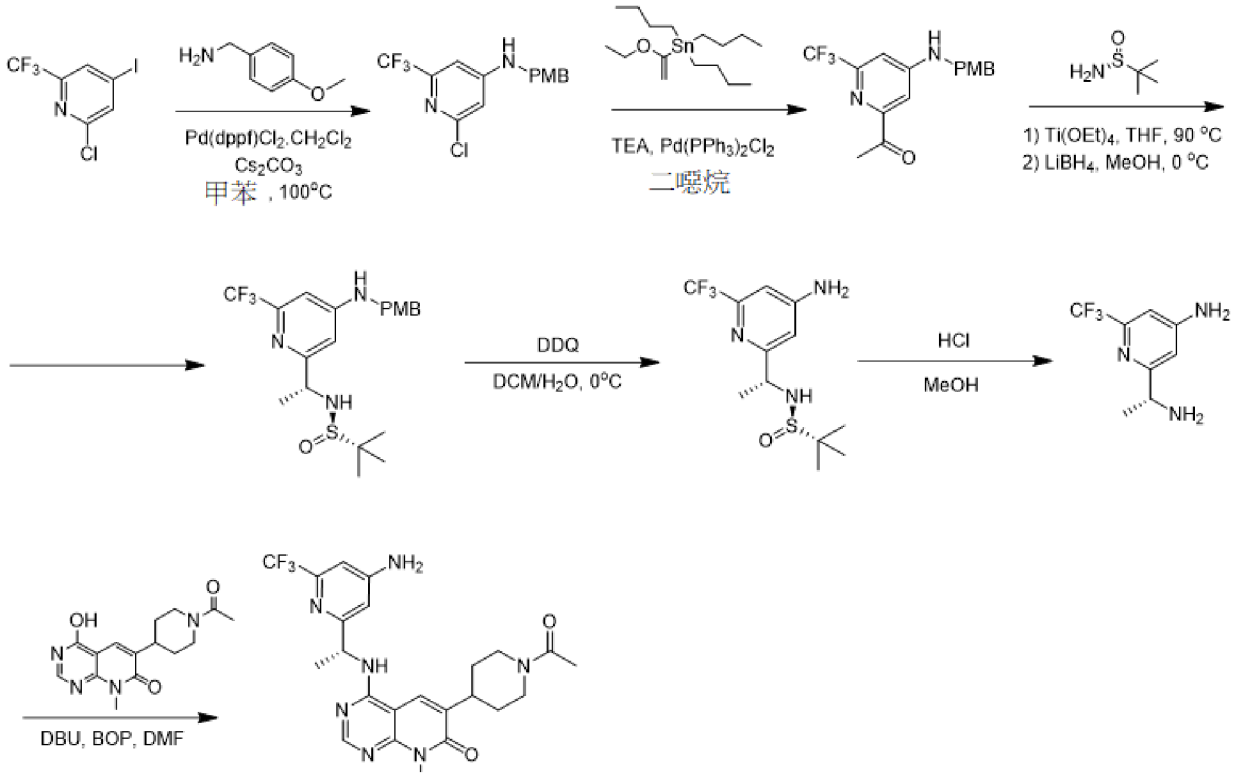


步驟 1

【0318】 向 $(Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy))PF_6$ (1.27 mg，1.13 µmol)、6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50 mg，113.32 µmol)、3-溴氧雜環丁烷(23.28 mg，169.97 µmol)、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶(304.14 ug，1.13 µmol)及雙(三甲基矽基)矽基-三甲基-矽烷(34.96 µL，113.32 µmol)於 DME (2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(5.43 mg，226.63 µmol)及 1,2-二甲氧基乙烷二氯鎳(248.98 µg，1.13 µmol)。藉由用氮氣吹

掃 10 分鐘將溶液脫氣。攪拌反應物且用 34 W 藍色 LED 燈照射 16 小時。在減壓下移除溶劑，濃縮且藉由製備型 HPLC 加以純化，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(氧雜環丁-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2 mg，4.08%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{21}H_{22}F_3N_4O_2$ 計算值：419.16；實驗值 419.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.47(t, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 7.02 (t, *J* = 54 Hz, 1 H) 5.83 - 5.77 (m, 1 H) 5.08 - 5.04 (m, 2 H) 4.88 (d, *J* = 8 Hz, 2 H) 4.47 - 4.39 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 1.66 (d, *J* = 8.0 Hz 3 H)。

實例 17：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-胺基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0319】 向 2-氯-4-碘-6-(三氟甲基)吡啶(2 g，6.51 mmol)及(4-甲氧基苯基)甲胺(841.89 µL，6.51 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (4.24 g，13.01 mmol)及 Pd(dppf)Cl_2.DCM (265.63 mg，325.27 µmol)。在 100°C下，在氮氣下將

混合物攪拌 3 小時。用水稀釋反應混合物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(1.7 g，82.51%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{13}ClF_3N_2O$ 計算值：317.1；實驗值 317.1。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.26 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 6.93 - 6.88 (m, 3 H) 6.65 (s, 1 H) 4.32 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H)。

步驟 2

【0320】 向 2-氯-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(1.1 g，3.47 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(5.28 mL，15.63 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 TEA (2.42 mL，17.37 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (487.58 mg，694.65 μmol)。在 100°C下，在氮氣下將混合物攪拌 18 小時。用 1 M HCl (10 mL)稀釋反應物並攪拌 16 小時。過濾混合物，並用 EtOAc 萃取濾液。用 KF 水溶液洗滌所合併之有機層並攪拌 20 分鐘。過濾混合物。用鹽水洗滌有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗產物，得到 1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酮(980 mg，87.02%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.30 - 7.24 (m, 3 H) 7.02 (d, J = 0.88 Hz, 1 H) 6.91 - 6.87 (m, 2 H) 4.36 (d, J = 5.51 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H)。

步驟 3

【0321】 向 1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙酮(980 mg，3.02 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(476.14 mg，3.93 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加四乙氧基鈦(3.13 mL，15.11 mmol)。在 90°C下將反應混合物攪拌 16 小時。隨後在 0°C下向混合物中添加 $LiBH_4$ (78.98 mg，3.63 mmol)及 MeOH (122.28 μL，3.02 mmol)，且在 0°C下將反應物攪拌 30 分鐘。用水稀釋反應混合

物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(800 mg，59.79%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{20}H_{27}F_3N_3O_2S$ 計算值：430.2；實驗值 430.1；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.29 (d, *J* = 8.50 Hz, 2 H) 6.92 (d, *J* = 8.63 Hz, 2 H) 6.82 (d, *J* = 11.26 Hz, 2 H) 4.44 - 4.40 (m, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 1.46 (d, *J* = 6.88 Hz, 3 H) 1.24 (s, 9 H)。

步驟 4

【0322】 在 0°C下向(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg，465.66 μmol)於 DCM (5 mL)及 H_2O (0.25 mL)中之溶液中添加 DDQ (158.56 mg，698.49 μmol)。使混合物升溫至 25°C並攪拌 3 小時。用水稀釋反應混合物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-胺基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(60 mg，41.65%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{12}H_{19}F_3N_3OS$ 計算值：310.1；實驗值 310.1。

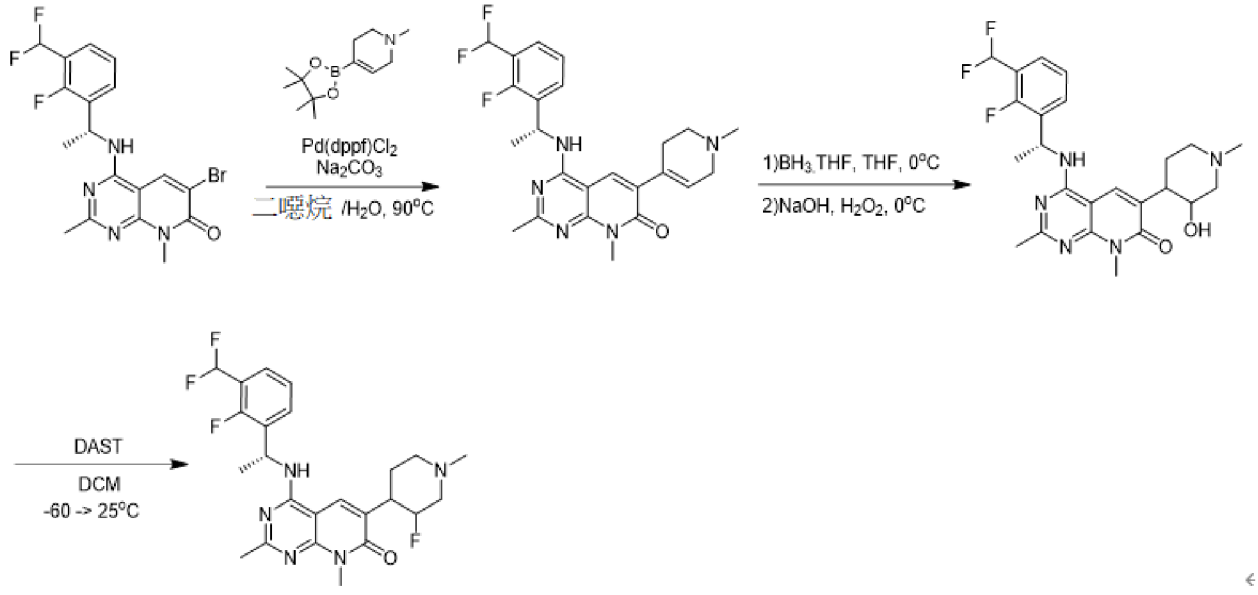
步驟 5

【0323】 將(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-胺基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(60 mg，193.95 μmol)添加至 4 M HCl/MeOH 中並攪拌 1 小時。用 NaOH 水溶液中和混合物。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 DCM 中，過濾並且在減壓下濃縮，得到 2-[(1*R*)-1-胺基乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(39 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_8H_{11}F_3N_3$ 計算值：206.1；實驗值 206.1。

步驟 6

【0324】 向 2-[(1*R*)-1-胺基乙基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-胺(39.8 mg，193.98 μmol)及 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(64.51 mg，213.37 μmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 BOP (137.27 mg，310.36 μmol)及 DBU (87.71 μL，581.93 μmol)。將混合物攪拌 16 小時。用飽和 $NaHCO_3$ 及水稀釋混合物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-胺基-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20 mg，20.85%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$ 計算值：490.2；實驗值 490.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.69 (t, *J* = 2.21 Hz, 1 H) 5.39 - 5.36 (m, 1 H) 4.76 - 4.67 (m, 1 H) 4.10 - 4.03 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.29 -3.26 (m, 1 H) 3.25 -3.14 (m, 1 H) 2.80 - 2.71 (m, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 2.06 -1.90 (m, 2 H) 1.68 -1.61 (m, 1 H) 1.59 (d, *J* = 7.06 Hz, 3 H)。

實例 18：4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0325】 向 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.8 g，4.08 mmol)於二噁烷(18 mL)中之溶液中添加 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶(1.37 g，6.12 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (298.49 mg，407.94 μmol)、H_2O (3.8 mL)及 Na_2CO_3 (864.74 mg，8.16 mmol)。在 90°C下，在氮氣下將混合物攪拌 2 小時。用水稀釋反應物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.9 g，粗物質)。^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.17 (s, 1 H) 7.59 - 7.55 (m, 1 H) 7.47 - 7.44 (m, 1 H) 7.23 - 7.20 (m, 1 H) 7.00 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 5.80 - 5.75 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.26 (s, 2 H) 2.84 - 2.81 (m, 2 H) 2.70 (s, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.64 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)

步驟 2

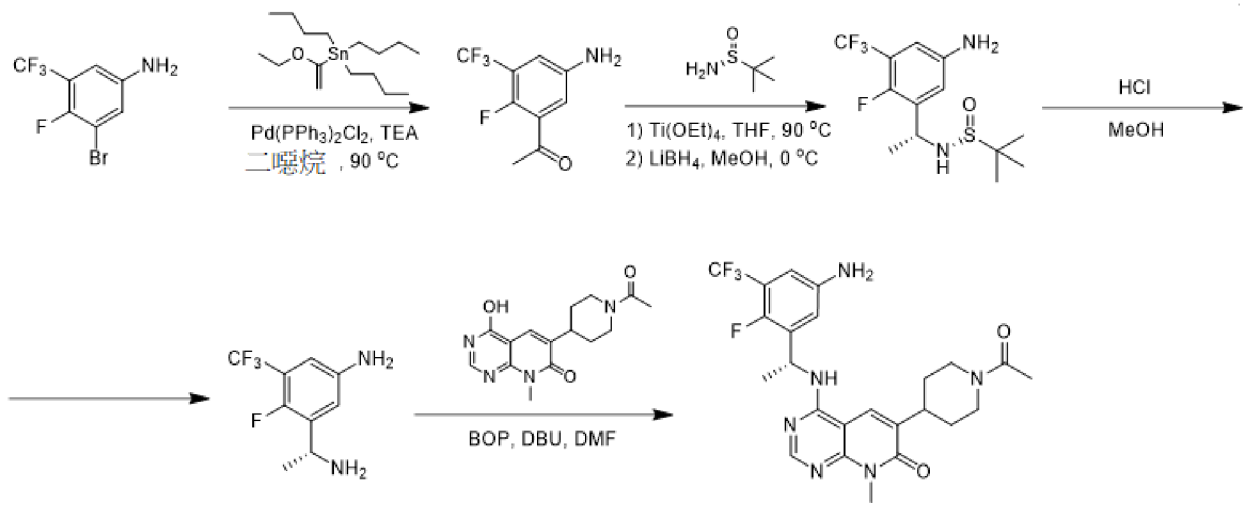
【0326】 在 0°C下，在氮氣下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-2,8-二甲基-6-(1-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1 g，2.19 mmol)於 THF (30 mL)中之溶液中添加 1 M BH_3/THF (13.12 mL，13.14 mmol)。在 20°C下將混合物攪拌 12 小時。將反應物冷卻至 0°C並添加 2 M NaOH 水溶液 (3.28 mL，6.56 mmol)，繼之以 30% H_2O_2 (2.10 mL，21.86 mmol)，從而保持內部溫度在 5°C以下。使反應混合物升溫至 30°C並攪拌 1 小時。將反應混合物傾入 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液中並攪拌 15 分鐘。分離有機層且用 EtOAc 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3-羥基-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100 mg，9.62%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{24}H_{29}F_3N_5O_2$ 計算值：476.2；實驗值

476.3。

步驟 3

【0327】 在-60℃下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3-羥基-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.07 g，147.21 μmol)於 DCM (5 mL)中之溶液中添加 N-乙基-N-(三氟-硫基)乙胺(38.90 μL，294.42 μmol)。使混合物升溫至 25℃並攪拌 12 小時。將反應混合物逐漸傾入 $NaHCO_3$ 中並攪拌 15 分鐘。分離有機層且用 DCM 萃取水層。用鹽水洗滌所合併之有機層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-2,8-二甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(8 mg，10.47%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{24}H_{28}F_4N_5O$ 計算值：478.2；實驗值 478.1。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 7.58 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J* = 8 Hz, 1 H) 6.99 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 5.83 - 5.77 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.15 - 2.81 (m, 5 H) 2.62 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 1.91 (t, *J* = 12 Hz, 2 H) 1.64 (d, *J* = 8 Hz, 3 H)。

實例 19：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0328】 向 3-溴-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(1 g，3.88 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.96 mL，5.81 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 TEA (1.35 mL，9.69 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (272.04 mg，387.58 μmol)。在 90°C下，在氮氣下將混合物攪拌 3 小時。使用 1 M HCl 將反應物調節至 pH=2 並攪拌 16 小時。過濾混合物，並用 EtOAc 萃取濾液。將有機層傾入 KF 水溶液中並攪拌 20 分鐘。過濾混合物，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(440 mg，51.33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 7.25 (d, *J* = 4 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J* = 4 Hz, 1 H) 2.58 (d, *J* = 4.63 Hz, 3 H)。

步驟 2

【0329】 向 1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(440 mg，1.99 mmol)及 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(313.48 mg，2.59 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加四乙氧基鈦(1.24 mL，5.97 mmol)。在 90°C下將反應混合物攪拌 3 小時。隨後將反應物冷卻至 0°C並添加 $LiBH_4$ (47.67 mg，2.19 mmol)及 MeOH (80.51 μL，1.99 mmol)。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘。用水稀釋反應混合物，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 N-[(1*R*)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(350 mg，53.90%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{13}H_{19}F_4N_2OS$ 計算值：327.1；實驗值 327.05。

步驟 3

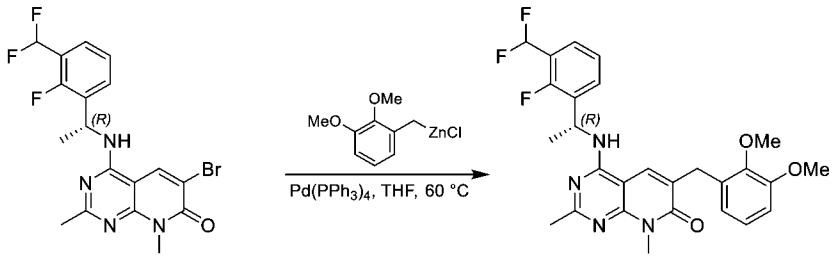
【0330】 向 N-[(1*R*)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(350 mg，1.07 mmol)於 MeOH (4 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/MeOH (1.07 mL，4.28 mmol)。在 25°C下將混合物攪拌 3 小時。使用 NaOH 水溶液將混合物調節至 pH=8，且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 DCM/MeOH (10:1)中，過

濾且在減壓下移除溶劑，得到3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(200 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_9H_{11}F_4N_2$計算值：223.1；實驗值223.1。

步驟 4

【0331】 向3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺(100 mg，450.08 μmol)及 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(136.07 mg，450.08 μmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 BOP (318.50 mg，720.13 μmol)及DBU (203.5 μL，1.35 mmol)。在25°C下將混合物攪拌16小時。用水稀釋反應混合物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[5-胺基-2-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20 mg，8.60%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{24}H_{27}F_4N_6O_2$計算值：507.2；實驗值507.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.31 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 6.90 - 6.85 (m, 1 H) 6.80 - 6.76 (m, 1 H) 5.68 - 5.60 (m, 1 H) 4.74 - 4.67 (m, 1 H) 4.12 - 4.01 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.26 -3.14 (m, 1 H) 2.79 - 2.72 (m, 1 H) 2.14 (d, *J* = 1.32 Hz, 3 H) 2.07 -1.90 (m, 2 H) 1.70 -1.62 (m, 2 H) 1.60 (d, *J* = 7.06 Hz, 3 H)。

實例 20：(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(2,3-二甲氧基苯甲基)-2-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



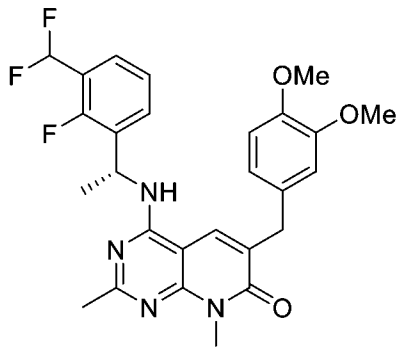
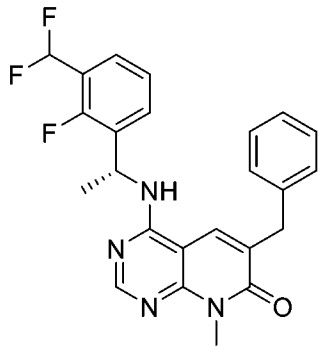
步驟 1

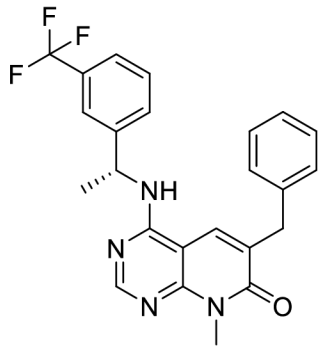
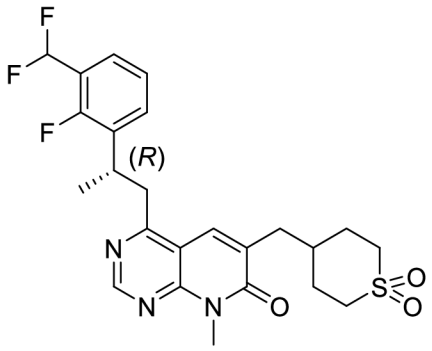
【0332】 在25°C下，在N_2下向6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(81.3 mg，184 μmol)及 $Pd(PPh_3)_4$

(21.2 mg，18.3 μmol)於 THF (2.0 mL)中之溶液中添加 3,4-二甲氧基苯甲基氯化鋅溶液(0.5 M THF，1.0 mL，0.50 mmol)。使混合物升溫至 60°C並攪拌 30 分鐘。用水淬滅混合物，用 EtOAc 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(2,3-二甲氧基苯甲基)-2-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(9.7 mg，10%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{21}H_{28}N_5O_3$ 計算值：513.2；實驗值：513.5；^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 - 6.88 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.01 -3.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

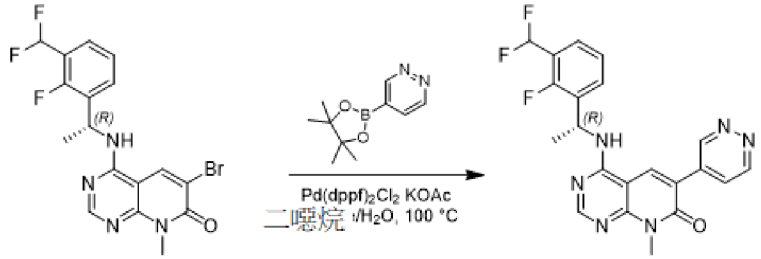
【0333】　以類似於實例 20 之方式合成表 5 中所示之以下實例 20-1 至實例 20-4。

表 5. 實例 20-1 至實例 20-4

實例編號	結構	質量實驗值
20-1		513.5
20-2		439.4

20-3		439.6
20-4		495.1

實例 21：(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(嗒嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



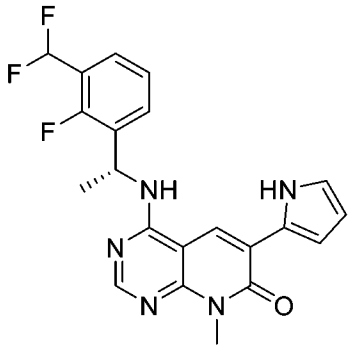
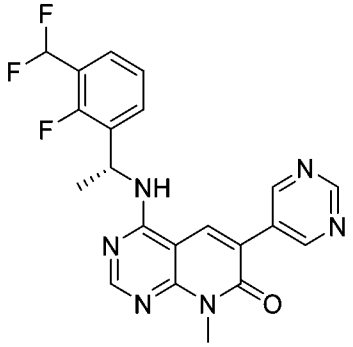
步驟 1

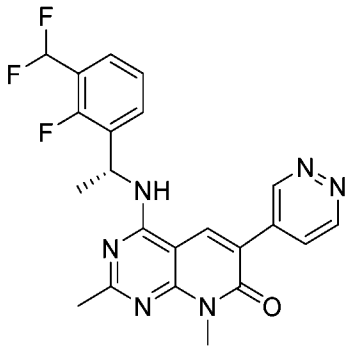
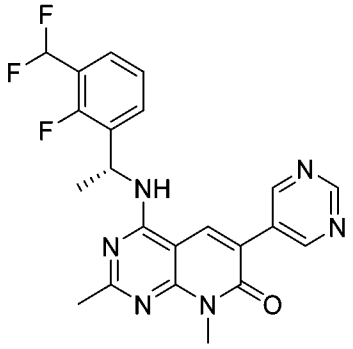
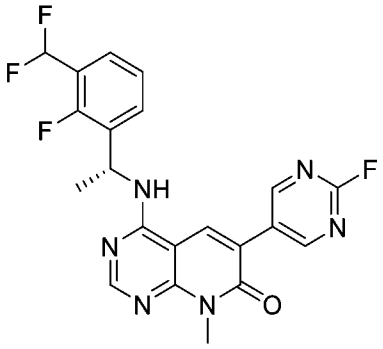
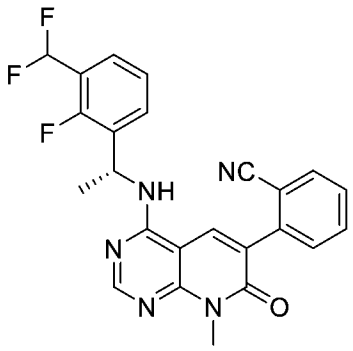
【0334】 用 N_2 對 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(43.6 mg，102 μmol)、嗒嗪-4-硼酸嚬哪醇酯(33.1 mg，160 μmol)及 KOAc (32.0 mg，326 μmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.5 mL)中之混合物吹掃 10 分鐘。在 25°C下，在 N_2 下向此混合物中添加 $Pd(dppf)_2Cl_2$ 二氯甲烷複合物(8.3 mg，10 μmol)。使混合物升溫至 100°C並攪拌 30 分鐘。用水淬滅混合物，用 EtOAc 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基

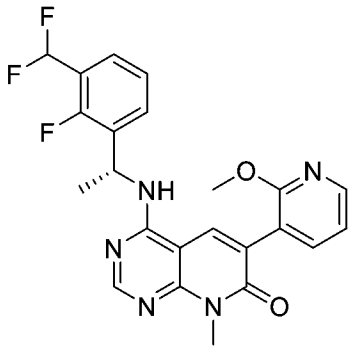
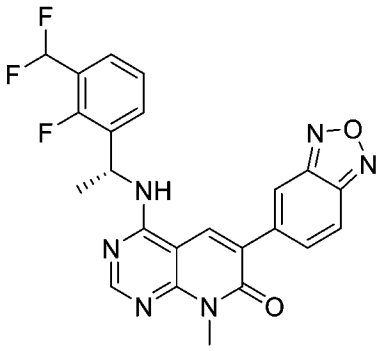
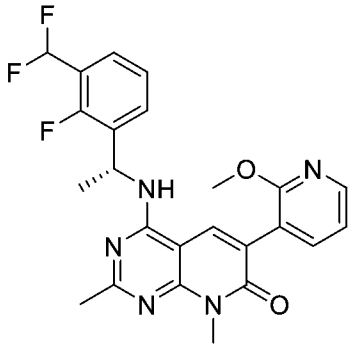
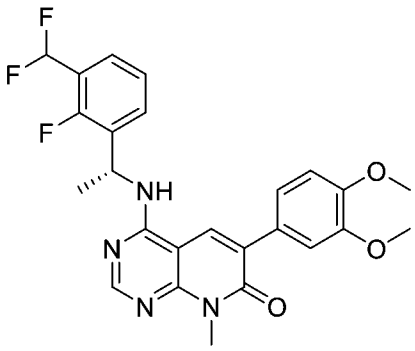
-6-(嗒嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(16.5 mg，38%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{21}H_{18}F_3N_6O$ 計算值：427.1；實驗值：427.3；^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 9.69 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 9.25 (dd, J = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.82 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

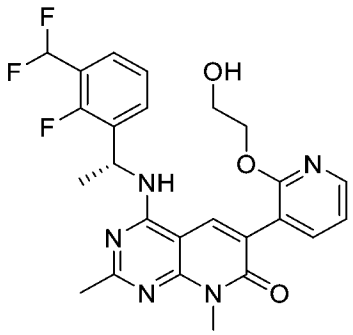
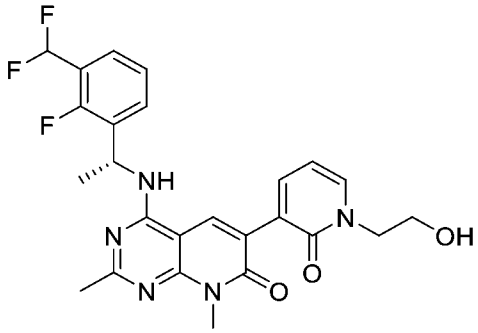
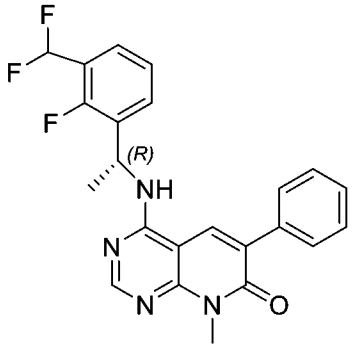
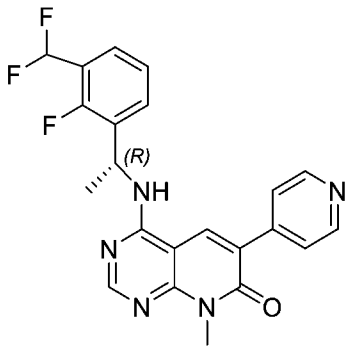
【0335】 以類似於實例 21 之方式合成表 6 中所示之以下實例 21-1 至實例 21-15。

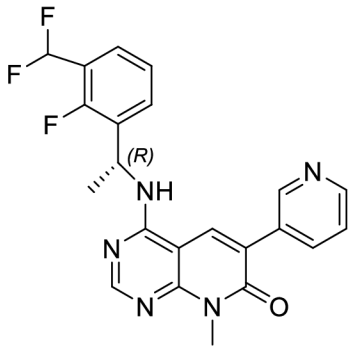
表 6. 實例 21-1 至實例 21-15

實例編號	結構	質量實驗值
21-1		414.5
21-2		427.5

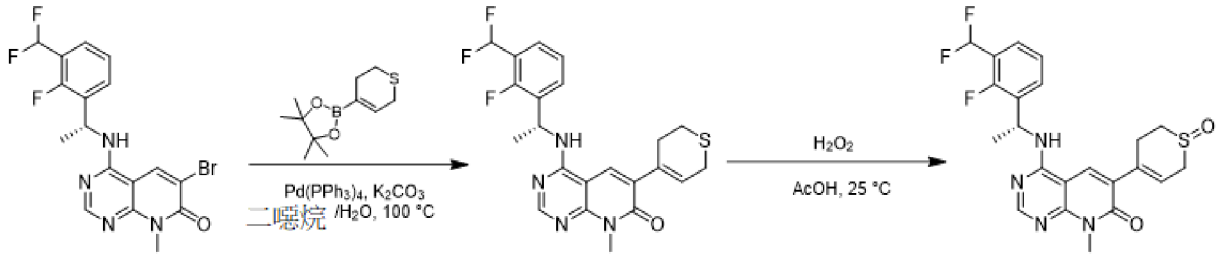
21-3		441.3
21-4		441.4
21-5		445.4
21-6		450.4

21-7		456.0
21-8		467.5
21-9		470.1
21-10		485.4

21-11		500.0
21-12		500.0
21-13		425.4
21-14		426.07

21-15		426.07

實例 22：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

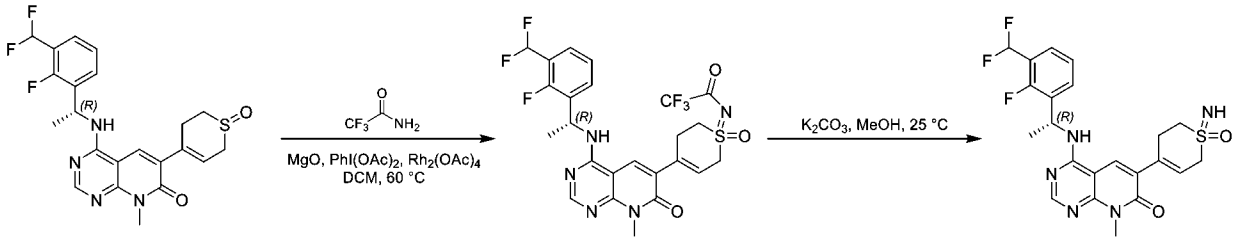
【0336】 用 N_2 對 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.52 g，3.55 mmol)、3,6-二氫-2h-噻喃-4-基硼酸嘲哪醇酯(2.07 g，9.15 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (627 mg，542 μmol)及 K_2CO_3 (1.52 g，10.9 mmol)於二噁烷(50 mL)及 H_2O (20 mL)中之混合物吹掃 5 分鐘。將混合物加熱至 100°C並且在 N_2 下攪拌 2 小時。用水淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.41 g，89%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{22}F_3N_4OS$ 計算值：447.2；實驗值：447.4。

步驟 2

【0337】 向(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.41 g，3.15 mmol)於乙酸(30 mL)中之

混合物中添加過氧化氫水溶液(30%，416 μL，4.05 mmol)。在 25°C下將混合物攪拌 30 分鐘。將反應混合物稀釋於 EtOAc (100 mL)中，用水(200 mL)淬滅且用 $NaHCO_3$ 中和。分離諸層且用 EtOAc 萃取水層。使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-氧負離子基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.43 g，99%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{22}F_3N_4O_2S$ 計算值：463.1；實驗值：463.4；^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.12 - 6.06 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (dd, *J* = 17.9, 4.7 Hz, 1H), 3.30 -3.21 (m, 1H), 3.16 -3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 23：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ^6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0338】 向氧化鎂(407 mg，10.1 mmol)、$PhI(OAc)_2$ (1.48 g，4.59 mmol)、三氟乙醯胺(516 mg，4.56 mmol)及 $Rh_2(OAc)_4$ (135 mg，305 μmol)之混合物中添加 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-氧負離子基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(711 mg，1.53 mmol)於 DCM (15 mL)中之溶液。將混合物加熱至 60°C並攪拌 90 分鐘。經由 Celite®過濾反應混合物並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 *N*-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲

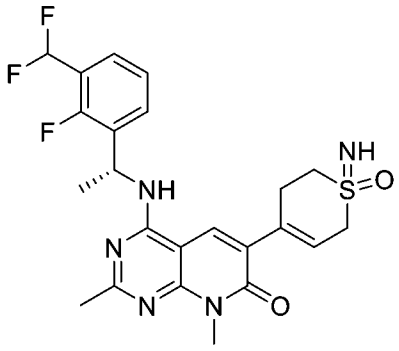
基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-氧負離子基-3,6-二氫-2H-1λ^6-噻嗪-1-亞基)-2,2,2-三氟乙醯胺(741 mg，72 %產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{24}H_{22}F_6N_5O_3S$ 計算值：574.1；實驗值：574.2。

步驟 2

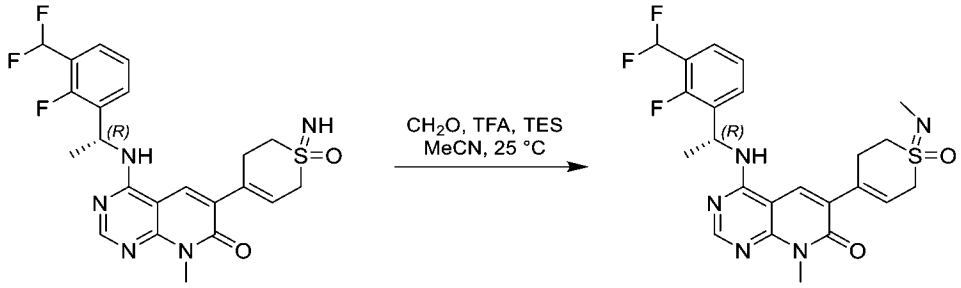
【0339】 向 *N*-(4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1-氧負離子基-3,6-二氫-2H-1λ^6-噻嗪-1-亞基)-2,2,2-三氟乙醯胺(213 mg，371 μmol)於 MeOH (6.0 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (102 mg，738 μmol)。在 25°C下將混合物攪拌 5 分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，用水淬滅，用 EtOAc 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ^6-噻嗪-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(26.7 mg，16%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$ 計算值：478.1；實驗值：478.1。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.07 - 6.03 (m, 1H), 5.78 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.01 -3.89 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 -3.35 (m, 2H), 3.21 -3.05 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0340】 以類似於實例 23 之方式合成表 7 中所示之以下實例 23-1。

表 7. 實例 23-1

實例編號	結構	質量實驗值
實例 23-1		492.3

實例 24：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ⁶-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成

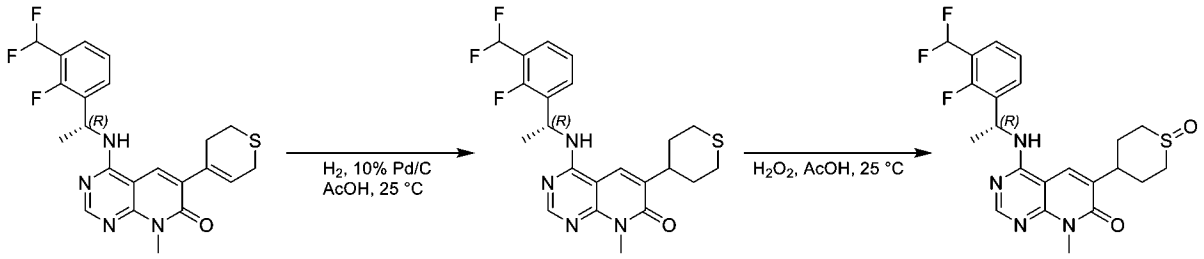


步驟 1

【0341】 向 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ⁶-噻嗪-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(85.6 mg，179 μmol)於 MeCN (4.0 mL)中之混合物中添加甲醛水溶液(37%，53.2 μL，712 μmol)及三氟乙酸(54.4 μL，710 μmol)。在 25°C下將溶液攪拌 30 分鐘。添加三乙基矽烷(114 μL，712 μmol)，並且在 25°C下將混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮混合物，使其分配在水與 DCM 之間，並且藉由添加 $NaHCO_3$ 進行中和。用 DCM 萃取水層，且使所合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1λ⁶-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(26.8 mg，30%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H]

$C_{23}H_{25}F_3N_5O_2S$ 計算值：492.2；實驗值：492.4。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.08 - 6.01 (m, 1H), 5.78 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.94 -3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 -3.41 (m, 2H), 3.16 -3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例 25：(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-氧負離子基四氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

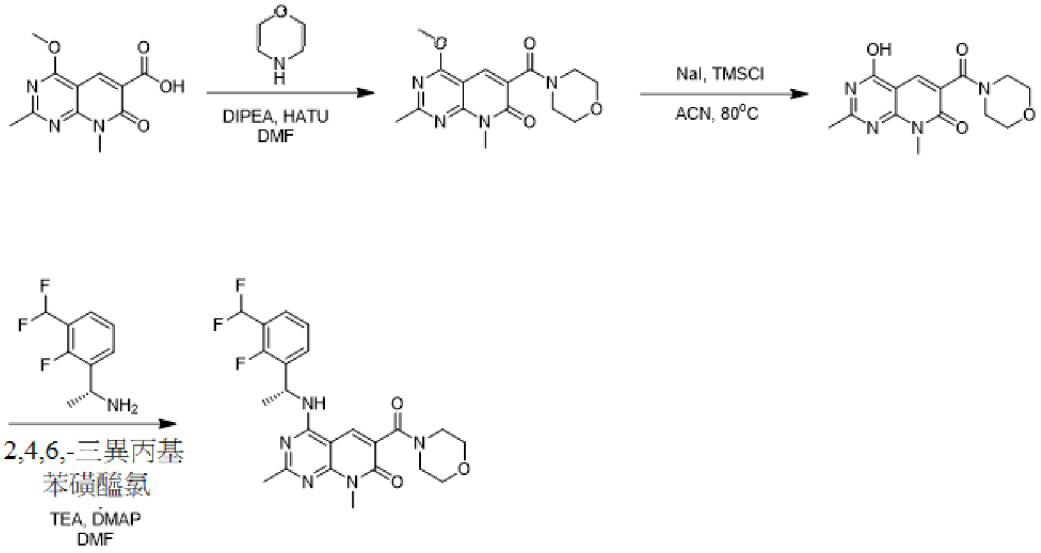
【0342】 在 N_2 下向(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(450 mg；1.00 mmol)於 AcOH (5.0 mL)中之溶液中添加 10 wt% Pd/C (462 mg，0.434 mmol)。將混合物置於氫氣球(1 大氣壓)下，並且在 25°C下攪拌 2 小時。經由 Celite®過濾混合物並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(四氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(247 mg，55%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{24}F_3N_4OS$ 計算值：449.2；實驗值：449.2。

步驟 2

【0343】 向(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(四氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(106 mg，236 μmol)於 AcOH (3.0 mL)中之溶液中添加過氧化氫水溶液(30%, 48.0 μL，467 μmol)。在 25°C下將混合物攪拌 30 分鐘。用 EtOAc 及水稀釋反應物，隨後用 $NaHCO_3$ 處理至 pH=7。分離諸相

且用 EtOAc 進一步萃取水溶液。濃縮所合併之有機萃取物且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-氧負離子基四氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(31.3 mg，29%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$ 計算值：465.2；實驗值：465.3。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.31-8.20 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13-6.91 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 3H), 3.61-3.14 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 3H)。

實例 26：4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0344】 向嗎啉(169 µl, 1.93 mmol)及 4-甲氧基-2,8-二甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(400 mg，1.61 mmol)於 DMF (8 mL)中之溶液中添加 DIPEA (839 µL，4.82 mmol)。攪拌 5 分鐘之後添加 HATU (749 mg，2.09 mmol)，並且在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。用 EtOAc 稀釋混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，濾出固體，且分離諸層。用鹽水洗滌有機層，用 Na_2SO_4 乾燥，過

濾並且在減壓下移除溶劑。將殘餘物與過濾之固體合併，並且用水濕磨，得到4-甲氧基-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(356 mg，71%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{15}H_{19}N_4O_4$計算值：319.1；實驗值 319.0。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.30 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (d, J = 1.4 Hz, 7H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 1.85 (s, 3H)。

步驟 2

【0345】 將碘化鈉(1.02 g，6.8 mmol)添加至 4-甲氧基-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(360 mg，1.13 mmol)於 MeCN (14.4 mL)中之懸浮液中。添加氯三甲基矽烷(861 μL，6.79 mmol)，且在密封管中在 80°C下將混合物加熱 2 小時，隨後冷卻至室溫。在減壓下移除溶劑。使殘餘物懸浮於水中並添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，直至深色褪去。用 EtOAc 萃取溶液，且在減壓下移除溶劑，得到 4-羥基-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(322 mg，94%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (s, 1H), 3.64 -3.48 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.26 -3.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

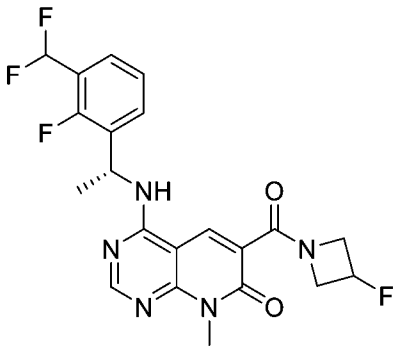
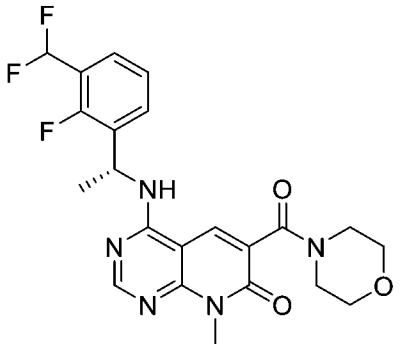
步驟 3

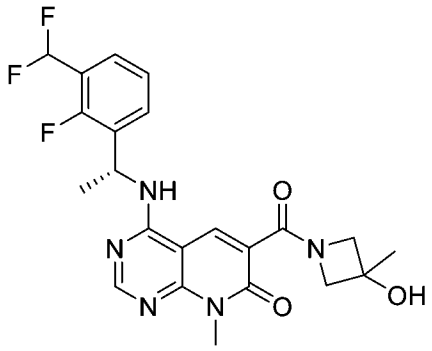
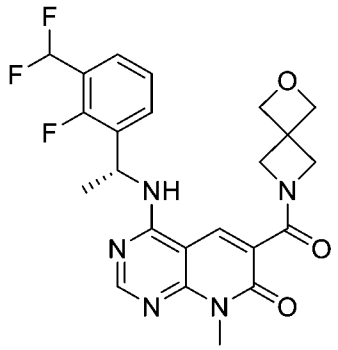
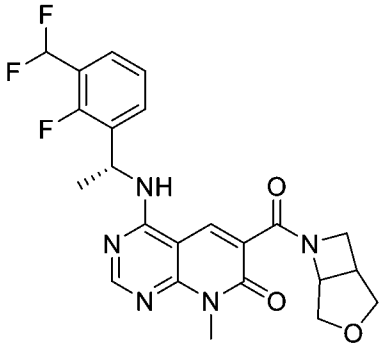
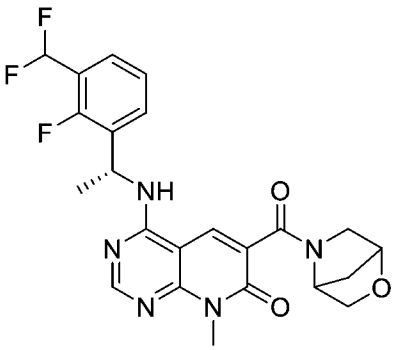
【0346】 將 TEA (900 μL，4.73 mmol)添加至 4-羥基-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320 mg，1.05 mmol)於 DMF (11.2 mL)中之懸浮液中。添加 2,4,6,-三異丙基苯磺醯氯(637 mg，2.1 mmol)及 DMAP (13 mg，0.11 mmol)，並且將反應混合物攪拌 1 小時。隨後添加(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(320 mg，1.42 mmol)並且在室溫下將反應物攪拌隔夜。用乙醚稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-2,8-二甲基-6-(嗎啉-4-羰基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100mg,

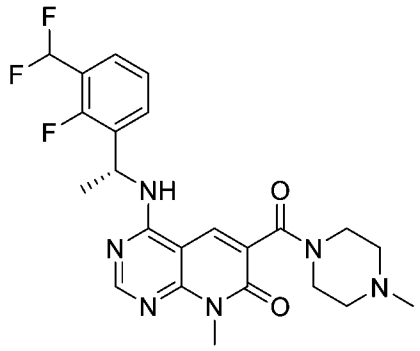
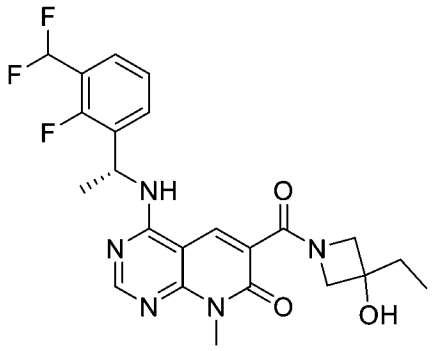
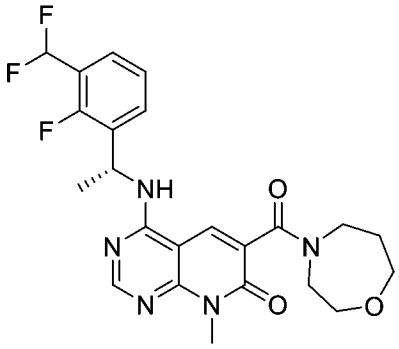
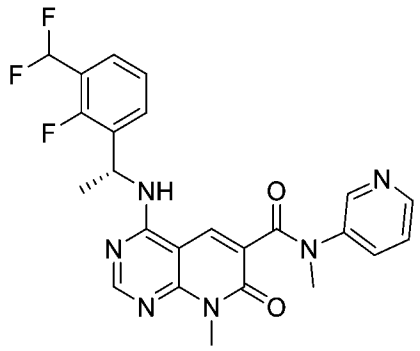
20%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$ 計算值：476.2；實驗值 476.0。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.80 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.71 -3.66 (m, 2H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

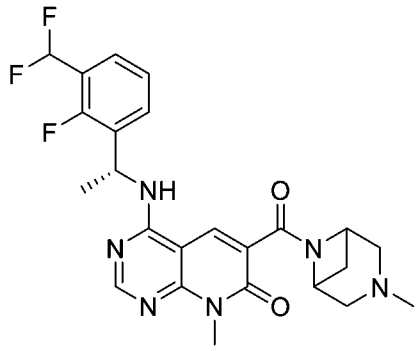
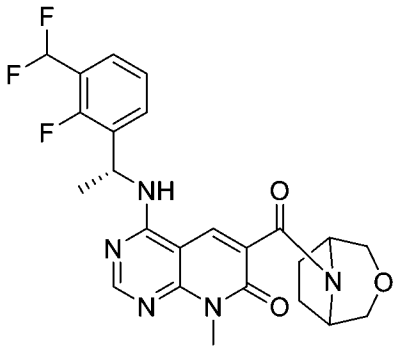
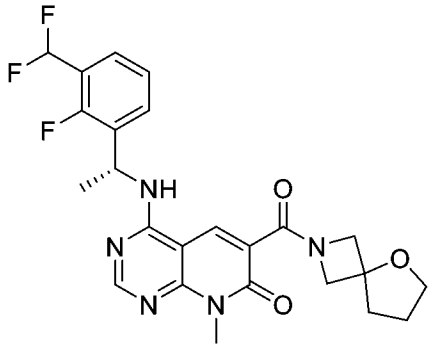
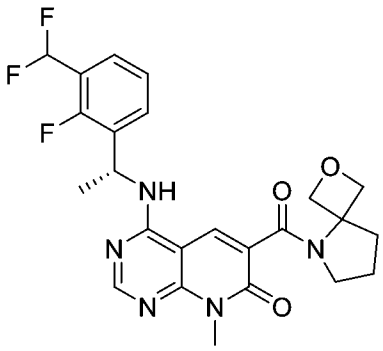
【0347】 以類似於實例 26 之方式合成表 8 中所示之以下實例 26-1 至實例 26-52。

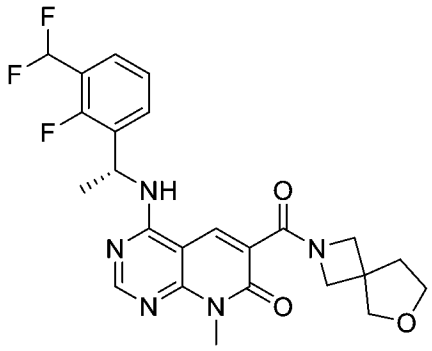
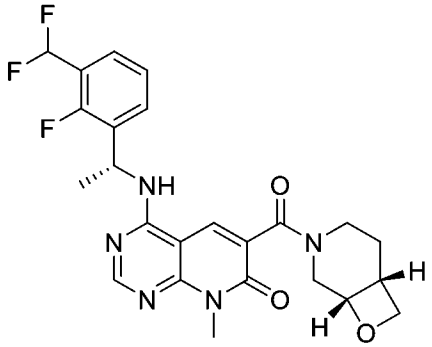
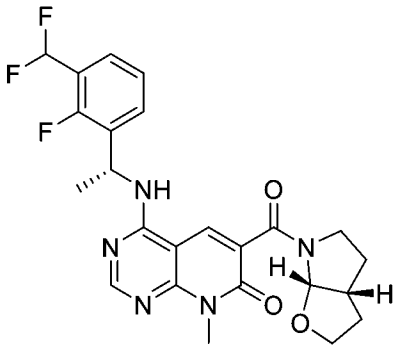
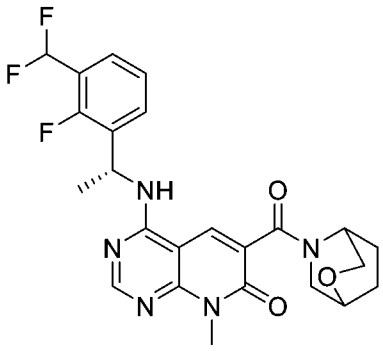
表 8. 實例 26-1 至實例 26-52

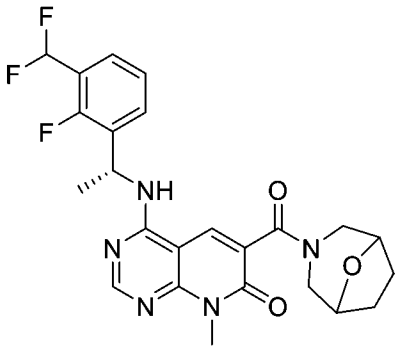
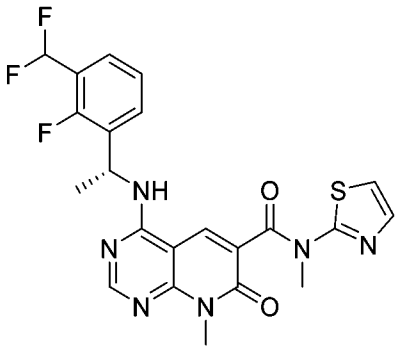
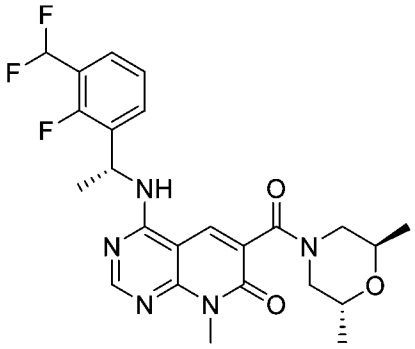
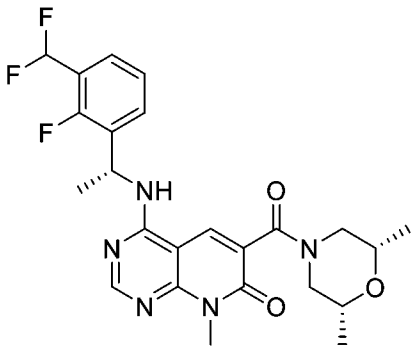
實例編號	結構	質量實驗值
26-1		450.6
26-2		462.4

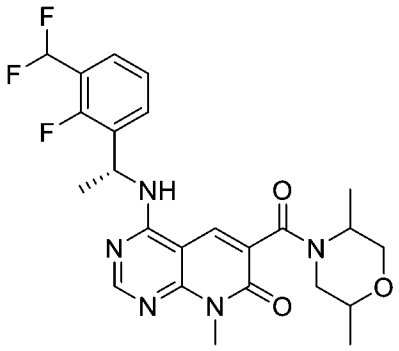
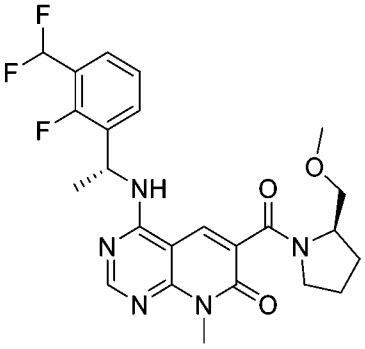
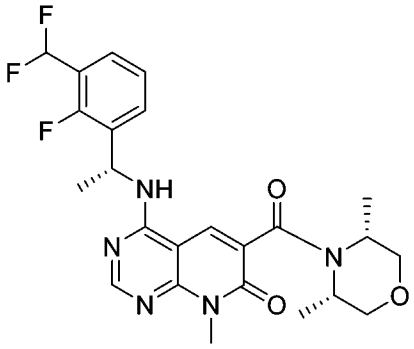
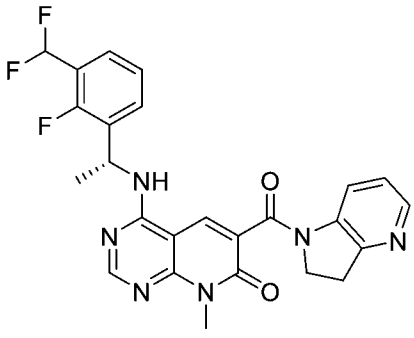
26-3		462.5
26-4		474.0
26-5		474.4
26-6		474.4

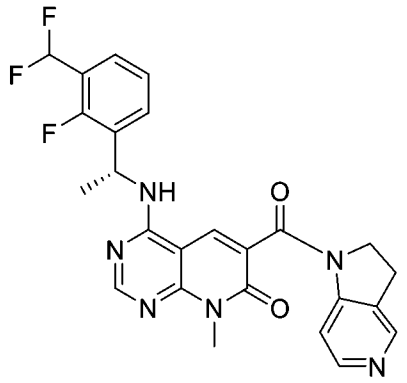
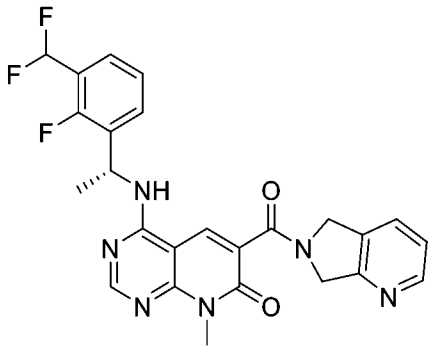
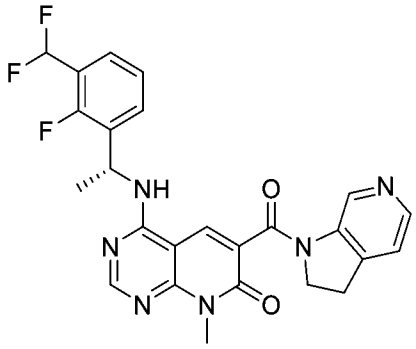
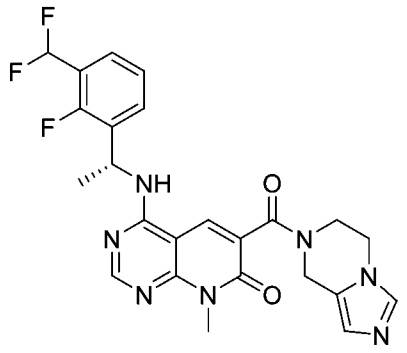
26-7		475.0
26-8		476.5
26-9		476.6
26-10		483.6

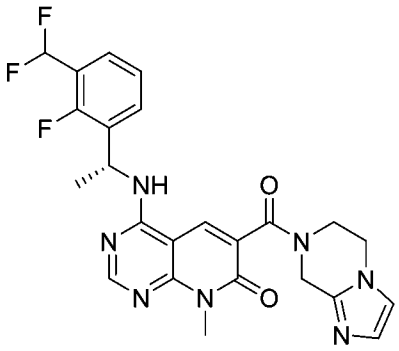
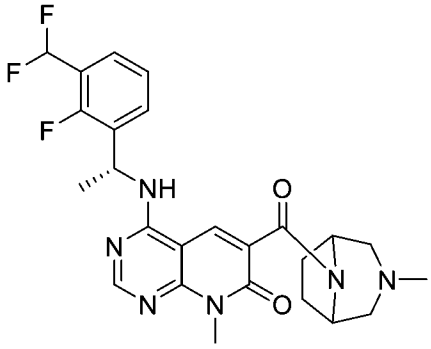
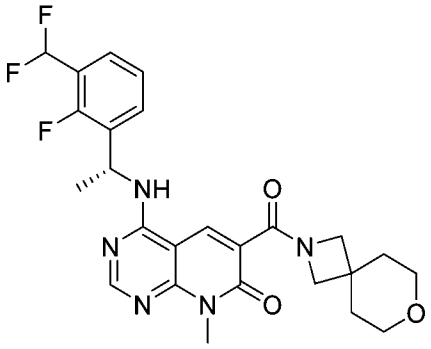
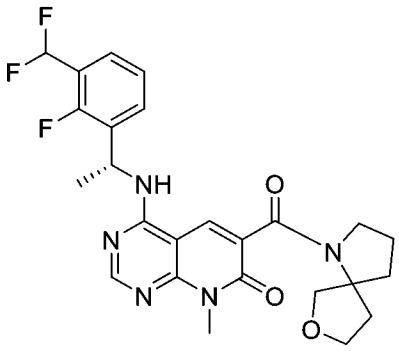
26-11		487.2
26-12		488.4
26-13		488.5
26-14		488.5

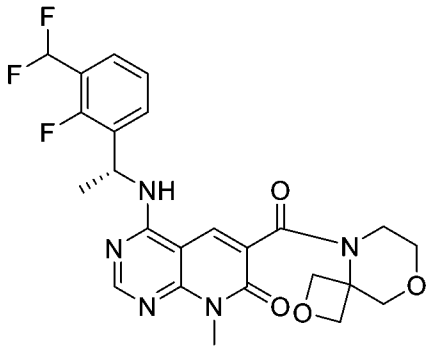
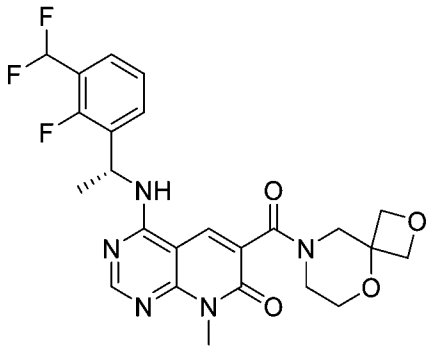
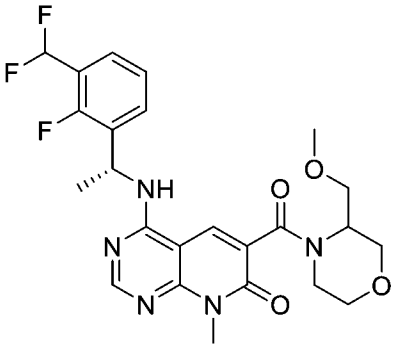
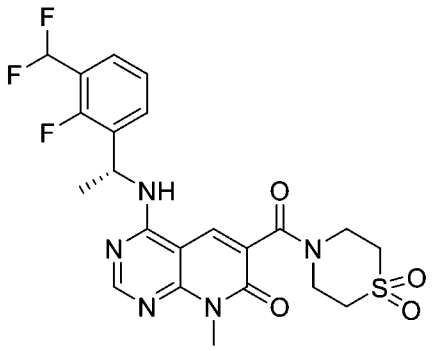
26-15		488.5
26-16		488.5
26-17		488.5
26-18		488.5

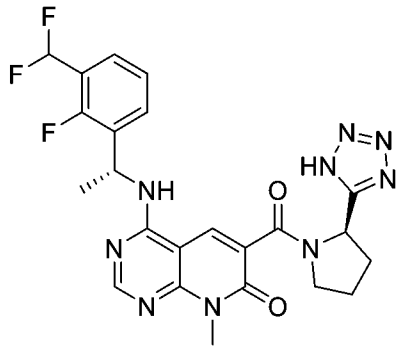
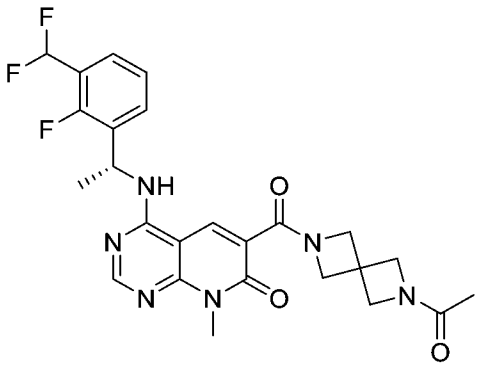
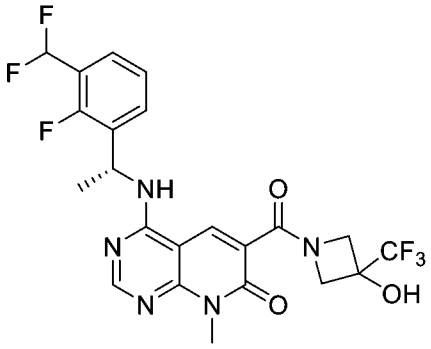
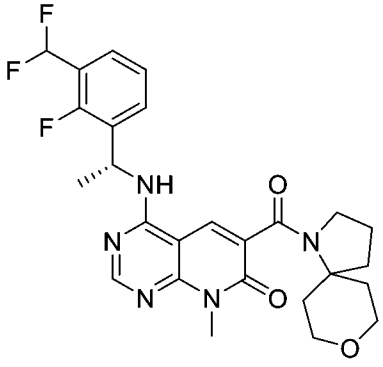
26-19		488.6
26-20		489.3
26-21		489.8
26-22		490.4

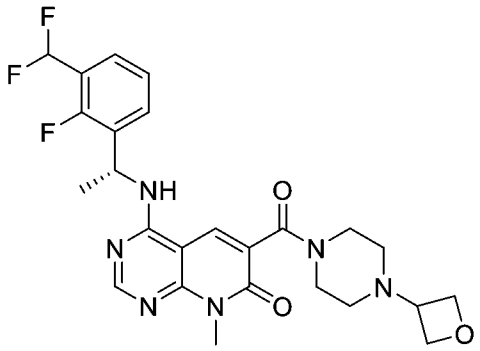
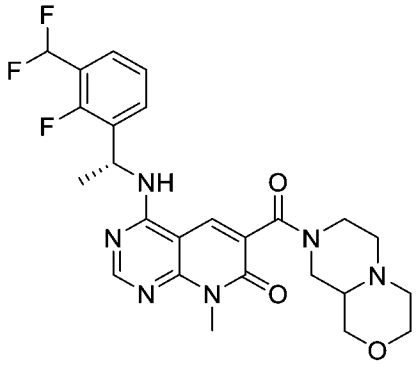
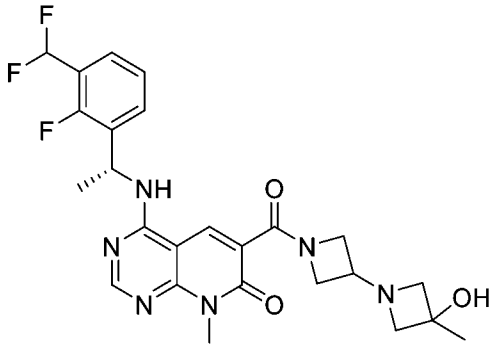
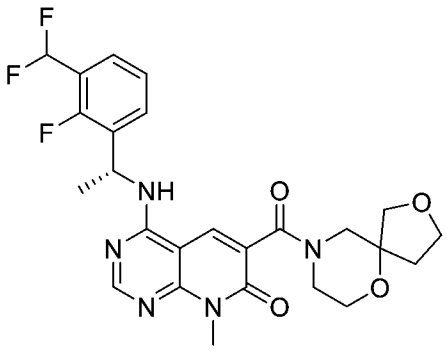
26-23		490.5
26-24		490.5
26-25		490.5
26-26		495.2

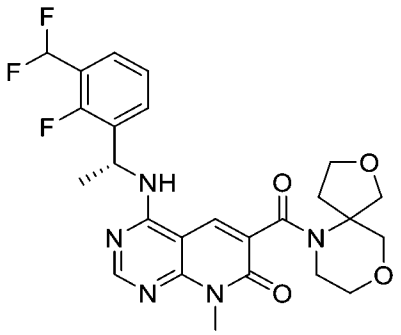
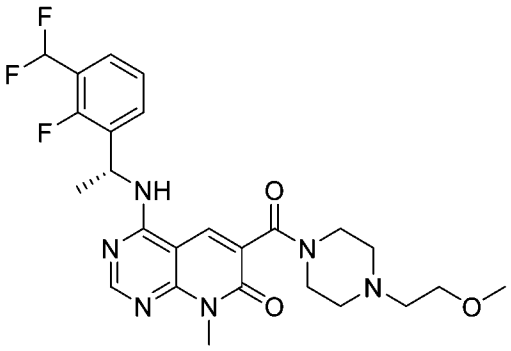
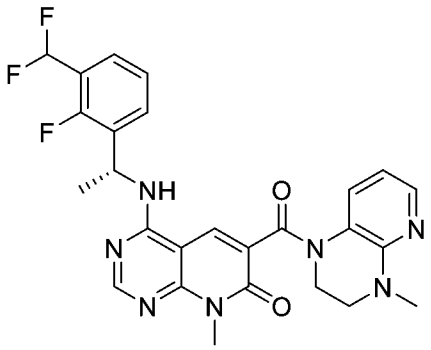
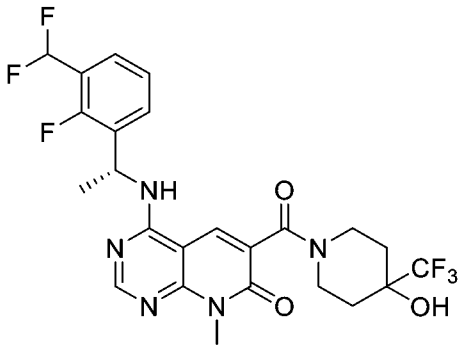
26-27		495.4
26-28		495.5
26-29		495.6
26-30		498.3

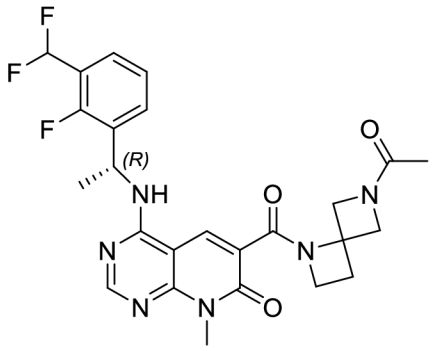
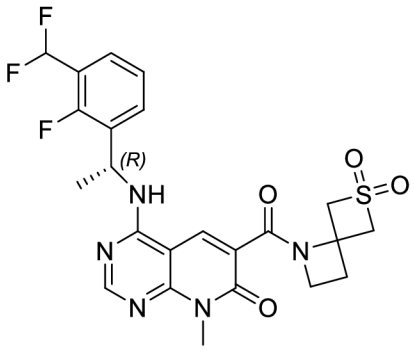
26-31		498.5
26-32		501.5
26-33		502.5
26-34		502.5

26-35		504.5
26-36		504.5
26-37		506.5
26-38		510.5

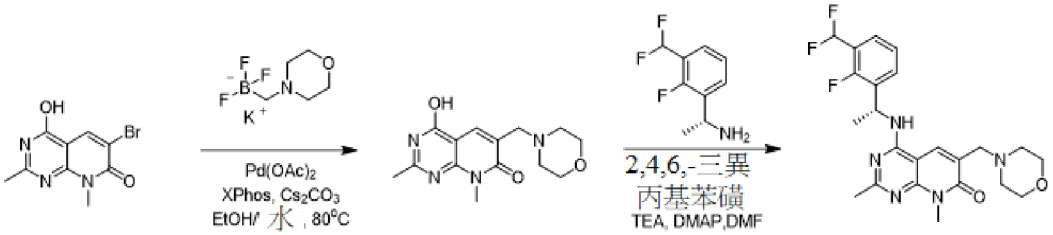
26-39		514.5
26-40		515.4
26-41		516.4
26-42		516.5

26-43		517.0
26-44		517.5
26-45		517.5
26-46		518.4

26-47		518.5
26-48		519.5
26-49		524.2
26-50		544.4

26-51		515.3
26-52		522.14

實例 27：4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-2,8-二甲基-6-[(嗎啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

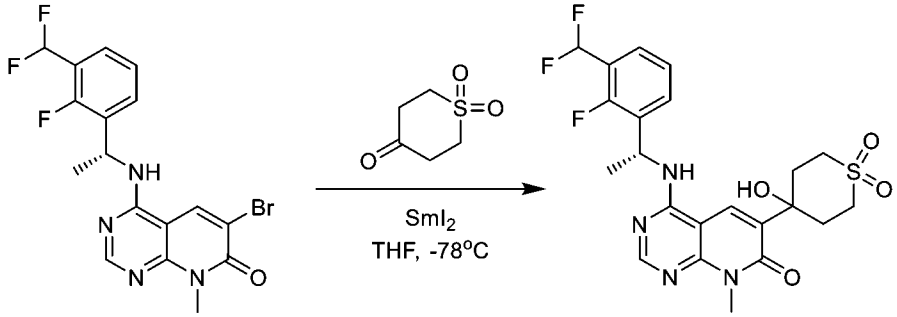
【0348】 對 6-溴-4-羥基-2,8-二甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(500 mg，1.851 mmol)於乙醇水溶液(乙醇/水，9:1，20 mL)中之溶液進行脫氣，並添加(嗎啉-4-基)甲基三氟硼酸鉀(498 mg，2.41 mmol)、乙酸鈀(II) (12 mg，0.056 mmol)、XPhos (44 mg，0.093 mmol)及碳酸銫(1.51 g，4.63 mmol)。在 80°C下，在惰性氛圍下將混合物攪拌 18 小時。經由 Celite®墊過濾混合物，在減壓下移除溶劑，且藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-羥基-2,8-二甲基-6-[(嗎啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(196 mg，37%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{19}N_4O_3$

計算值：291.1；實驗值 291.1。

步驟 2

【0349】　向 4-羥基-2,8-二甲基-6-[(嗎啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(300 mg，1.11 mmol)於 DMF (9.0 mL)中之溶液中添加 2,4,6-三異丙基苯磺醯氯(673 mg，2.2 mmol)、TEA (952 μL，5.00 mmol)及 4-二甲基胺基吡啶(53.2 mg，0.44 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。添加(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(330 mg，1.50 mmol)，並且在室溫下將混合物攪拌 18 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-2,8-二甲基-6-[(嗎啉-4-基)甲基]-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(50 mg，10%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{27}F_3N_5O_2$計算值：462.1；實驗值 462.0。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.55 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例 28：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮之合成



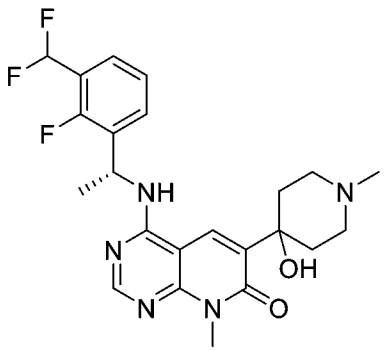
步驟 1

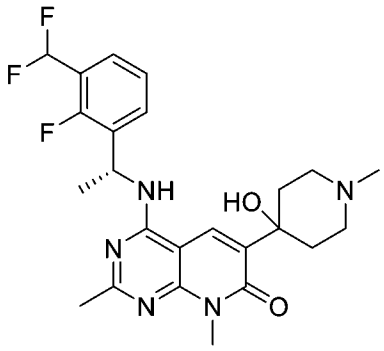
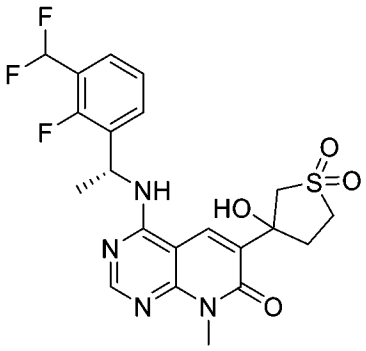
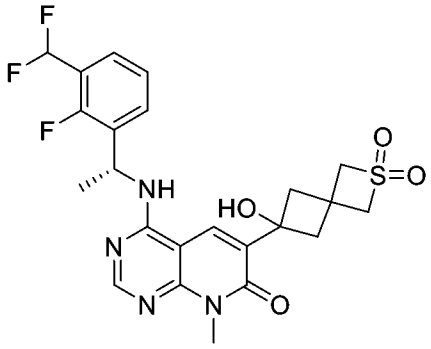
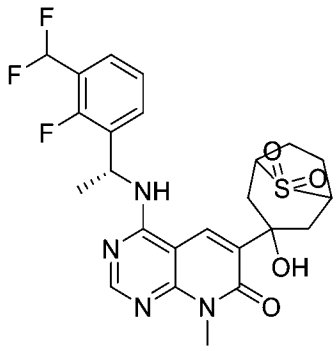
【0350】　在-78°C下向 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150 mg，0.35 mmol)及四氫噻喃-4-酮 1,1-二

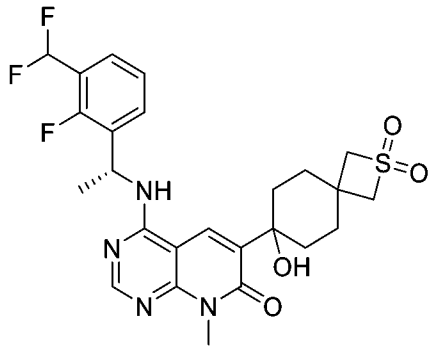
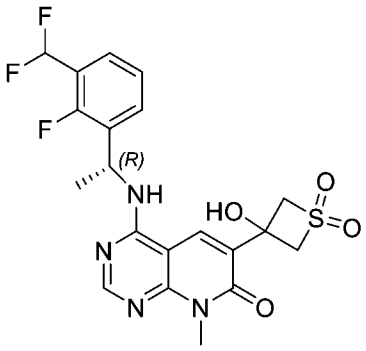
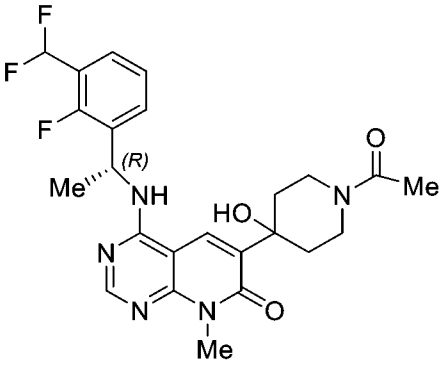
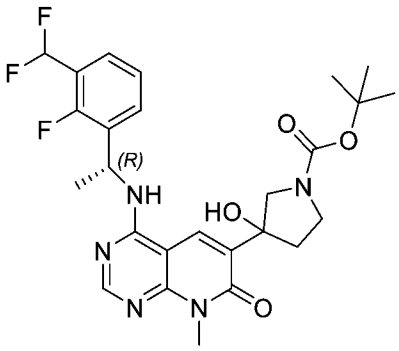
氧化物(104 mg，0.7 mmol)於 THF (4.5 mL)中之溶液中添加 0.1 M SmI_2 之 THF 溶液(24.6 mL，2.46 mmol)。在-78℃下攪拌 4 小時之後，再添加 0.1 M SmI_2 之 THF 溶液(1.4 mL，0.14 mmol)並且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物並且用 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮(80 mg，46%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$ 計算值：497.1；實驗值 497.0。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 1.92 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0351】　以類似於實例 28 之方式合成表 9 中所示之以下實例 28-1 至實例 28-9。

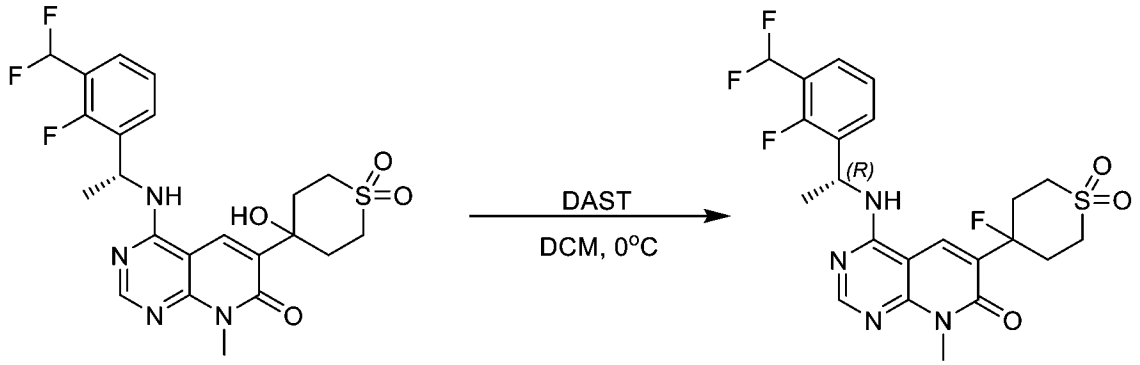
表 9. 實例 28-1 至實例 28-9

實例編號	結構	質量實驗值
28-1		462.2

28-2		476.2
28-3		483.1
28-4		507.04
28-5		523.3

28-6		537.0
28-7		469.3
28-8		490.1
28-9		534.1

實例 29：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-6-基)-4-氟-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮之合成

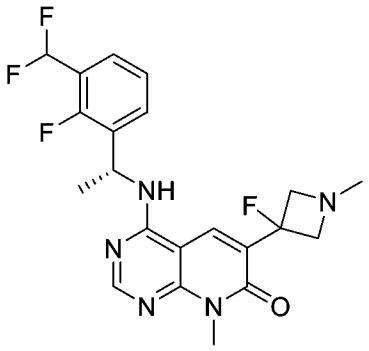
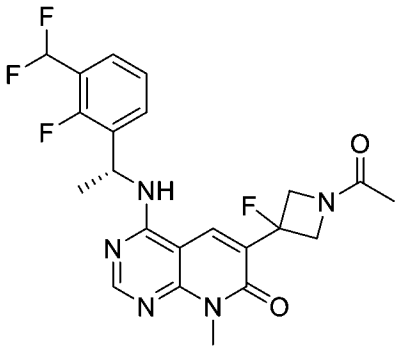
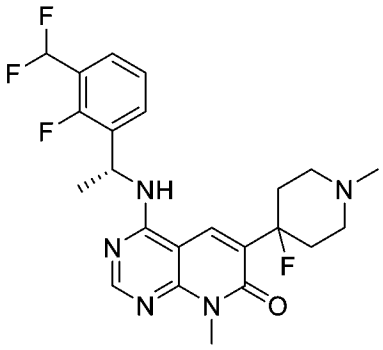
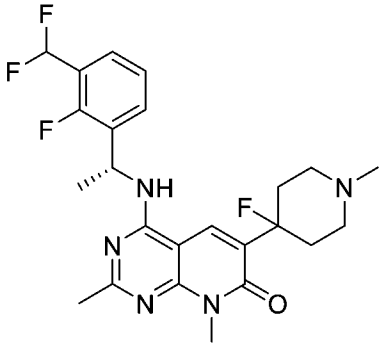


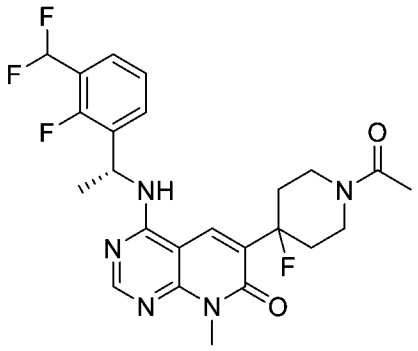
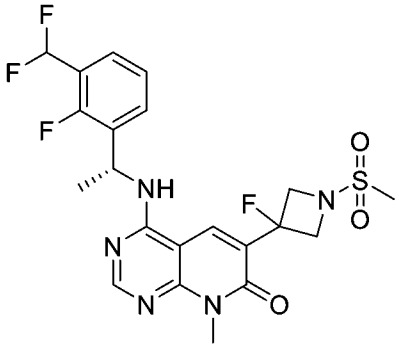
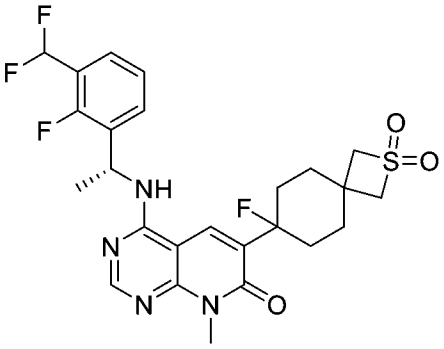
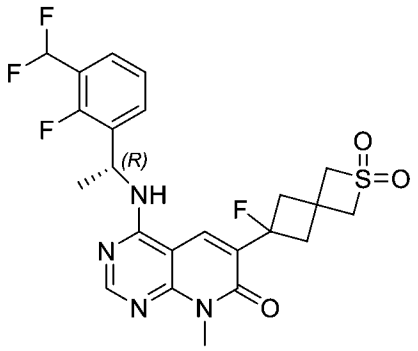
步驟 1

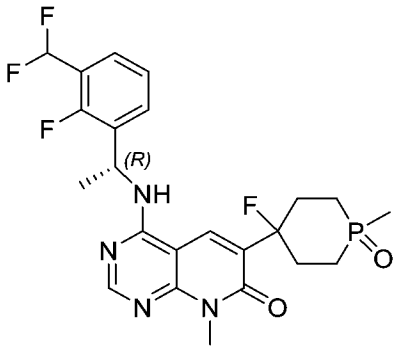
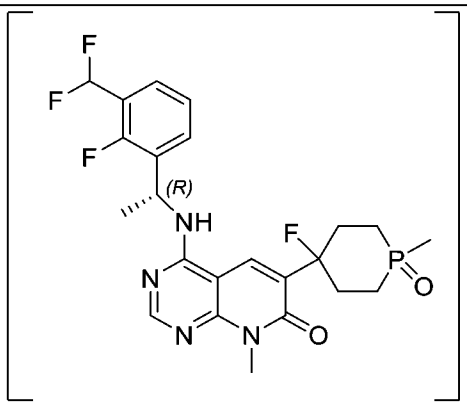
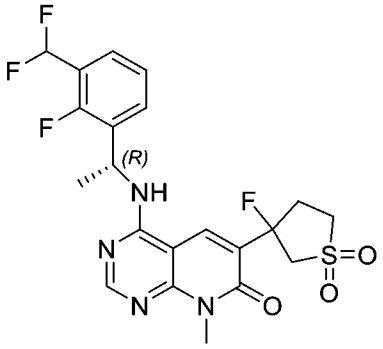
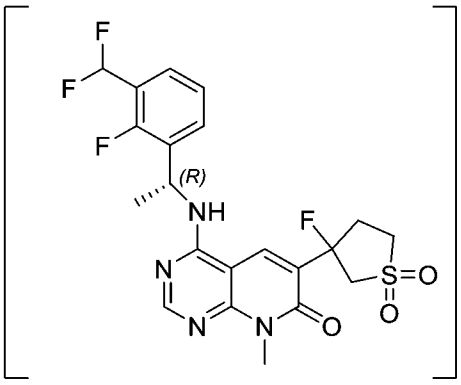
【0352】 在 0°C下，在 N_2 下向 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮(150 mg，0.3 mmol)於 DCM (4.5 mL)中之溶液中添加 DAST (60 μL，0.45 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，且用 DCM 萃取混合物。用 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-6-基)-4-氟-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮(76 mg，50%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{23}F_4N_4O_3S$ 計算值：499.1；實驗值 499.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.75 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 -3.36 (m, 3H), 3.27 -3.07 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

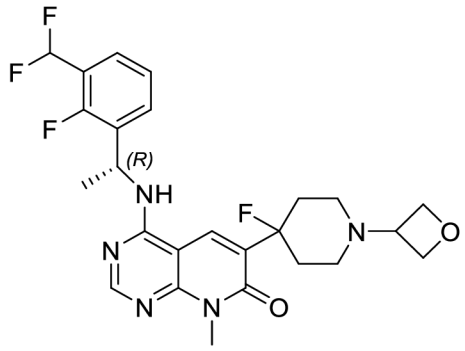
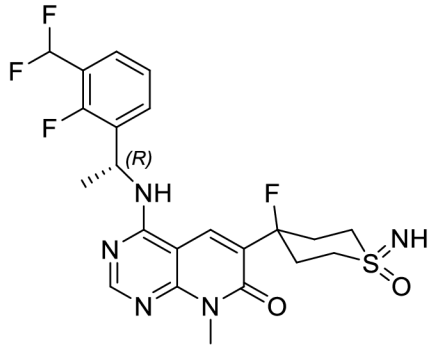
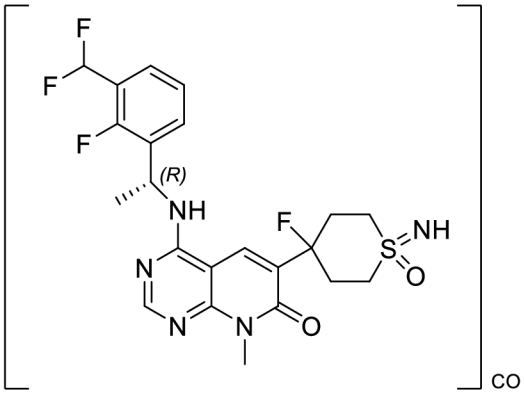
【0353】 以類似於實例 29 之方式合成表 10 中所示之以下實例 29-1 至實例 29-15。

表 10. 實例 29-1 至實例 29-15

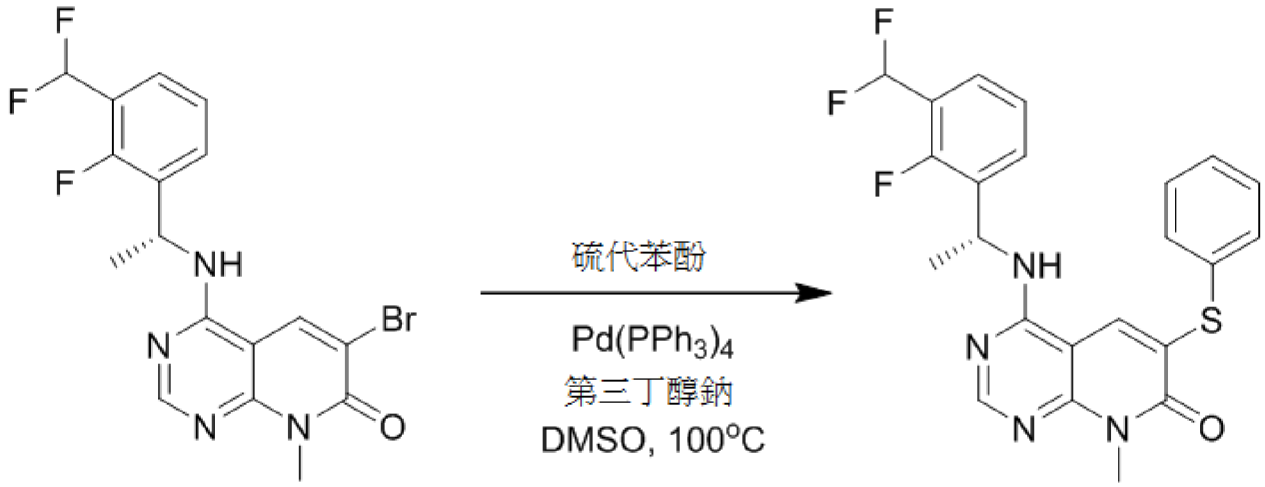
實例編號	結構	質量實驗值
29-1		436.1
29-2		464.1
29-3		464.2
29-4		478.2

29-5		492.4
29-6		500.4
29-7		539.11
29-8		511.08

29-9		497.2
29-10		497.4
29-11		485.1
29-12		485.2

29-13		506.14
29-14		498.1
29-15		498.5

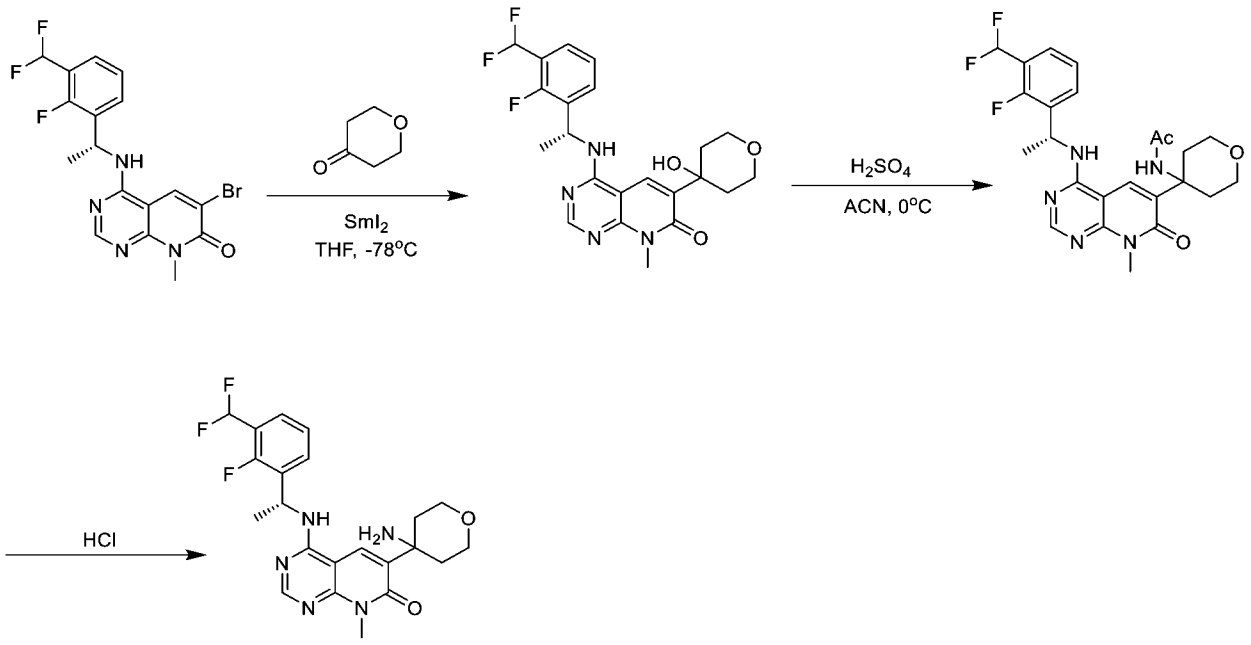
實例 30：4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-6-(苯基硫基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0354】 將 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200 mg，0.47 mmol)於 DMSO (1.2 mL)中之溶液用氬氣吹掃 15 分鐘。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg，0.037 mmol)並且在 100°C下將反應物攪拌 1 小時。隨後逐滴添加硫代苯酚(48 μL，0.47 mmol)及第三丁醇鈉(90 mg，0.94 mmol)於 DMSO (5.0 mL)中之溶液。在 100°C下，在 N_2 下將反應混合物攪拌隔夜。經由 Celite®墊過濾混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋，用 EtOAc 萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-6-(苯基硫基)-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(64 mg，30%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{20}F_3N_4OS$ 計算值：457.1；實驗值 457.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.17 (m, 6H), 7.24 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.62 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 31：6-(4-胺基氧雜環己-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0355】 將 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(330 mg，0.77 mmol)及四氫-4H-哌喃-4-酮(140 µL，1.54 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液冷卻至-78°C，隨後添加 0.1 M SmI_2/THF (54 mL，5.41 mmol)。在-78°C下將反應混合物攪拌一小時，隨後升溫至室溫並且用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，用 EtOAc 萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗產物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基氧雜環己-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(254 mg，73%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_3$ 計算值：449.2；實驗值 449.3。^{1}H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.07 (tt, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.20 -1.95 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 2

【0356】 在 0°C下將濃硫酸(1.5 mL，27.4 mmol)逐滴添加至 4-{[(1*R*)-1-[3-(二

氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基氧雜環己-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(225 mg，0.5 mmol)於 MeCN (4.3 mL)中之懸浮液中。在室溫下將溶液攪拌隔夜，隨後傾至冰上，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至 8。用 DCM 萃取溶液，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑，得到 N-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧雜環己-4-基]乙醯胺(220 mg，98%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ 計算值：490.2；實驗值 490.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.79 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.72 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.02 -1.83 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

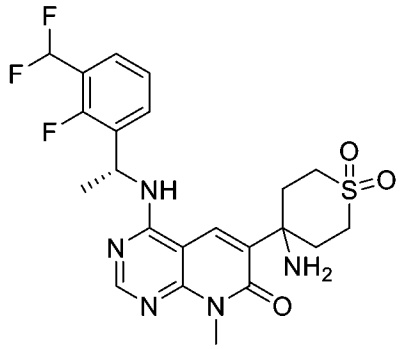
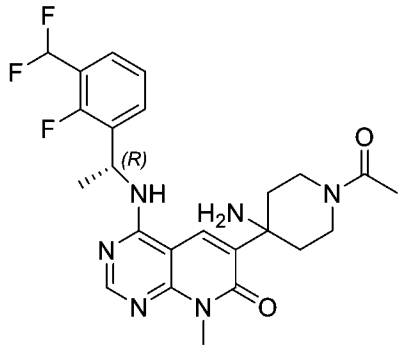
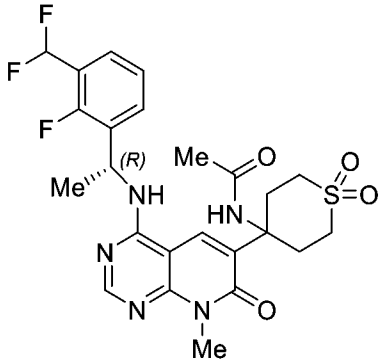
步驟 3

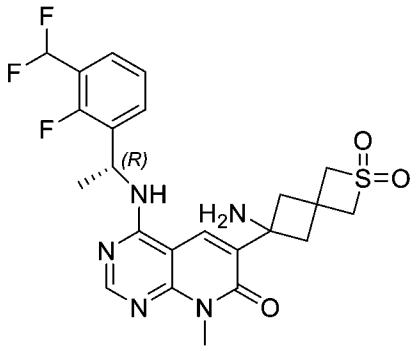
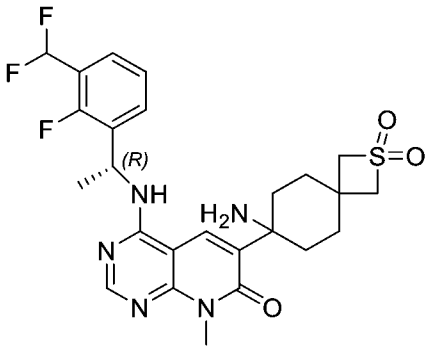
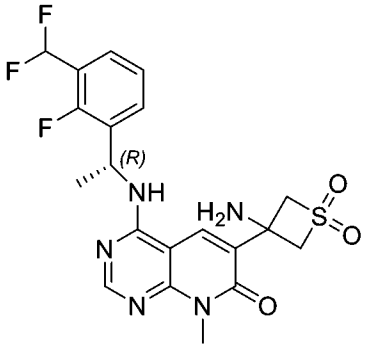
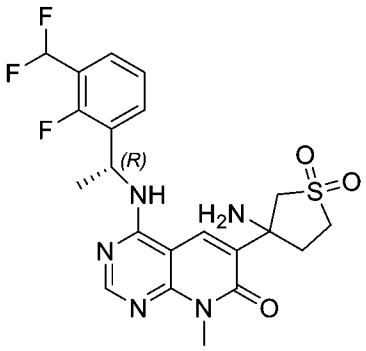
【0357】 在 100°C下將 N-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)氧雜環己-4-基]乙醯胺(220 mg，0.45mmol)於 3.0 M HCl 水溶液(3.7 mL，11.24 mmol)中之溶液加熱隔夜。將溶液傾至冰上且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。用 DCM 萃取水層，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 6-(4-胺基氧雜環己-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮(38 mg，18%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$ 計算值：448.2；實驗值 448.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.69 (m, 1H)), 3.95 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.71 -3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.13 -1.96 (m, 4H), 1.87

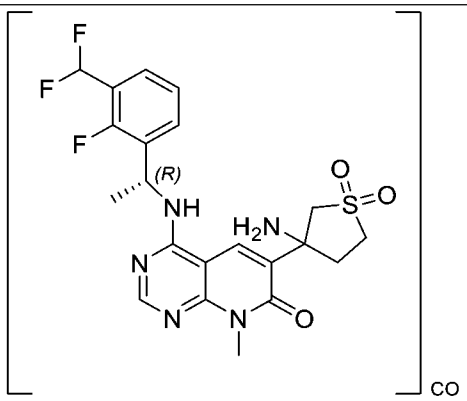
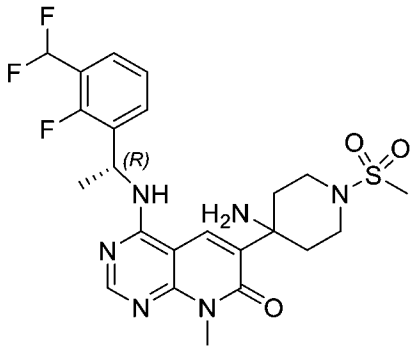
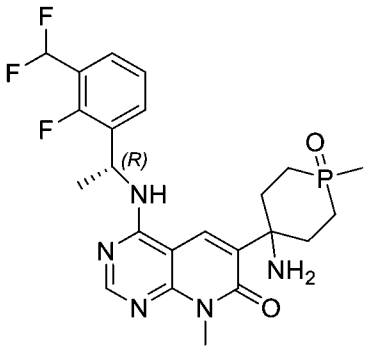
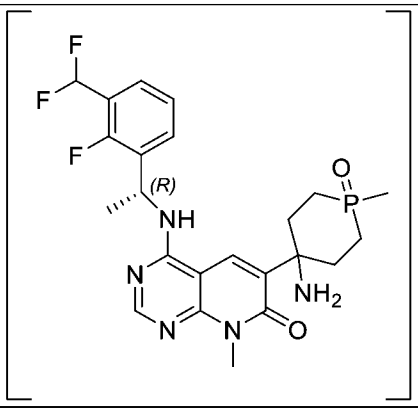
-1.73 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0358】 以類似於實例 31 之方式合成表 11 中所示之以下實例 31-1 至實例 31-11。

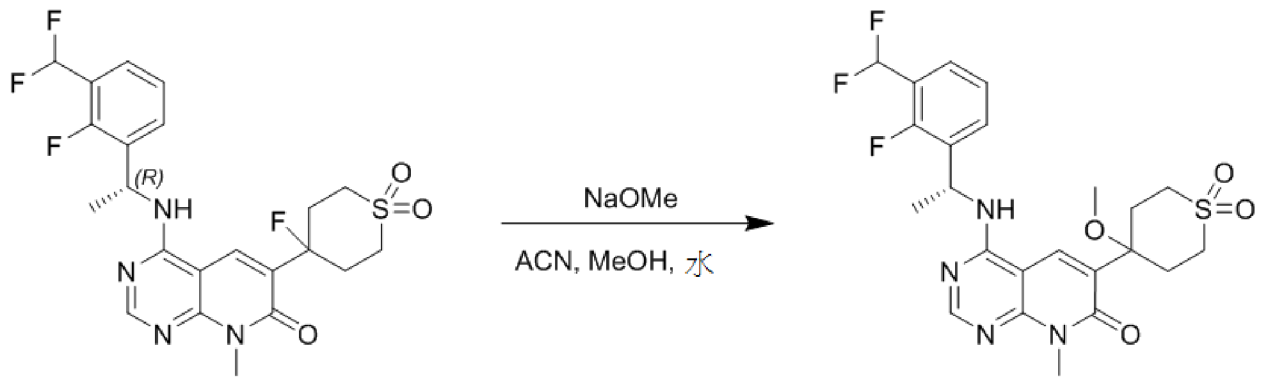
表 11. 實例 31-1 至實例 31-11

實例編號	結構	質量實驗值
31-1		496.10
31-2		589.3
31-3		538.18

31-4		508.14
31-5		536.2
31-6		468.2
31-7		481.8

31-8		525.2
31-9		494.4
31-10		494.4
31-11		494.4

實例 32：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟-甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮之合成

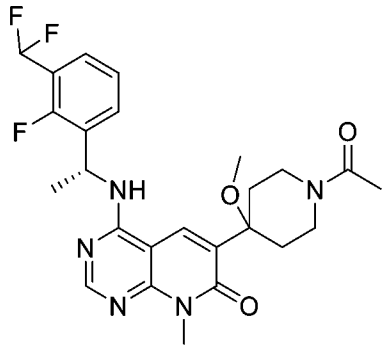
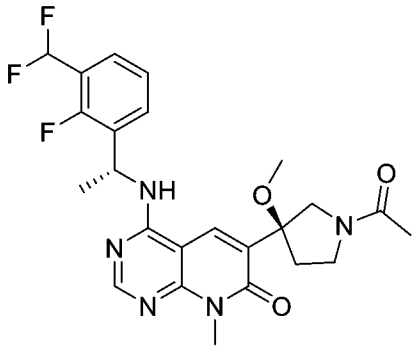
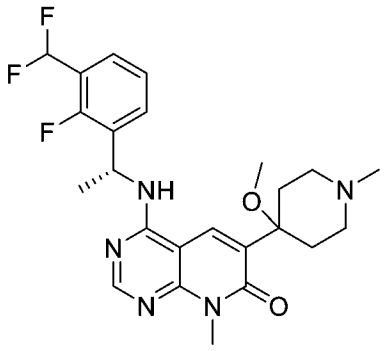
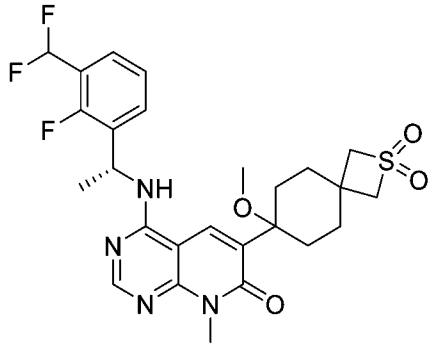


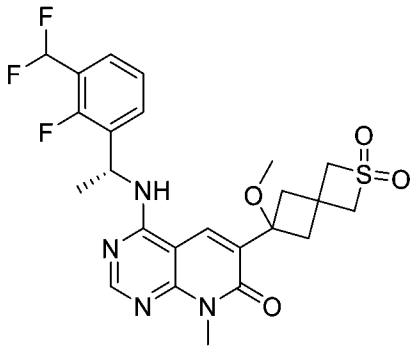
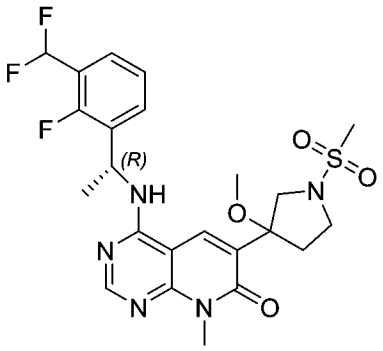
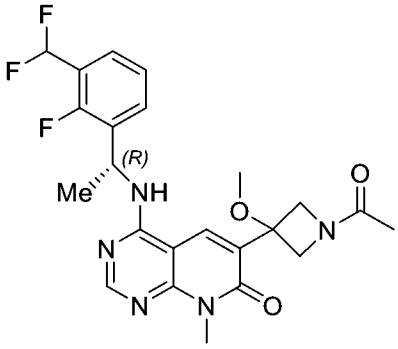
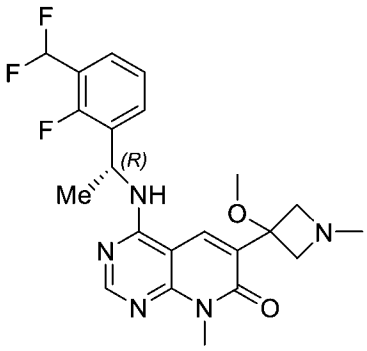
步驟 1

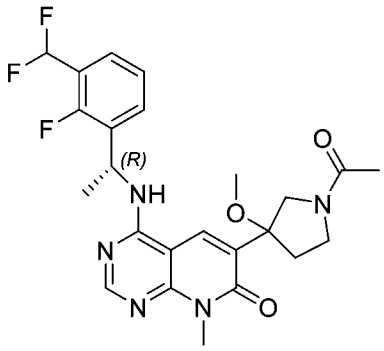
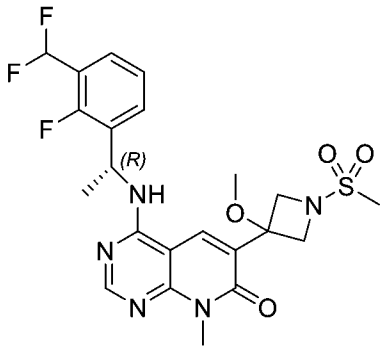
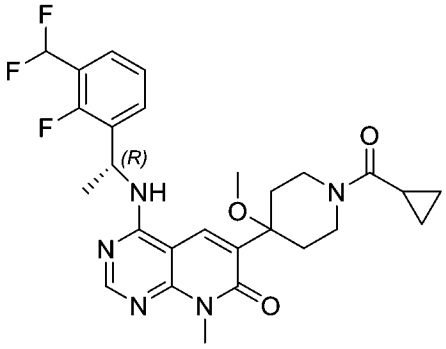
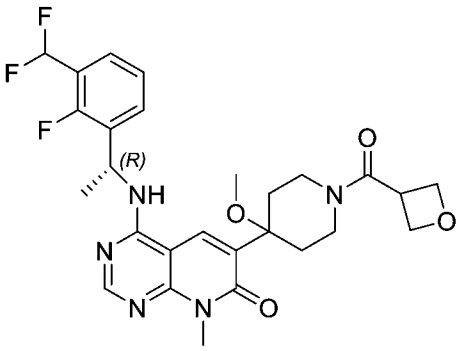
【0359】 向 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮(190 mg，0.38 mmol)於 ACN (4.75 mL)、MeOH (2.85 mL)及水(0.95 mL)之混合物中之溶液中添加甲醇鈉(186 mg，3.43 mmol)。將反應物攪拌隔夜。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應混合物，用 EtOAc 萃取，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟-甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮(138 mg，71%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{26}F_3N_4O_4S$ 計算值：511.2；實驗值 511.0。1H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 -3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.07 - 2.77 (m, 4H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

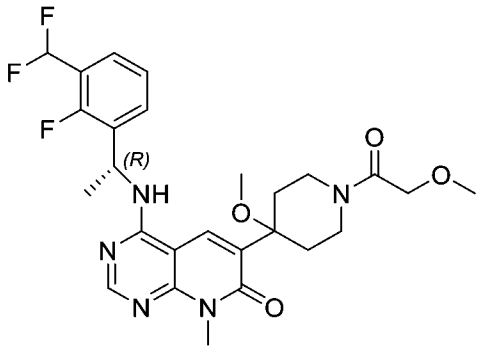
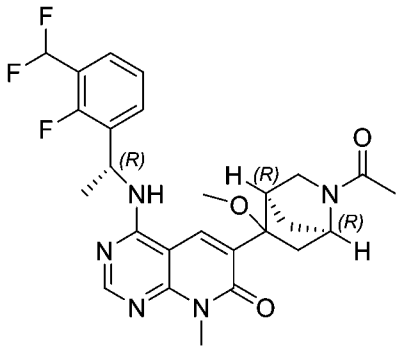
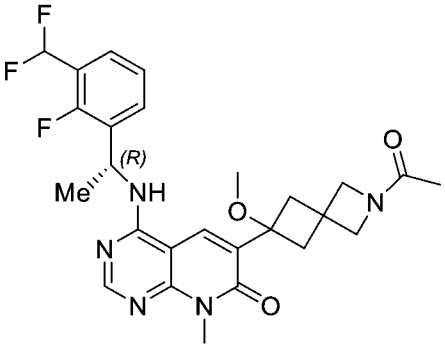
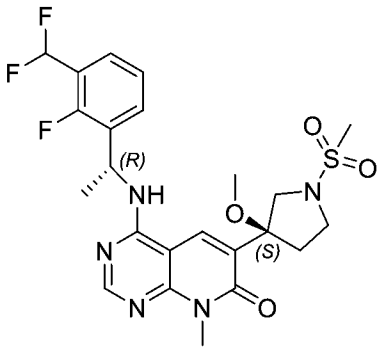
【0360】 以類似於實例 32 之方式合成表 12 中所示之以下實例 32-1 至實例 32-115。

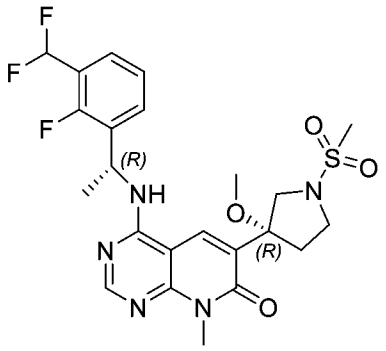
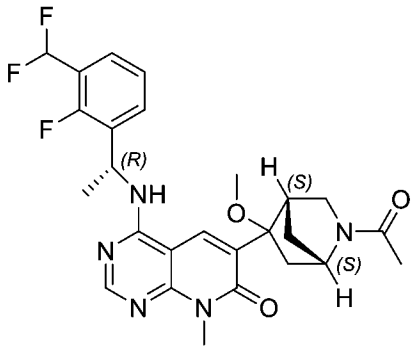
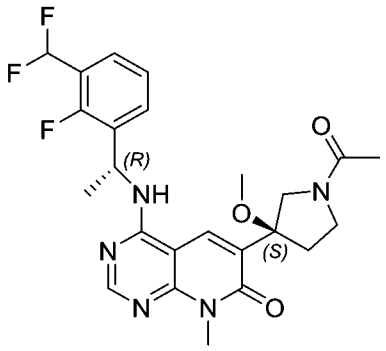
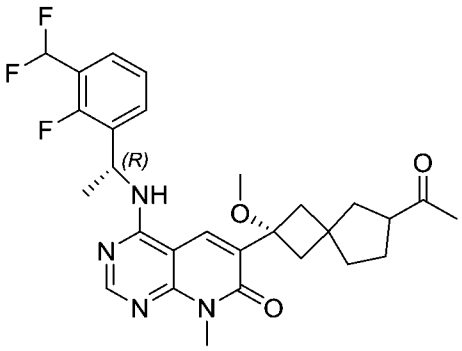
表 12. 實例 32-1 至實例 32-115

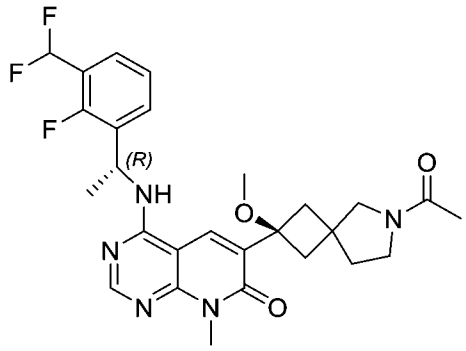
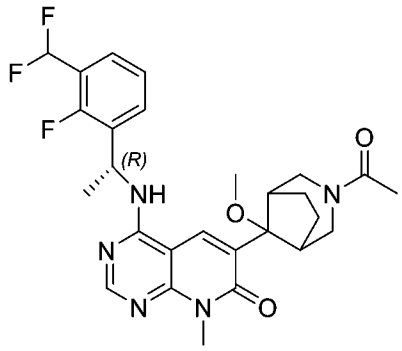
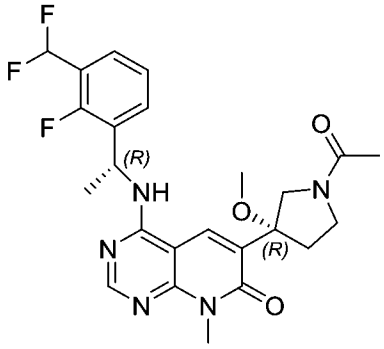
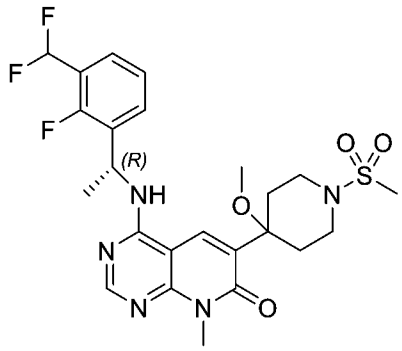
實例編號	結構	質量實驗值
32-1		504.2
32-2		490.1
32-3		476.2
32-4		551.2

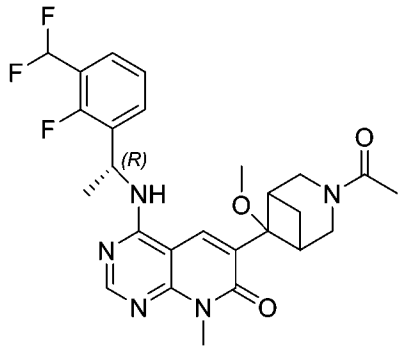
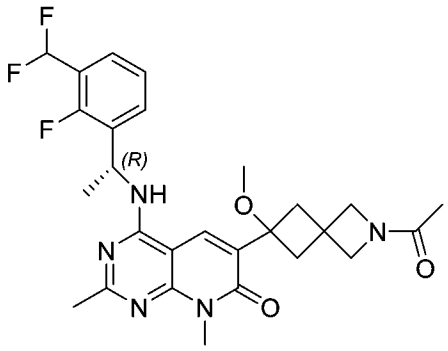
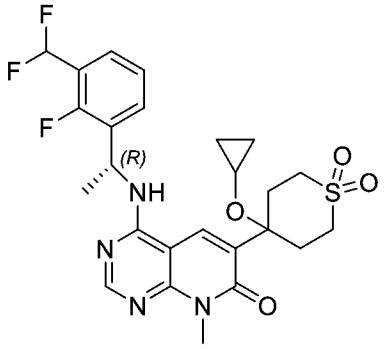
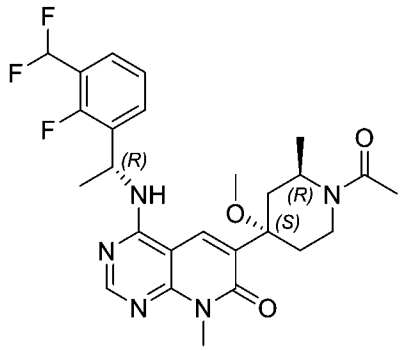
32-5		523.2
32-6		526.2
32-7		476.2
32-8		448.2

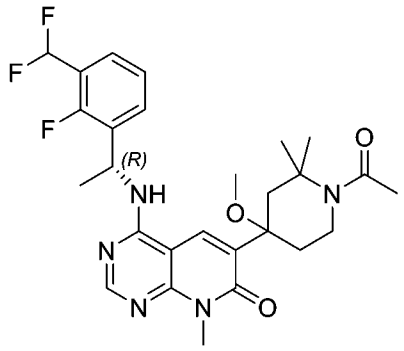
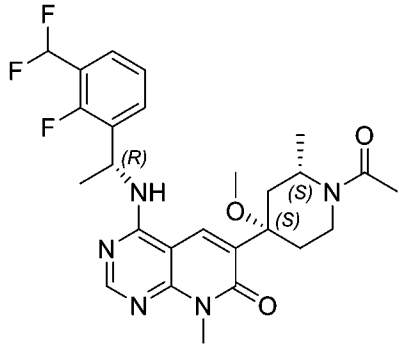
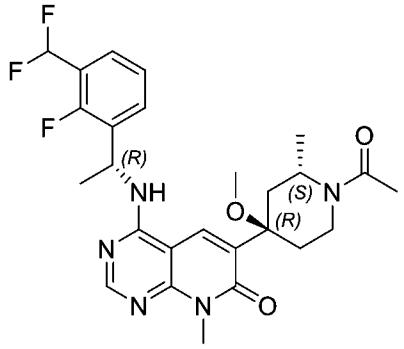
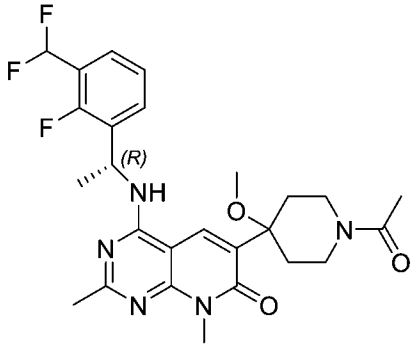
32-9		490.3
32-10		512.1
32-11		530
32-12		546.0

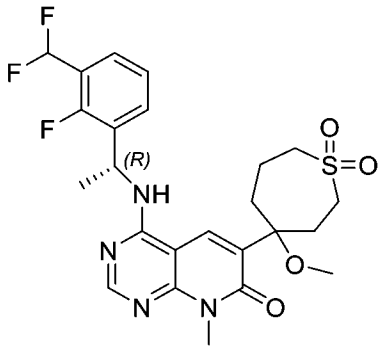
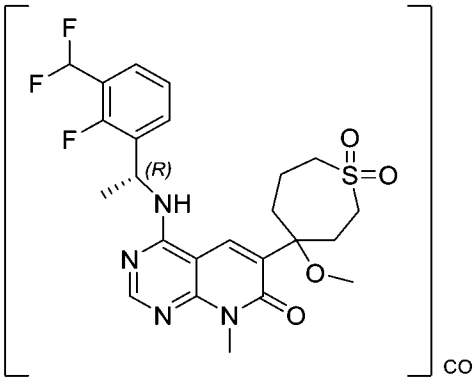
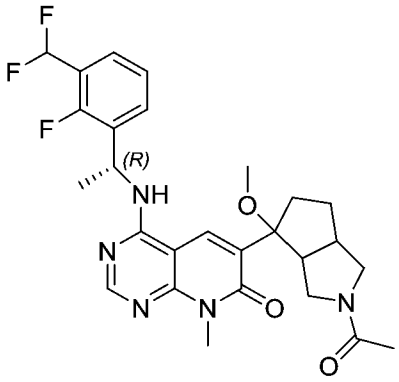
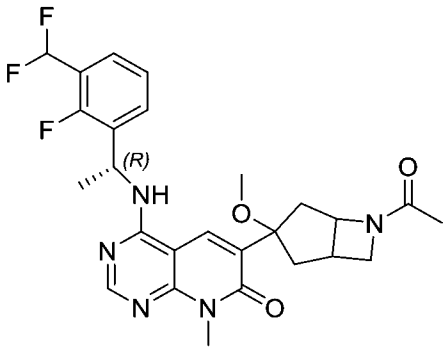
32-13		534.2
32-14		516.1
32-15		516.1
32-16		526.3

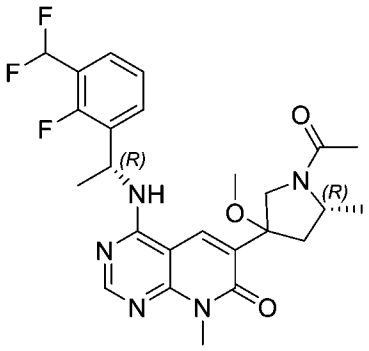
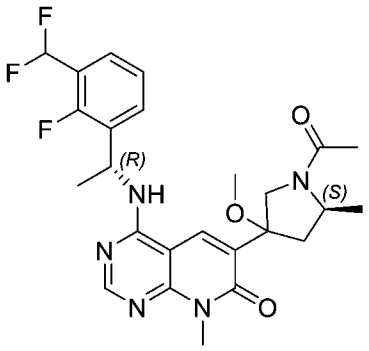
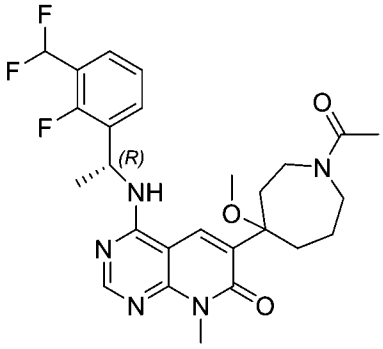
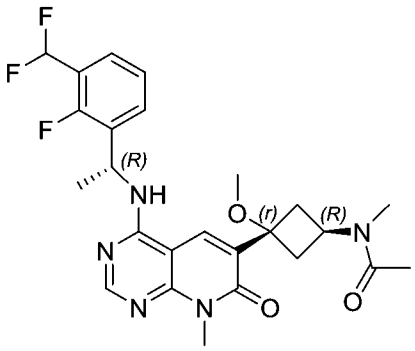
32-17		526.4
32-18		516.1
32-19		490.1
32-20		530.2

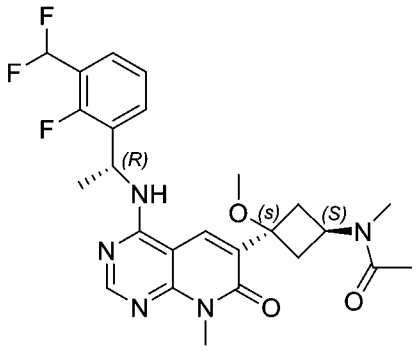
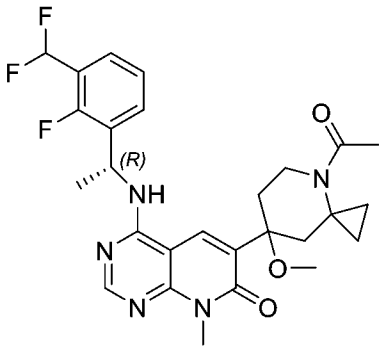
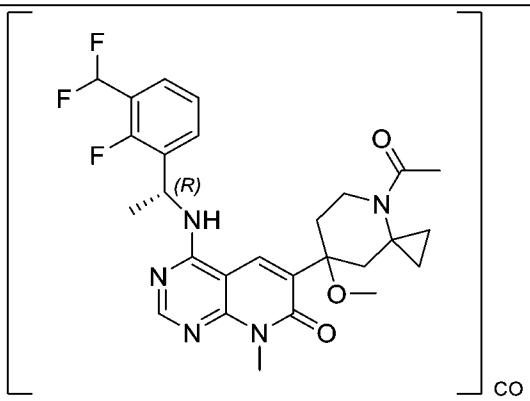
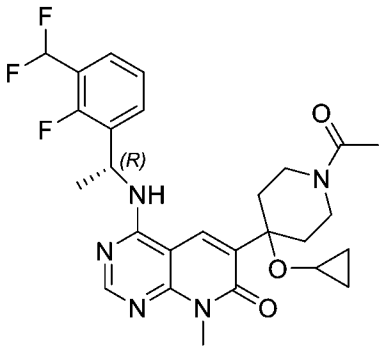
32-21		530.2
32-22		530.2
32-23		490.1
32-24		540.1

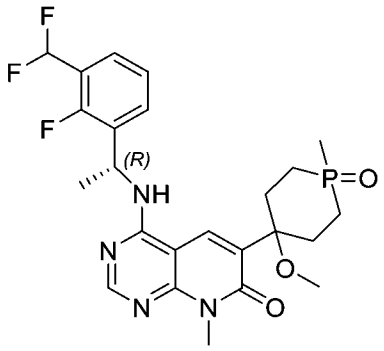
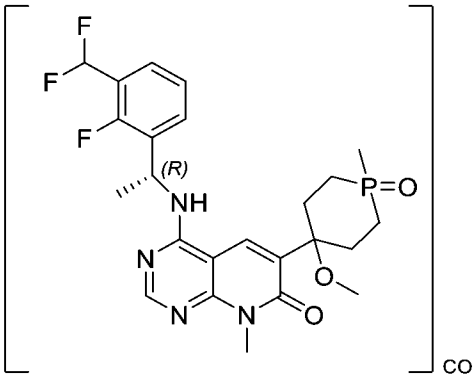
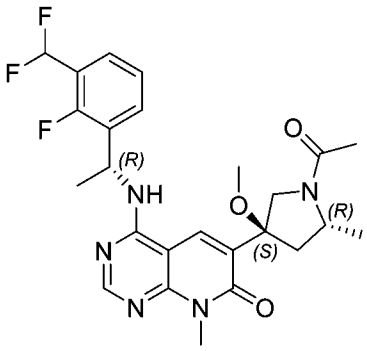
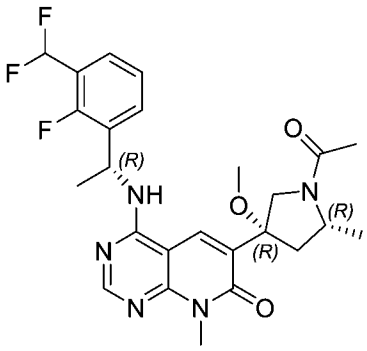
32-25		516.1
32-26		530.1
32-27		537.17
32-28		518.1

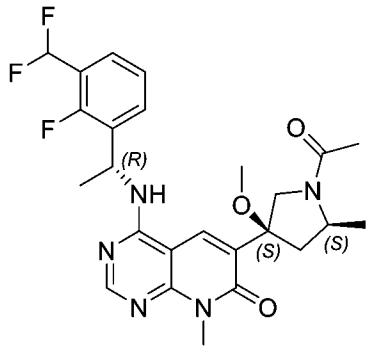
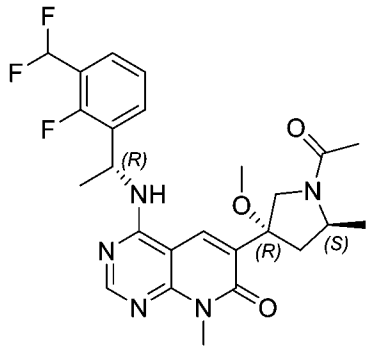
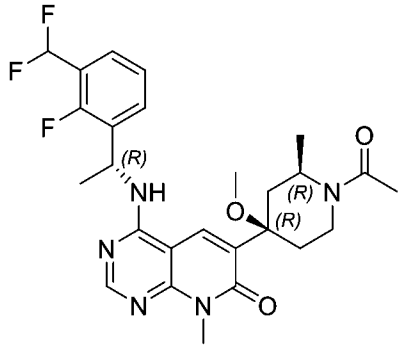
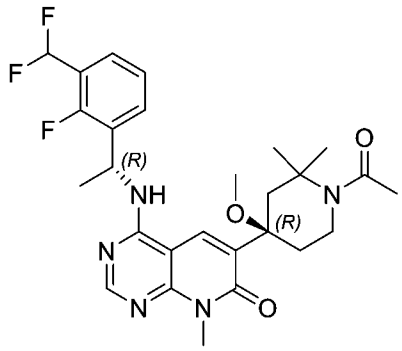
32-29		532.1
32-30		518.1
32-31		518.1
32-32		518.2

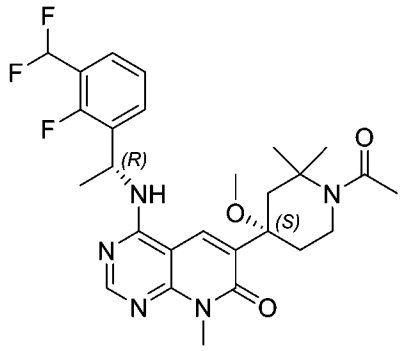
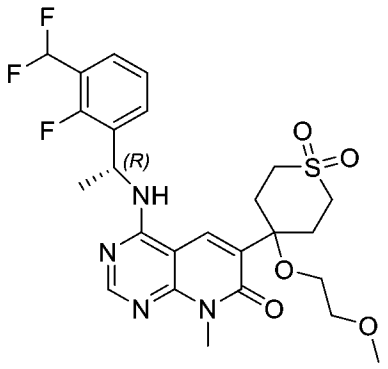
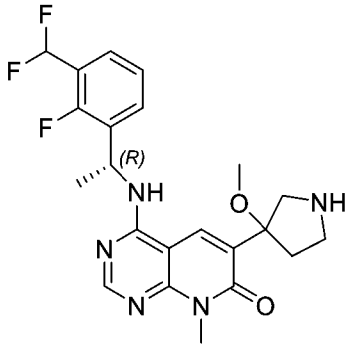
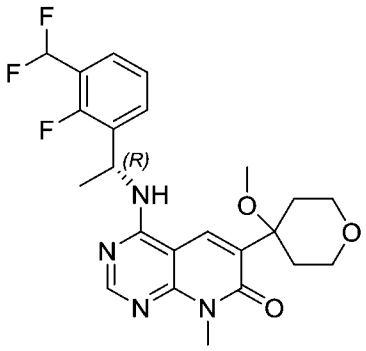
32-33		525.2
32-34		525.2
32-35		530.1
32-36		516.1

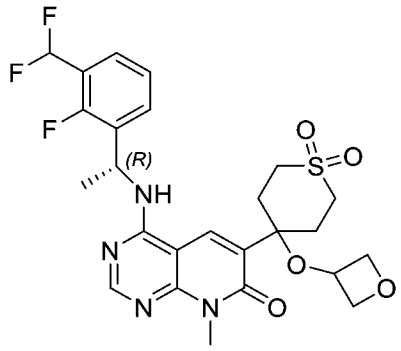
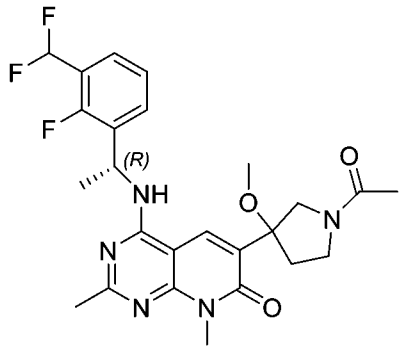
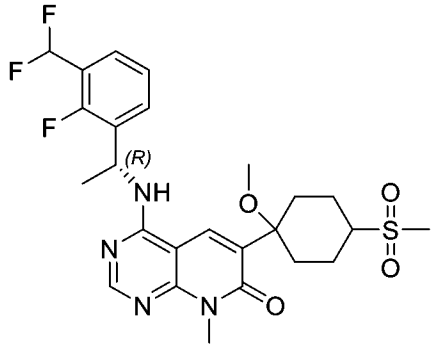
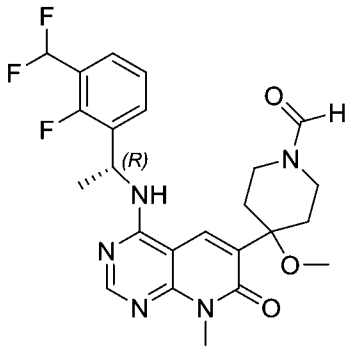
32-37		504.1
32-38		504.1
32-39		518.2
32-40		504.1

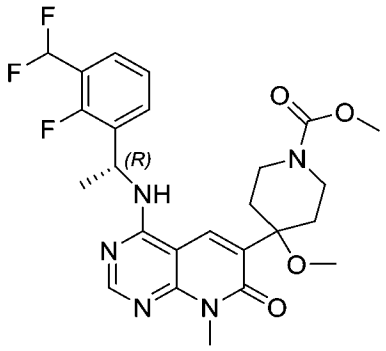
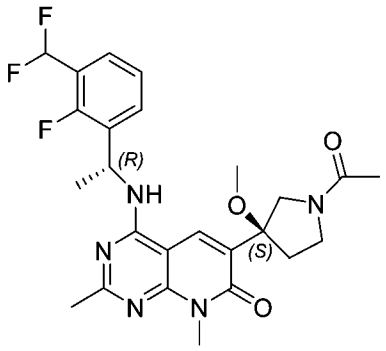
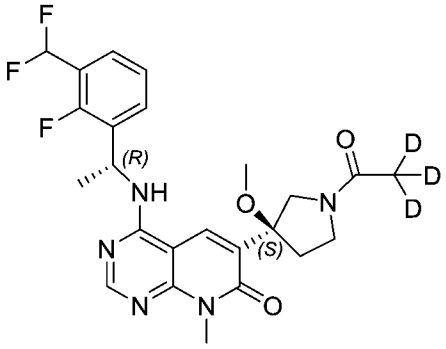
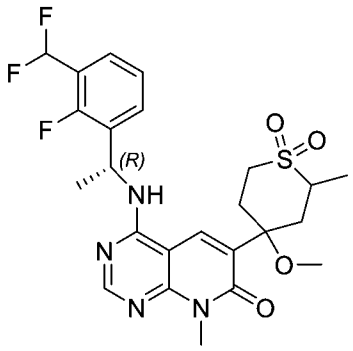
32-41		504.1
32-42		530.1
32-43		530.1
32-44		530

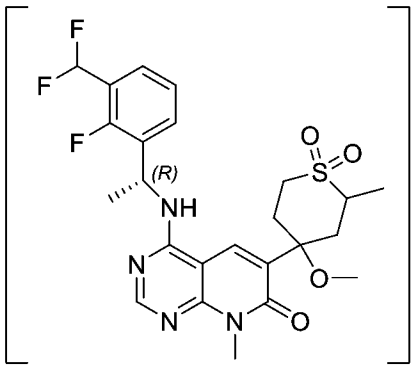
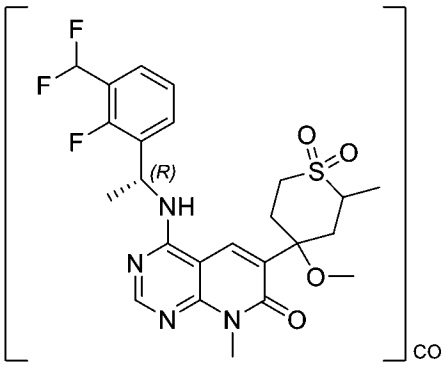
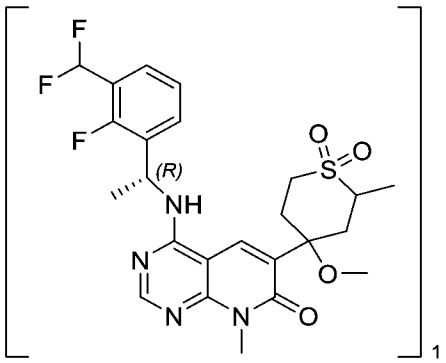
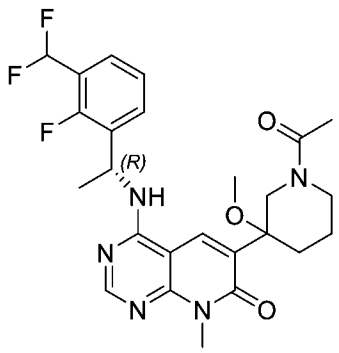
32-45		509.2
32-46		509.1
32-47		504.1
32-48		504.1

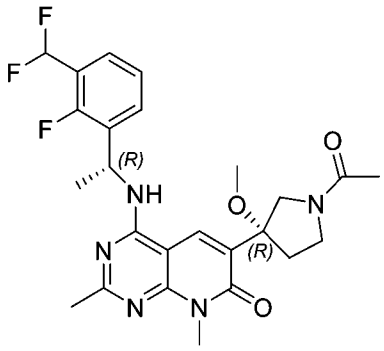
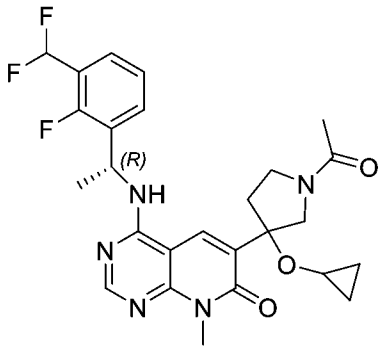
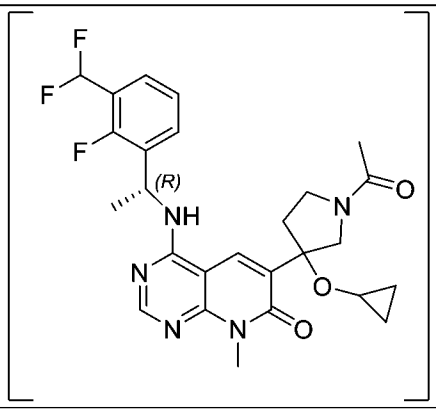
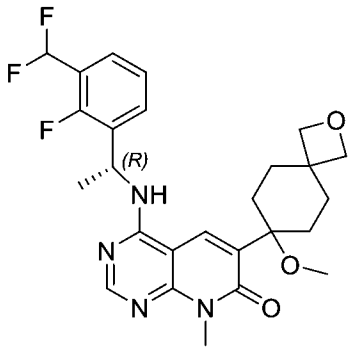
32-49		504.1
32-50		504.1
32-51		518.1
32-52		532.1

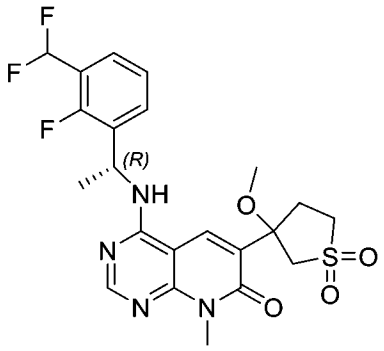
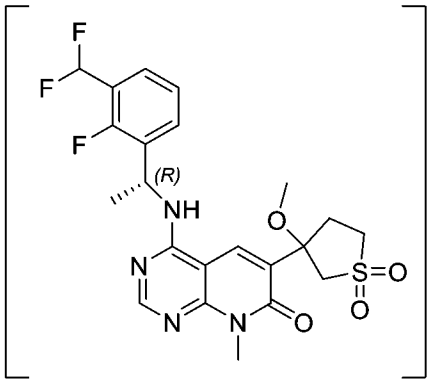
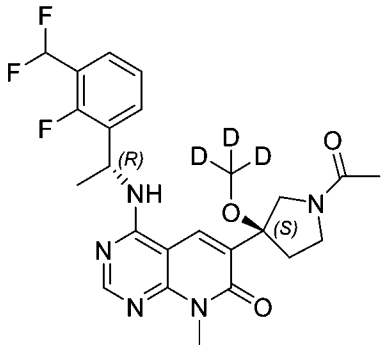
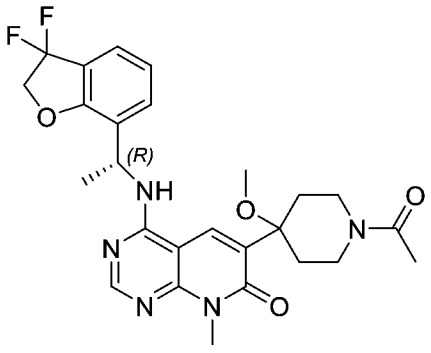
32-53		532.1
32-54		555.2
32-55		448.1
32-56		463.1

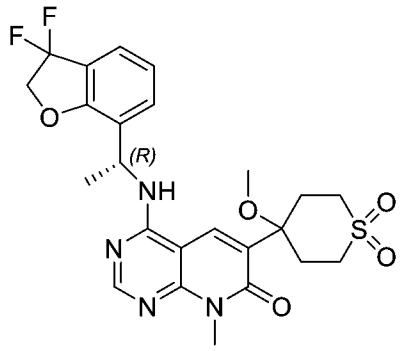
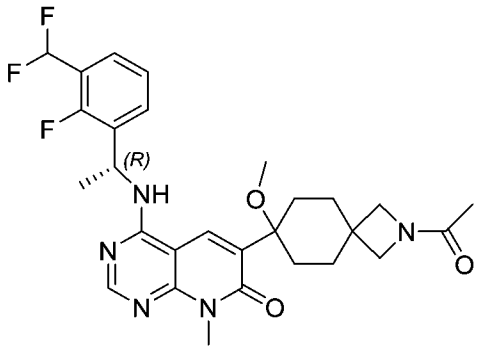
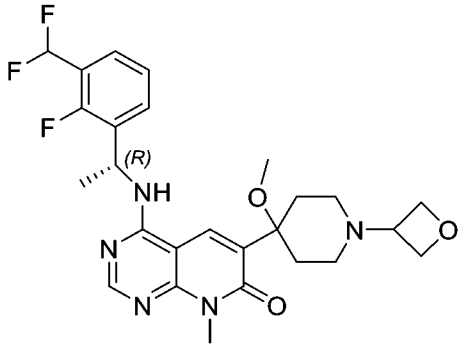
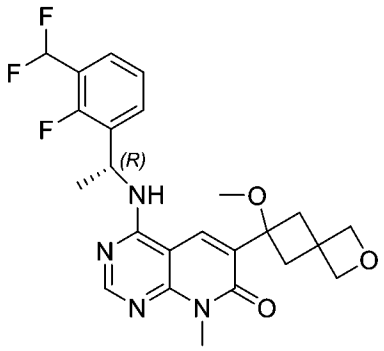
32-57		553.17
32-58		504.1
32-59		539.1
32-60		490.2

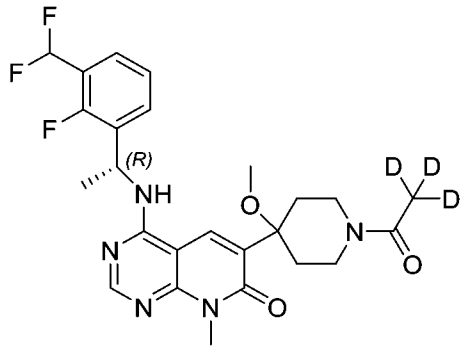
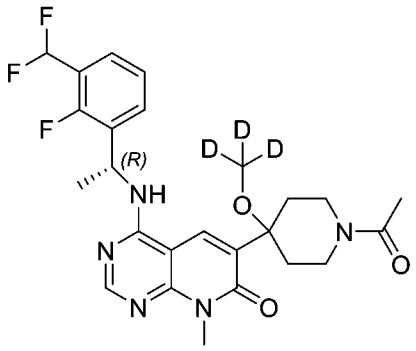
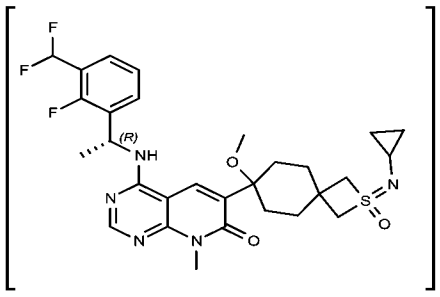
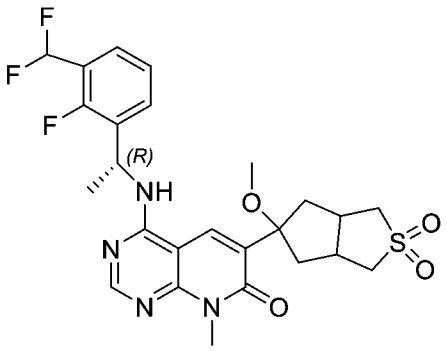
32-61		520.2
32-62		504.1
32-63		493.1
32-64		525.2

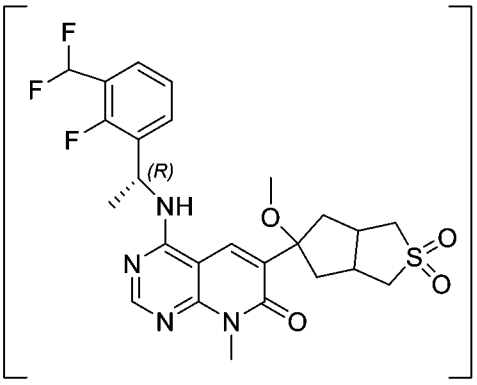
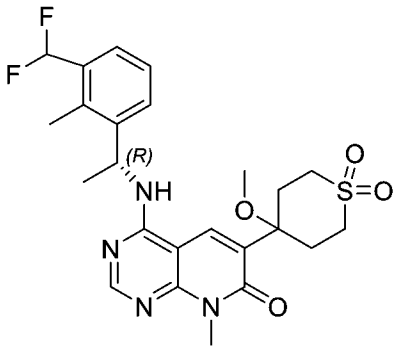
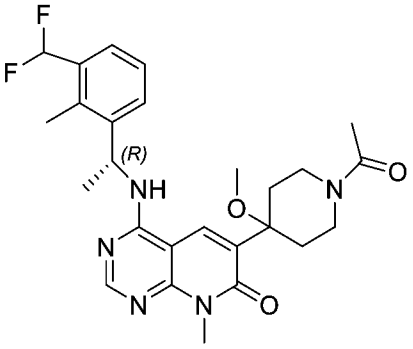
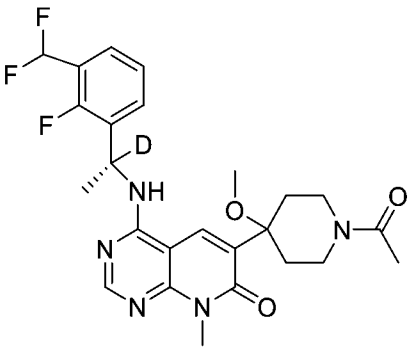
32-65		525.31
32-66		525.05
32-67		525.32
32-68		504.1

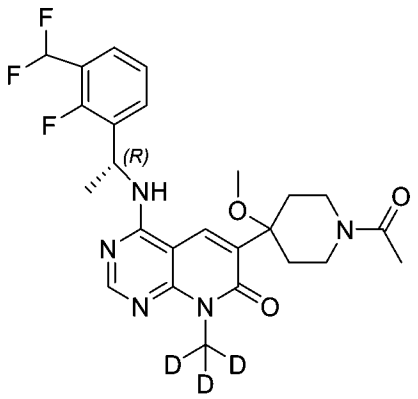
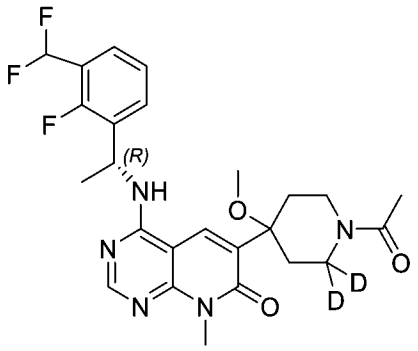
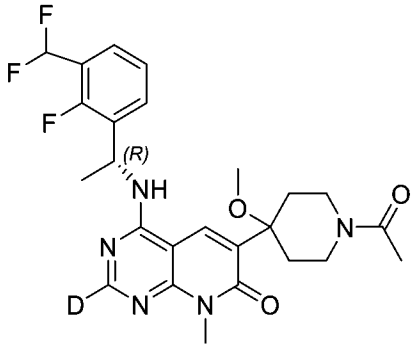
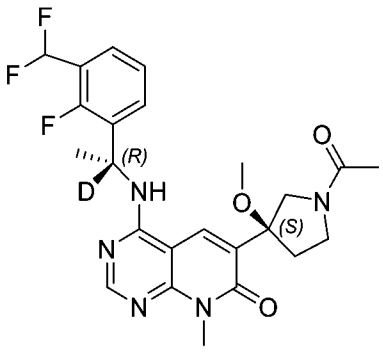
32-69		504.1
32-70		516.2
32-71		516.2
32-72		503.19

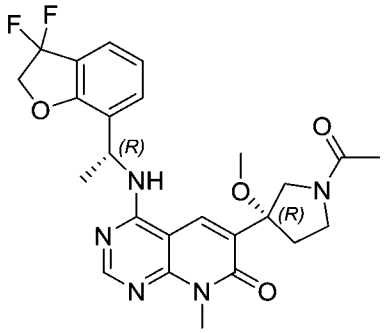
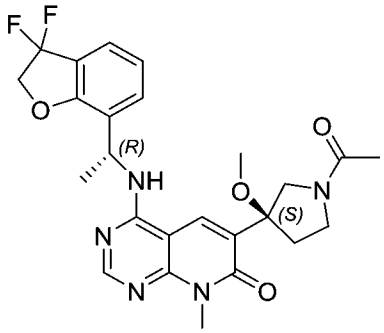
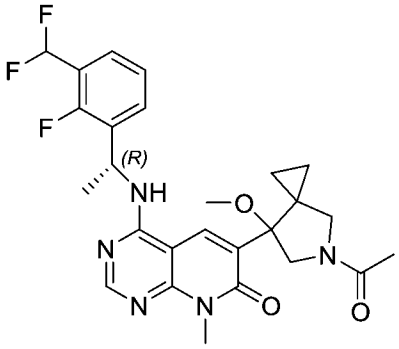
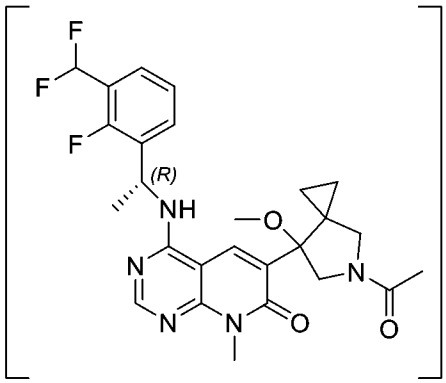
32-73		497.2
32-74		497.2
32-75		493.1
32-76		514.1

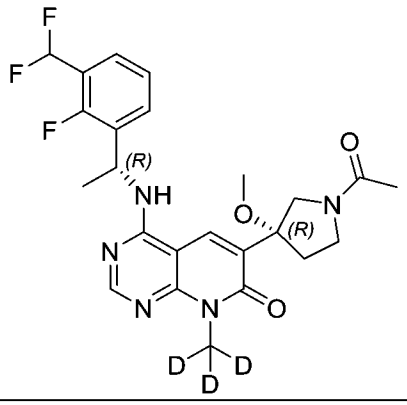
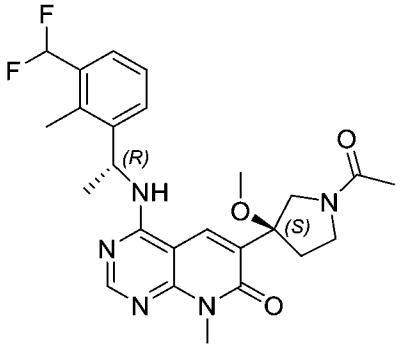
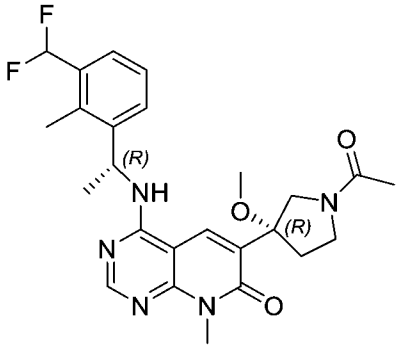
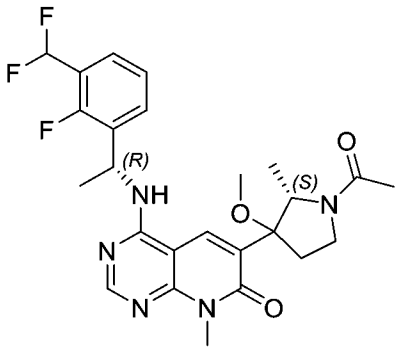
32-77		521.1
32-78		544.2
32-79		518.18
32-80		475.1

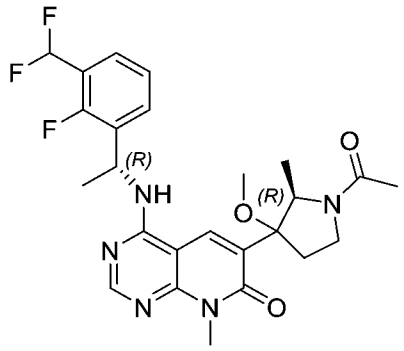
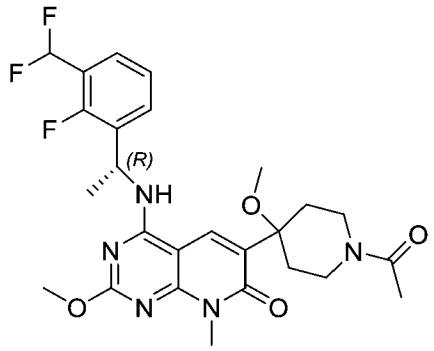
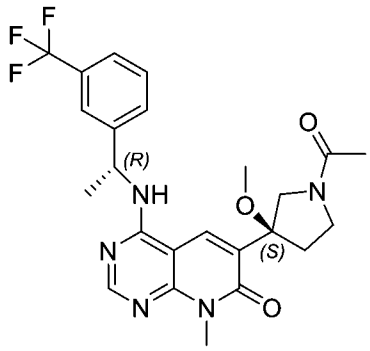
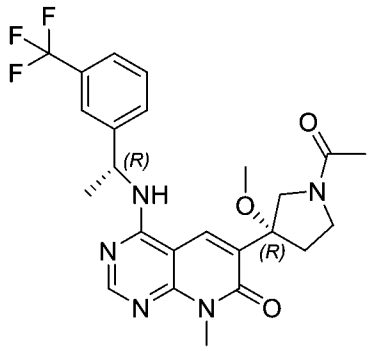
32-81		507.1
32-82		507.2
32-83		590.18
32-84		537.4

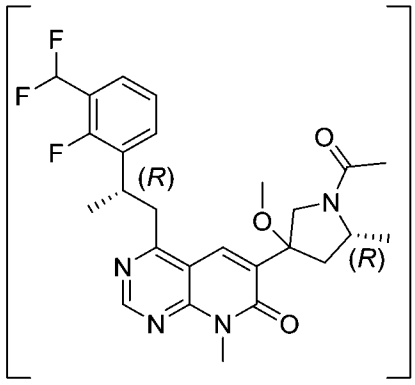
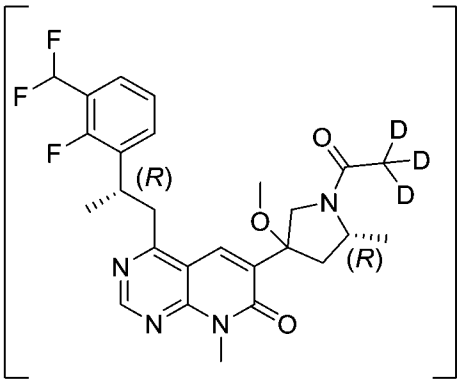
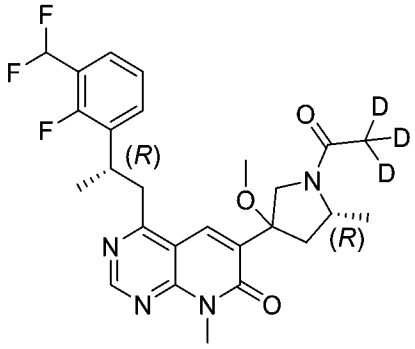
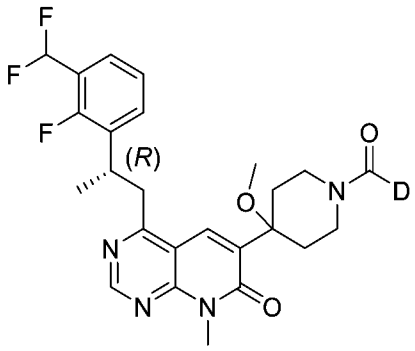
32-85		537.4
32-86		507.1
32-87		500.1
32-88		505.2

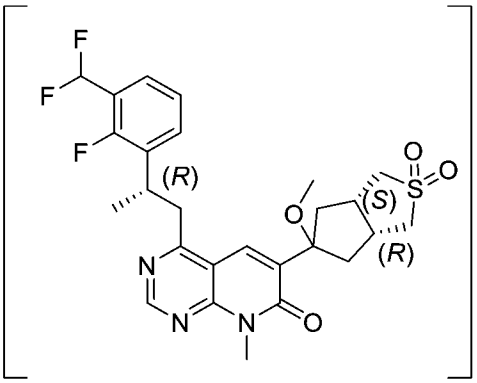
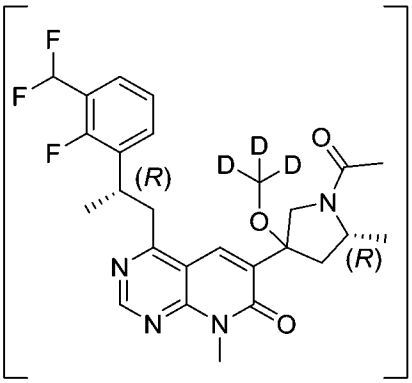
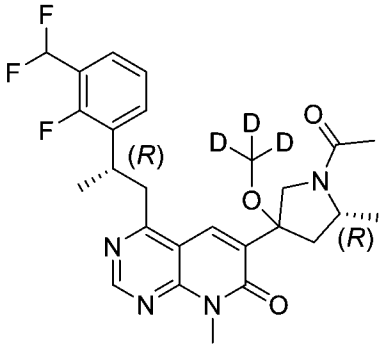
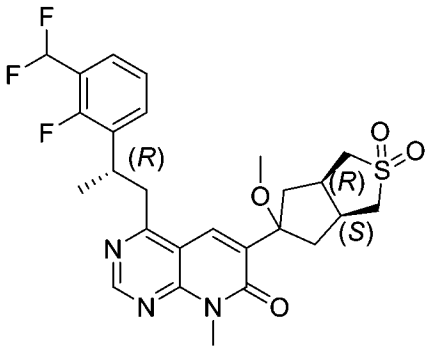
32-89		507.1
32-90		506.1
32-91		505.1
32-92		491.1

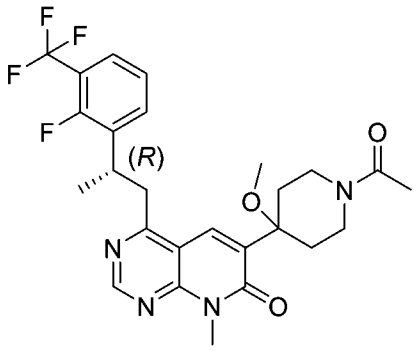
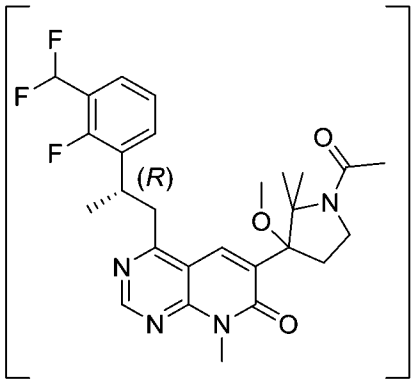
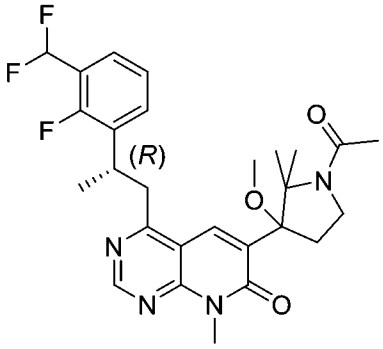
32-93		500.1
32-94		500.1
32-95		516.1
32-96		516.2

32-97		493
32-98		486.1
32-99		486.1
32-100		504.1

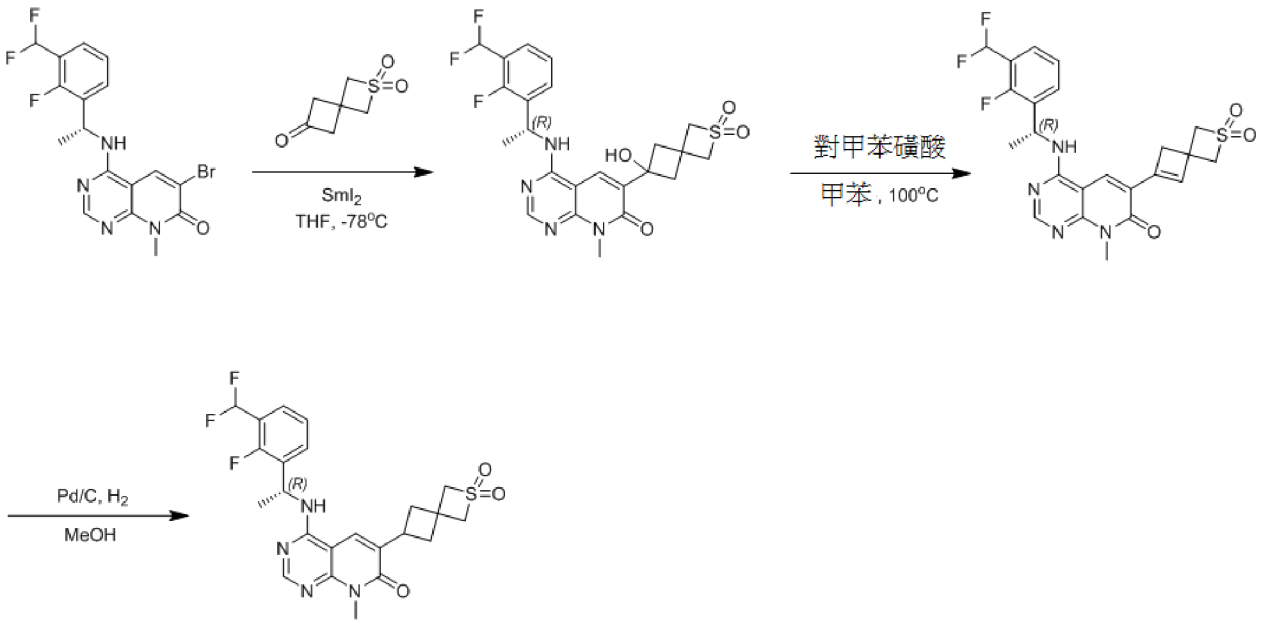
32-101		504.1
32-102		534.14
32-103		490.1
32-104		490.1

32-105		504.1
32-106		507.2
32-107		507.4
32-108		490.7

32-109		537.4
32-110		507.2
32-111		507.1
32-112		537.3

32-113		522.1
32-114		518.1
32-115		518.1

實例 33：6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ^6-硫雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮之合成



步驟 1

【0361】 在-78℃下向 2-硫雜螺[3.3]庚-6-酮 2,2-二氧化物(300 mg，1.87 mmol)於 THF (10.0 mL)中之溶液中添加 0.1 M SmI_2/THF 溶液(93.6 mL，9.36 mmol)。隨後添加 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(400 mg，0.94 mmol)於 THF (10.0 mL)中之溶液，且在-78℃下將反應混合物攪拌 6 小時。用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗產物，得到 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-羥基-2λ^6-硫雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(225 mg，47%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{24}F_3N_4O_4S$ 計算值：509.1；實驗值 509.3。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 109.8 Hz, 1H), 5.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 -3.10 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 2

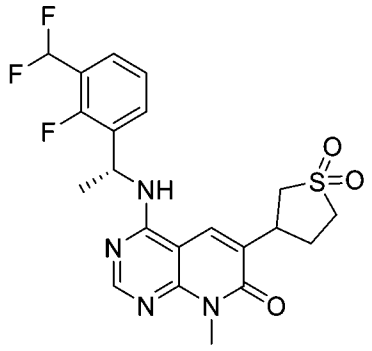
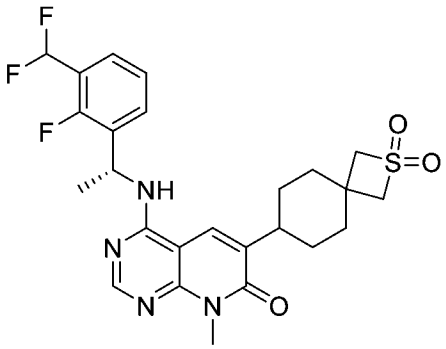
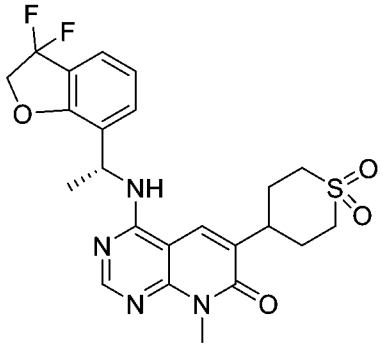
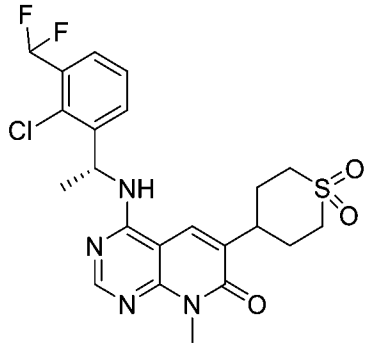
【0362】 向 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-羥基-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(225 mg，0.44 mmol)於甲苯(7.0 mL)中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸(152 mg，0.88 mmol)，且使反應混合物回流一小時。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋反應混合物，用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，得到 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚-5-烯-2,2-二酮(195 mg，90%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{22}F_3N_4O_3S$ 計算值：491.1；實驗值 491.1。

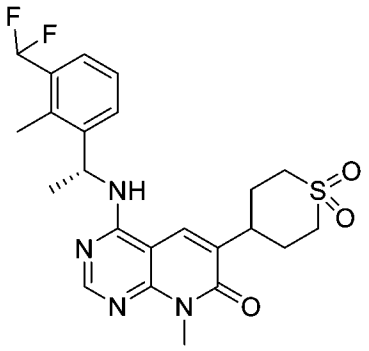
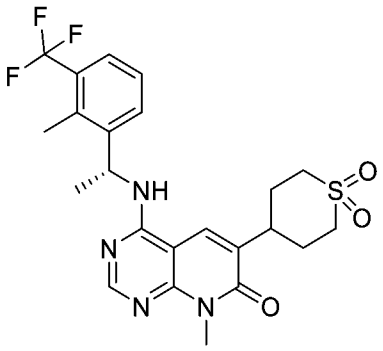
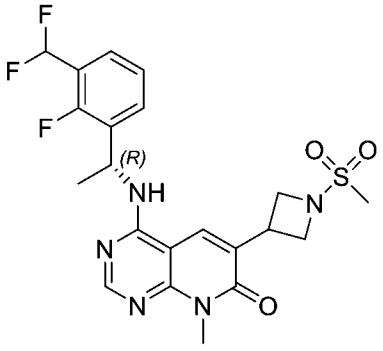
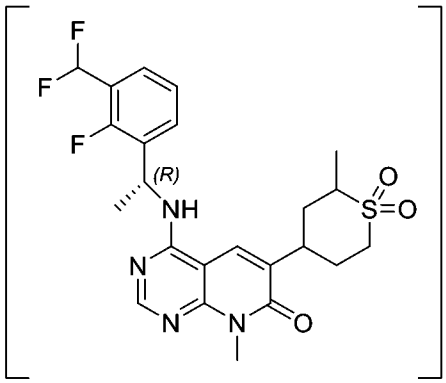
步驟 3

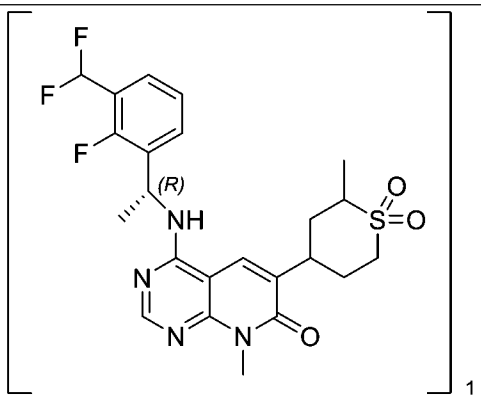
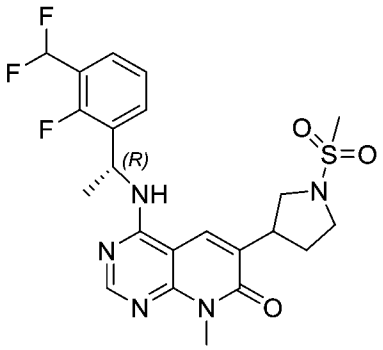
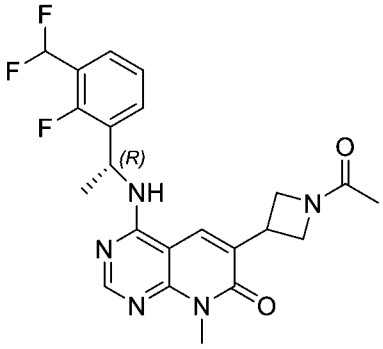
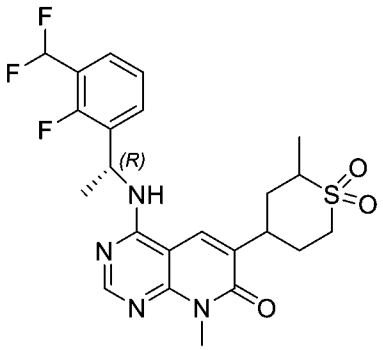
【0363】 將 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚-5-烯-2,2-二酮(173 mg，0.35 mmol)溶解於 MeOH (11.0 mL)中。隨後在氬氣氛圍下添加 Pd/C (30 wt%，35 mg)。自反應混合物排出氬氣，並且將 H_2 (氣球)連接至燒瓶。將反應物攪拌隔夜。經由 Celite®墊過濾反應混合物，並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 6-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2λ⁶-硫雜螺[3.3]庚烷-2,2-二酮(60 mg，34%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{24}F_3N_4O_3S$ 計算值：493.1；實驗值 493.1。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.75 -3.60 (m, 4H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

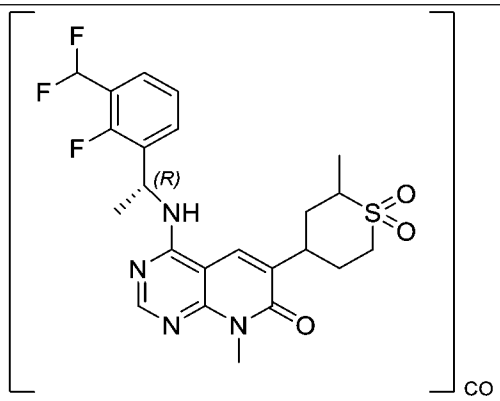
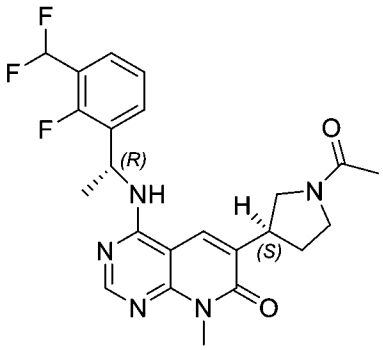
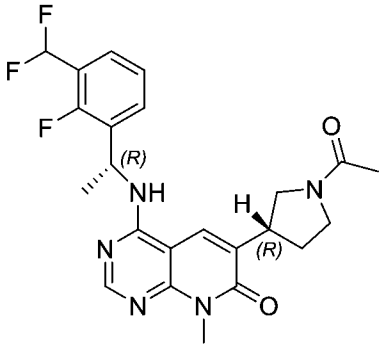
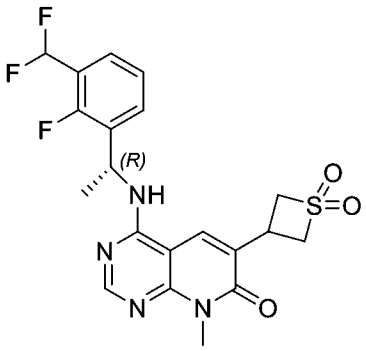
【0364】 以類似於實例 33 之方式合成表 13 中所示之以下實例 33-1 至實例 33-37。

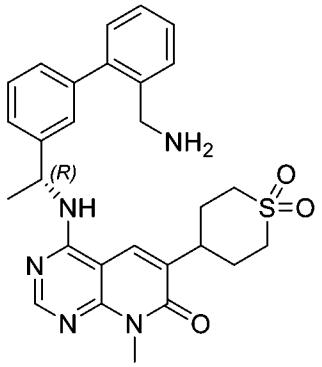
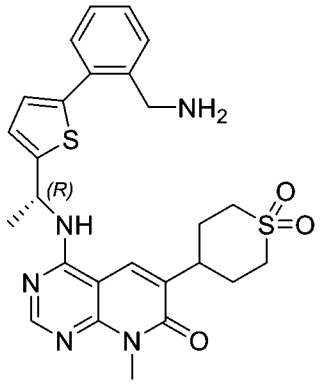
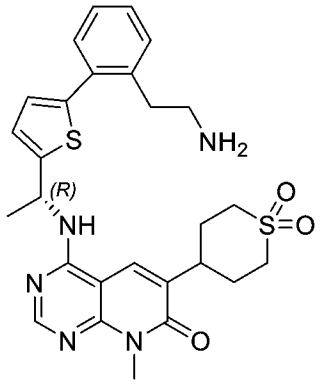
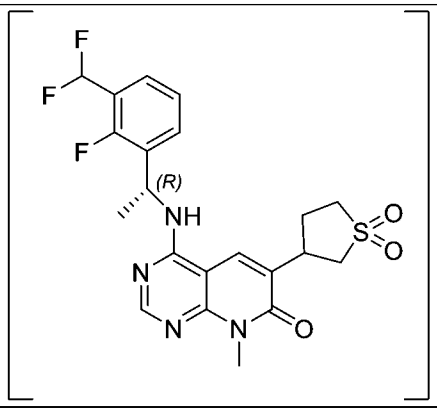
表 13. 實例 33-1 至實例 33-37

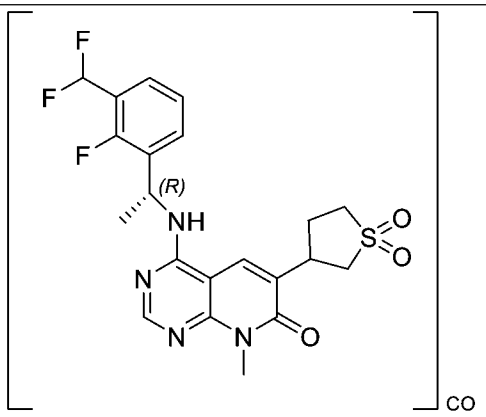
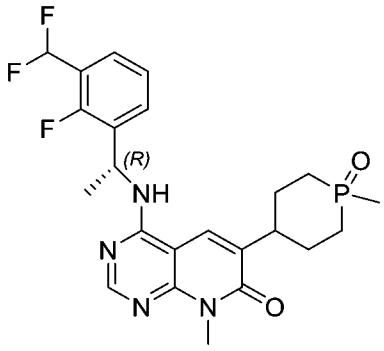
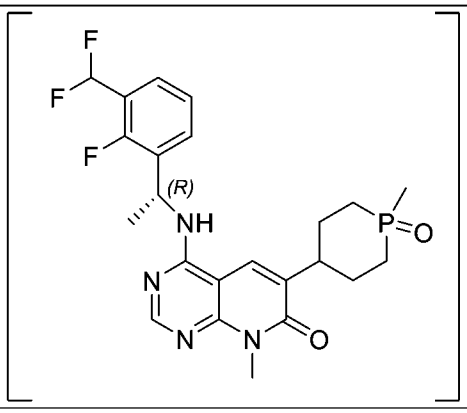
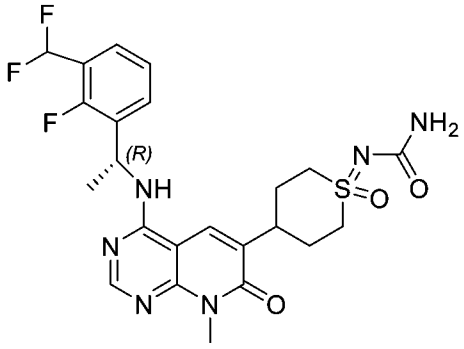
實例編號	結構	質量實驗值
33-1		467.0
33-2		521.15
33-3		491.1
33-4		497.1

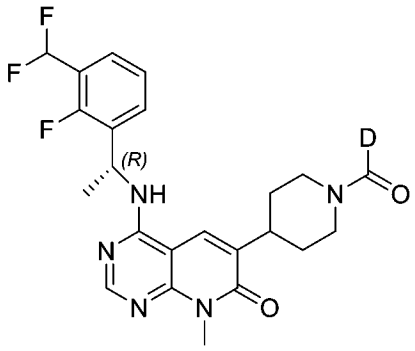
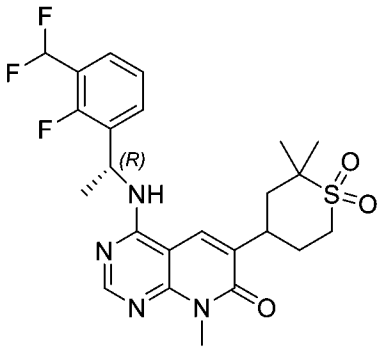
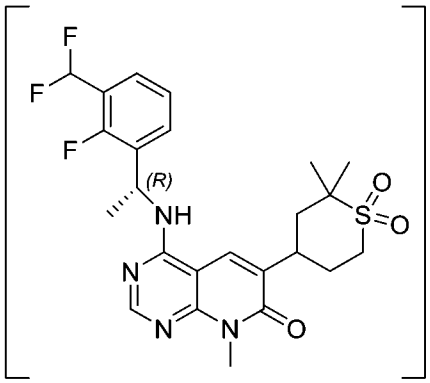
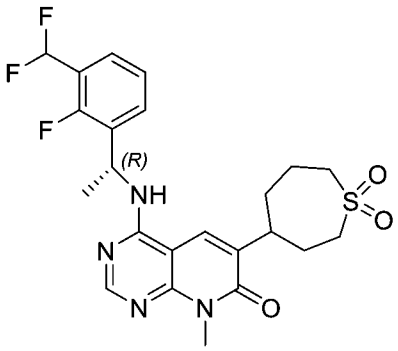
33-5		477.1
33-6		499.1
33-7		482.2
33-8		495.2

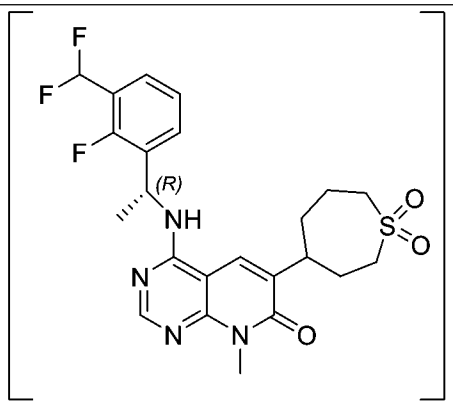
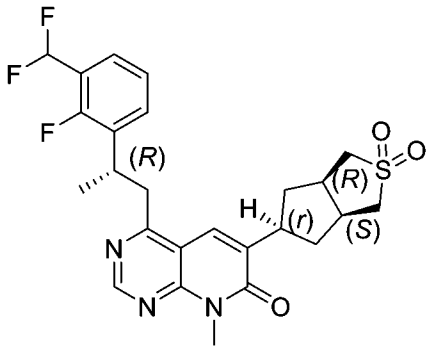
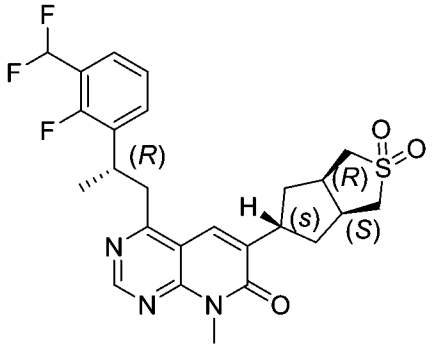
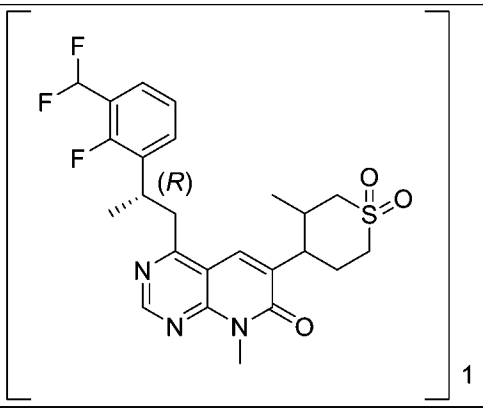
33-9		495.1
33-10		496
33-11		446.17
33-12		495.2

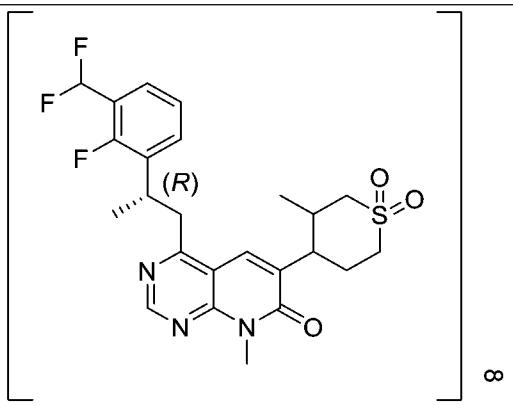
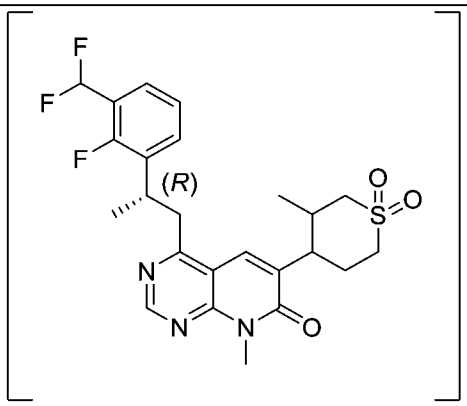
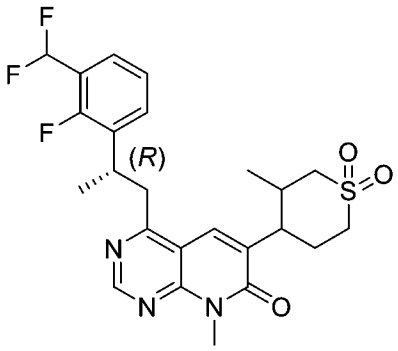
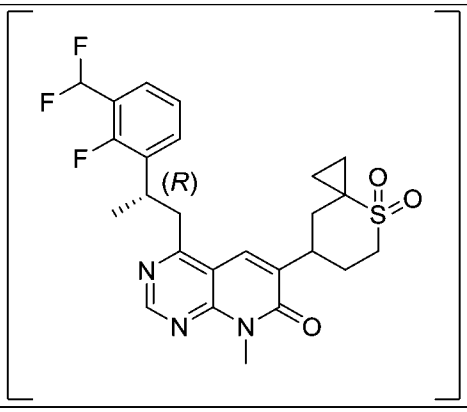
33-13		495.1
33-14		460.2
33-15		460.2
33-16		453.1

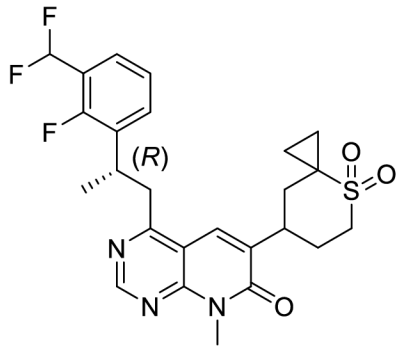
33-17		518.1
33-18		524.1
33-19		538.1
33-20		467.1

33-21		467.1
33-22		479.3
33-23		479.4
33-24		523.4

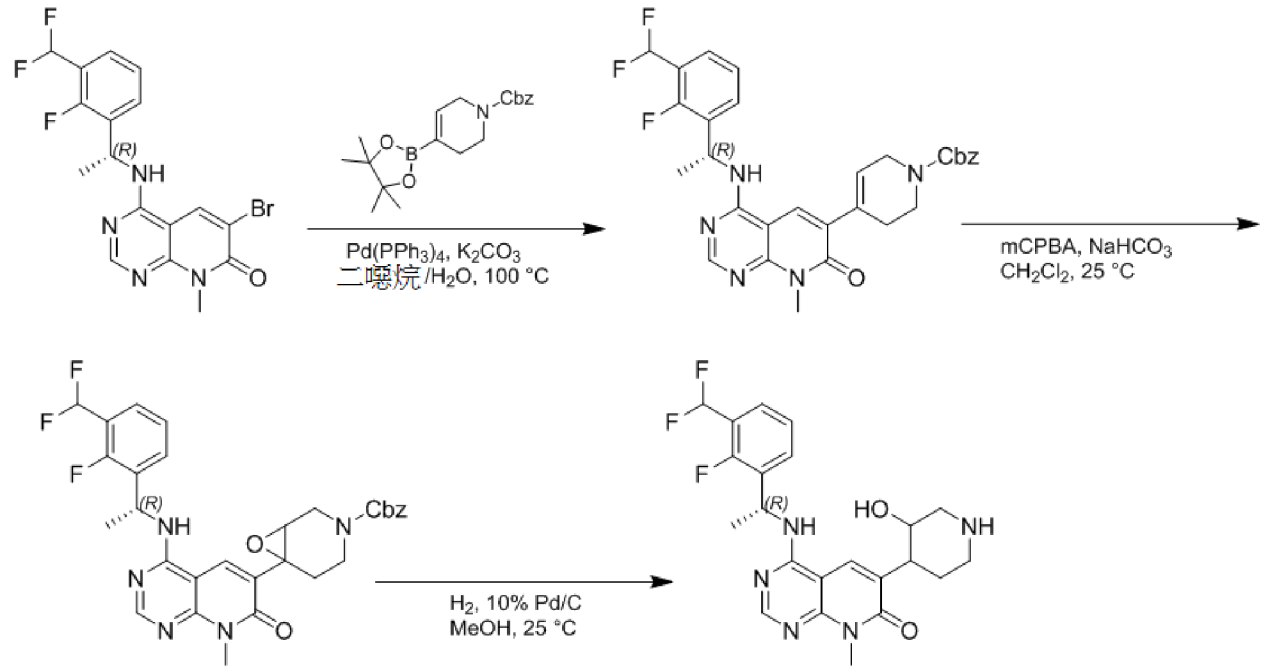
33-25		461.2
33-26		509.11
33-27		509.14
33-28		495.1

33-29		495.1
33-30		507.4
33-31		507.7
33-32		495.1

33-33		495.1
33-34		495.1
33-35		495.1
33-36		507.1

33-37		507.1

實例 34：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(3-羥基哌啶-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0365】 在 100°C下，在 N_2 下將 6-溴-4-[[(*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(279 mg，653 μmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(450 mg，1.31 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (75.2 mg，65.0 μmol)及碳酸鉀(270 mg，1.95 mmol)於二噁烷(8 mL)及 H_2O (1.5 mL)中之溶液攪拌 4 小時。在減壓下濃縮混合物，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，用 EtOAc 萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。使殘餘物穿過矽膠塞，得到(*R*)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側

氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯，未進行進一步純化便進行下一反應。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$計算值：564.2；實驗值：564.3。

步驟 2

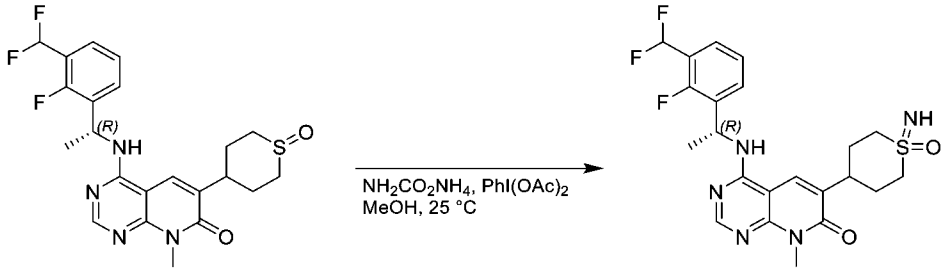
【0366】 向粗(*R*)-4-(4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苯甲酯於無水 DCM 中之溶液中添加 $NaHCO_3$ (74.6 mg，888 μmol)及 mCPBA (70 wt%，219 mg，886 μmol)。在 25°C下將反應混合物攪拌 10 分鐘。用 H_2O 稀釋混合物，用 DCM 萃取，經 $MgSO_4$乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到 6-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯。未進行進一步純化便將粗產物用於下一步驟。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{30}H_{28}F_3N_5O_4$計算值：580.2；實驗值：580.1。

步驟 3

【0367】 向 6-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苯甲酯於 MeOH (1.0 mL)中之混合物中添加 10% Pd/C (102 mg)。在 25°C下，在氫氣球下將反應混合物攪拌 30 分鐘。隨後經由 Celite®過濾混合物，再用 MeOH 洗滌並且在減壓下濃縮。藉由逆相製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到呈甲酸鹽形式之 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(3-羥基哌啶-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.4 mg，0.48%產率，經 3 個步驟)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2$計算值：448.2；實驗值：448.5。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.15-6.88 (m, 1H), 5.86-5.76 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.72 (s,

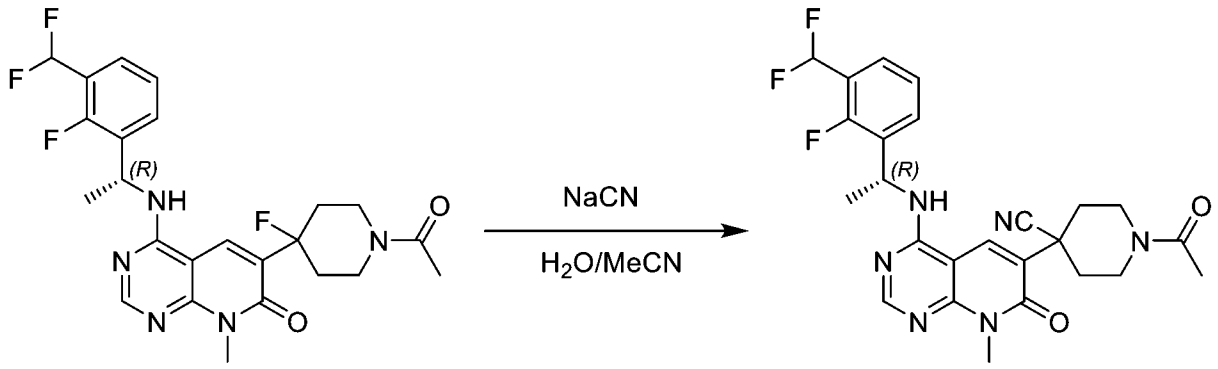
3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 35：(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



【0368】 向(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-(1-氧負離子基四氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(320 mg，689 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 $PhI(OAc)_2$ (666 mg，2.07 mmol)及胺基甲酸銨(215 mg，2.76 mmol)。在 25°C下將反應混合物攪拌 4 小時。在減壓下濃縮混合物且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到(*R*)-4-((1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-(1-亞胺基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(206 mg，62%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$ 計算值：480.2；實驗值：480.1。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

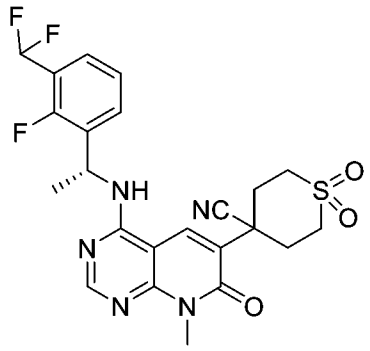
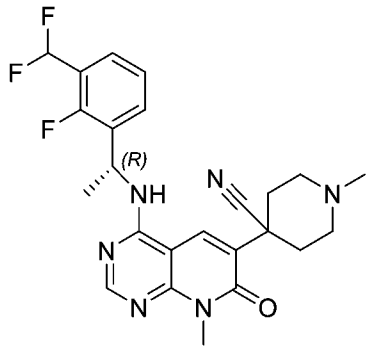
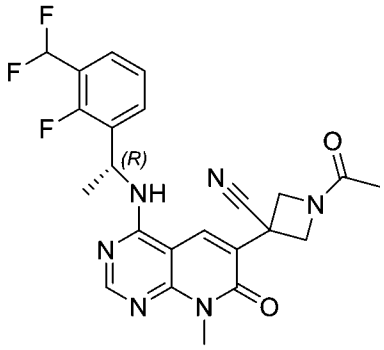
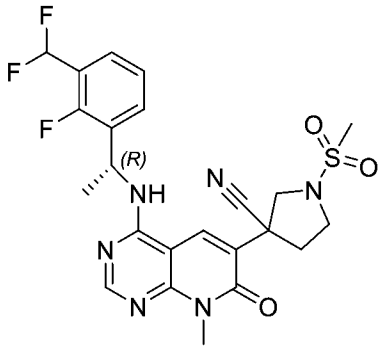
實例 36：1-乙醯基-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)哌啶-4-甲腈之合成

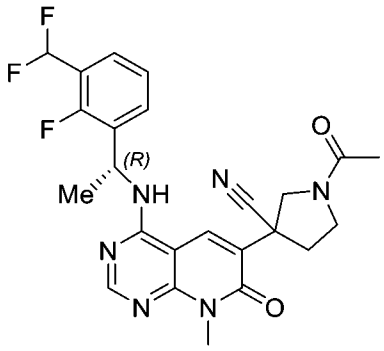
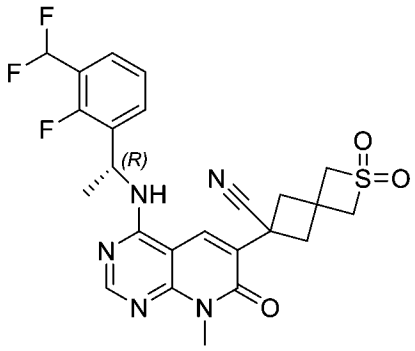
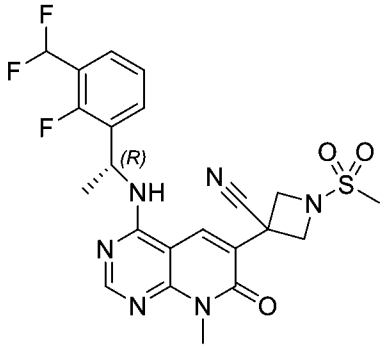
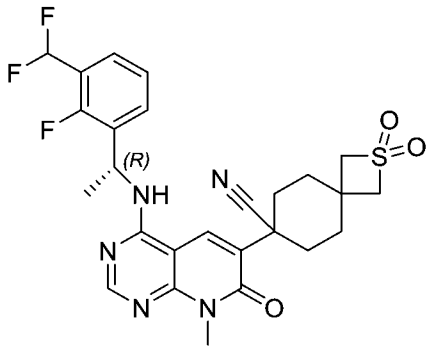


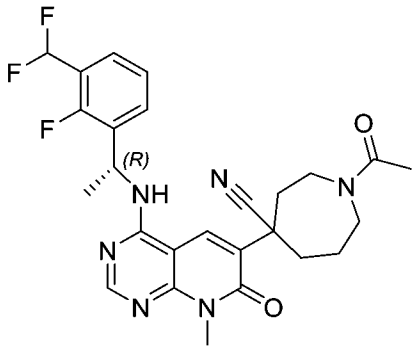
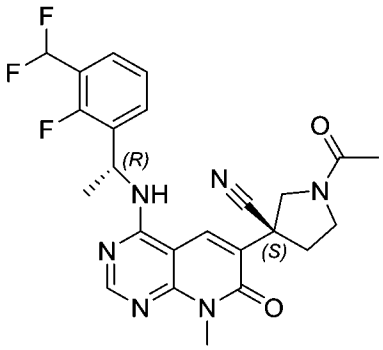
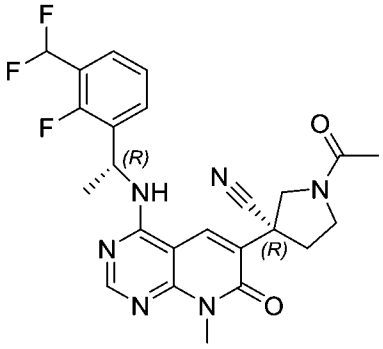
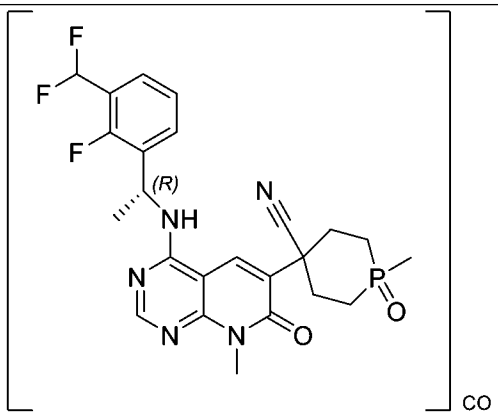
【0369】 向 6-(1-乙醯基-4-氟哌啶-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(170 mg，0.35 mmol)於 ACN (5.1 mL)與水(1.2 mL)之混合物中之溶液中添加氰化鈉(102 mg，2.08 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，用 EtOAc 萃取反應混合物。使所合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 1-乙醯基-4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)哌啶-4-甲腈(61 mg，35%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$ 計算值：499.2；實驗值：499.2；^{1}H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.86 - 5.69 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

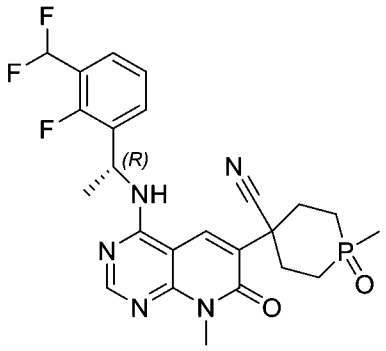
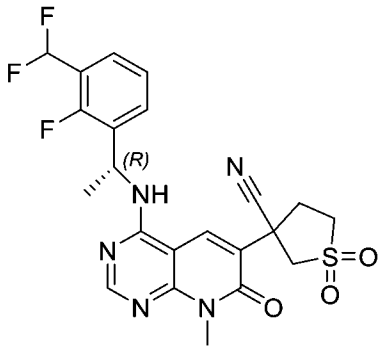
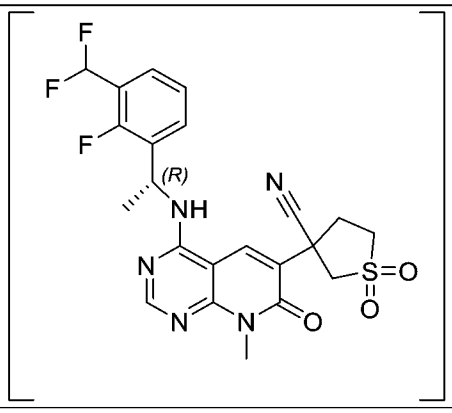
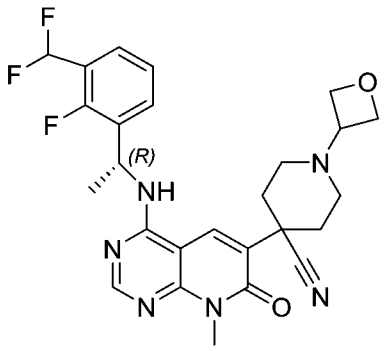
【0370】 以類似於實例 36 之方式合成表 14 中所示之以下實例 36-1 至實例 36-16。

表 14. 實例 36-1 至實例 36-16

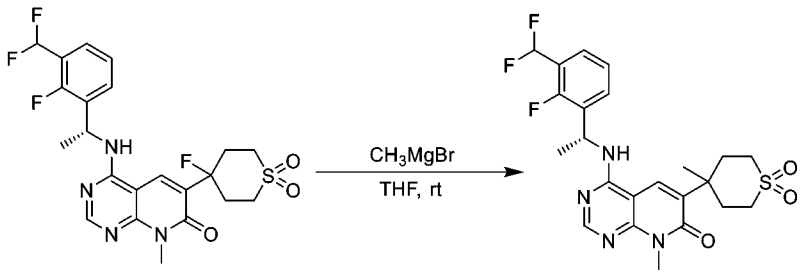
實例編號	結構	質量實驗值
36-1		506.1
36-2		471.2
36-3		471.17
36-4		521.2

36-5		485.2
36-6		518.1
36-7		507.13
36-8		545.92

36-9		513.1
36-10		485.1
36-11		485.1
36-12		504.1

36-13		504.3
36-14		492.1
36-15		492.1
36-16		513.92

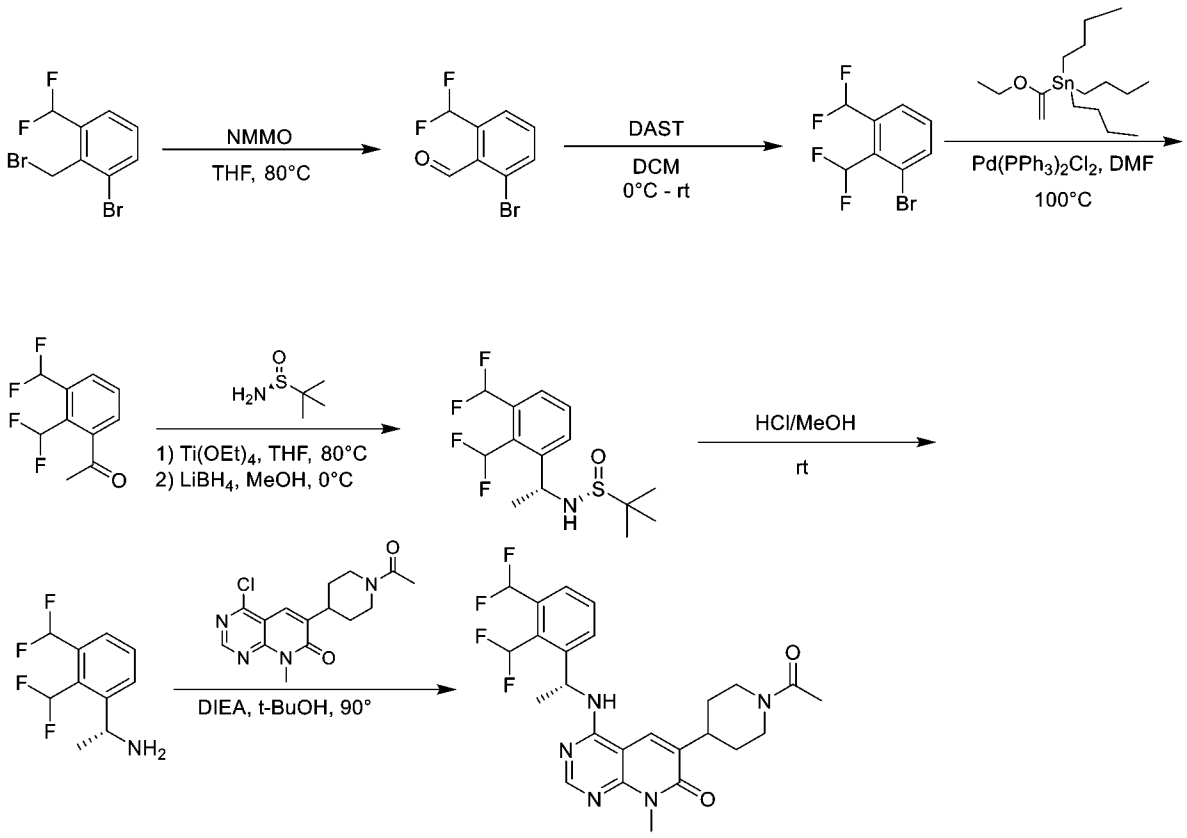
實例 37：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮之合成



步驟 1

【0371】　在 0°C下向 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮(130 mg，0.26 mmol)於 THF (5.2 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂溶液(3.0 M 乙醚溶液，1.3 mL，3.91 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。使所合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-甲基-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮(53 mg，41%產率)。LCMS (ESI)：$C_{23}H_{26}F_3N_4O_3S$ 精確質量：495.2；$[M+H]^+$= 495.2 實驗值；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.67 (m, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H)。

實例 38：6-(1-乙醯基哌啶-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0372】 向 1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(1 g，3.33 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 4-甲基-4-氧負離子基-嗎啉-4-鎓(2.46 mL，23 mmol)。將混合物加熱至 80°C並攪拌 16 小時。用 H_2O 稀釋殘餘物，且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到 2-溴-6-(二氟甲基)苯甲醛(600 mg，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 10.50 (s, 1 H) 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H) 7.55 - 7.57 (m, 1 H) 7.42 (t, *J* = 56.0 Hz, 1 H)。

步驟 2

【0373】 在 0°C下向 2-溴-6-(二氟甲基)苯甲醛(1.2 g，5.1 mmol)於 DCM (12 mL)中之溶液中添加 DAST (2.0 mL，15.3 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，隨後用 H_2O 稀釋且用 DCM 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 1-溴-2,3-雙(二氟甲基)苯(1.31 g，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.86 (dd, *J* = 18.8, 7.8 Hz,

2 H) 7.56 - 7.60 (m, 1 H) 7.05 - 7.50 (m, 2 H)。

步驟 3

【0374】 在 N_2 下向 1-溴-2,3-雙(二氟甲基)苯(1.3 g，5.1 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(2.1 mL，6.1 mmol)於 DMF (13 mL)中之溶液中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (357 mg，0.51 mmol)。將混合物加熱至 100°C並攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，添加 1 M HCl 以便將 pH 調節至約 2，並且將混合物攪拌 2 小時，隨後過濾且用 EtOAc 萃取。將所合併之有機層傾入 KF 水溶液中並攪拌 2 小時。濾出固體且用鹽水洗滌有機層。添加 $Ti(OEt)_4$ (1.9 mL，9.1 mmol)且將混合物加熱至 80°C並攪拌 4 小時，隨後冷卻至 0°C。添加 MeOH (0.09 mL，2.3 mmol)，繼之以 $LiBH_4$ (198 mg，9.1 mmol)，且在 0°C下將混合物攪拌 1 小時，隨後添加水並過濾混合物。用 EtOAc 萃取濾液且用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*)-N-[(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(530 mg，71%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{21}F_4NOS$ 計算值：326.1；實驗值 326.2；^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.57 - 7.71 (m, 3 H) 7.19 - 7.46 (m, 1 H) 6.88 - 7.17 (m, 1 H) 5.04 (qd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1 H) 3.55 (br s, 1 H) 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.24 (s, 9 H)。

步驟 4

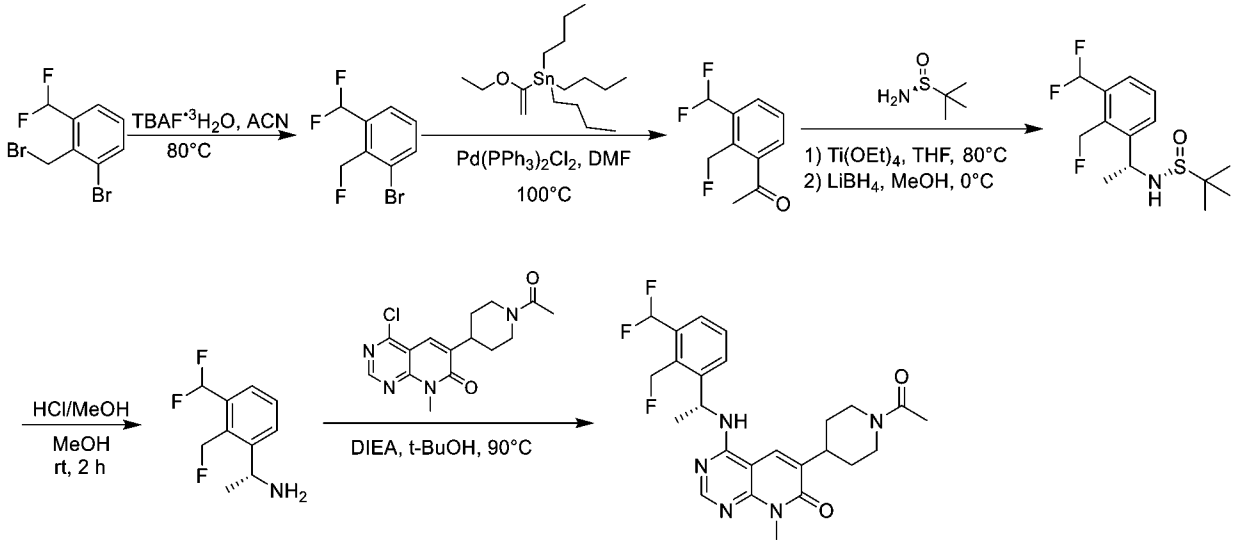
【0375】 向(*R*)-N-[(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(500 mg，1.54 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 M, 0.77 mL)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。用飽和 NaOH/MeOH 將混合物調節至 pH=約 9-10，且在減壓下移除溶劑，得到(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙胺(339 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{10}H_{13}F_4N$ 計算值：222.1；實驗值 222.1；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 2 H) 7.00 - 7.49 (m, 2 H)

4.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H)。

步驟 5

【0376】 向(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙胺(58 mg，0.26 mmol)及 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(70 mg，0.22 mmol)於 *t*-BuOH (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (0.38 mL，2.18 mmol)。將混合物加熱至 90°C並攪拌 16 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[2,3-雙(二氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(35 mg，32%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{25}H_{29}F_4N_5O_2$ 計算值：506.2；實驗值 506.4；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H) 7.77 - 7.79 (m, 1 H) 7.70 - 7.72 (m, 1 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.21 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H) 5.85 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1 H) 4.70 - 4.74 (m, 1 H) 4.01 - 4.13 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.13 -3.27 (m, 2 H) 2.75 (td, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.92 - 2.04 (m, 2 H) 1.60 -1.66 (m, 5 H)。

實例 39：6-(1-乙醯基哌啶-4-基)-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0377】 向 1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(600 mg，2.0 mmol)於 MeCN (1 mL)

中之溶液中添加 TBAF•3H_2O (1.26 g，4.0 mmol)。將反應物加熱至 80°C並攪拌 16 小時。冷卻至室溫之後，用 H_2O 稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑，得到 1-溴-3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯(450 mg，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 6.97 (t, *J* = 54.0 Hz, 1 H) 5.74 (d, *J* = 48.0 Hz, 2 H)。

步驟 2

【0378】 在 N_2 下向 1-溴-3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯(200 mg，836 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.34 mL，1.00 mmol)於 DMF (2 mL)中之溶液中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (29 mg，0.04 mmol)。將混合物加熱至 100°C並攪拌 10 小時。冷卻至室溫之後，添加 1 M HCl 直至 pH 約 2，並且將混合物攪拌 2 小時。濾出固體且用 EtOAc 萃取濾液。將所合併之有機層傾入 KF 水溶液中並攪拌 2 小時。濾出固體且分離諸相，用鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙酮(100 mg，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.03 (t, *J* = 54.0 Hz, 1 H) 5.77 (d, *J* = 48.0 Hz, 2 H) 2.64 (s, 3 H)。

步驟 3

【0379】 向 1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙酮(100 mg，494 μmol)及 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(119 mg，0.99 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (410 μL, 1.98 mmol)。將反應物加熱至 80°C並攪拌 4 小時，隨後冷卻至 0°C。添加 MeOH (20 μL，495 μmol)，繼之以 $LiBH_4$ (43 mg，1.98 mmol)，並且在 0°C下將混合物攪拌 1 小時。添加水之後，濾出所有固體且用 EtOAc 萃取濾液。用鹽

水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 N-[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.74 - 7.80 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.10 (t, *J* = 54.0 Hz, 1 H) 5.72 (d, *J* = 48.0 Hz, 2 H) 1.53 -1.57 (m, 3 H) 1.19 -1.26 (m, 9 H)。

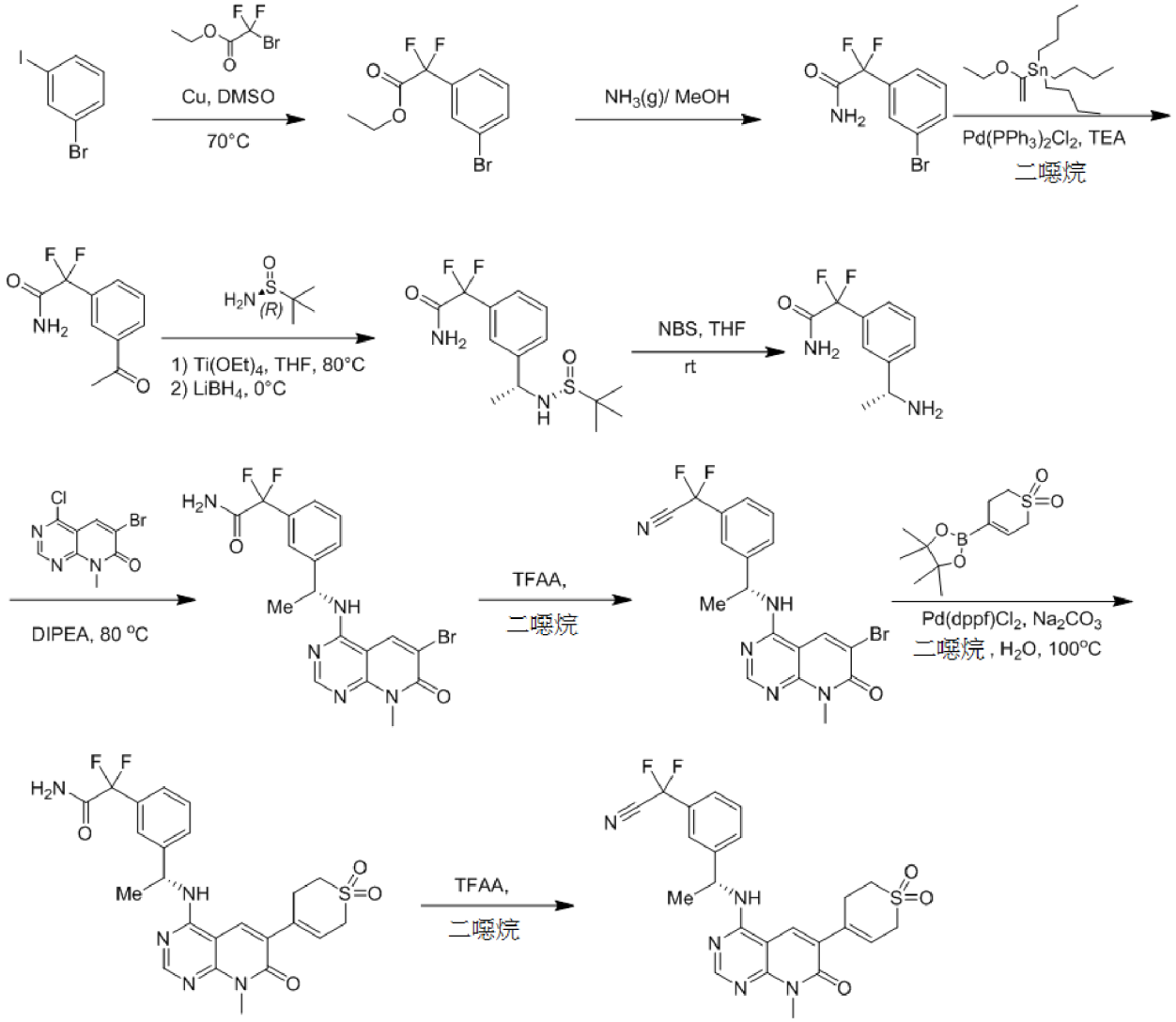
步驟 4

【0380】 向 N-[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg，163 μmol)於 MeOH (1 mL)中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 M, 81 mL)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，隨後用飽和 NaOH/MeOH 調節至 pH=9~10。在減壓下移除溶劑，得到(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙胺(50 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{10}H_{14}F_3N$ 計算值：204.1；實驗值 204.2。

步驟 5

【0381】 向(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙胺(50 mg，246 μmol)及 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(66 mg，0.2 mmol)於 *t*-BuOH (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (0.35 mL，2.05 mmol)。將混合物加熱至 90°C 並攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-(氟甲基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20 mg，20%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M - F] $C_{25}H_{28}F_2N_5O_2$ 計算值：468.2；實驗值 468.4；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 8.12 - 8.15 (m, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 6.93 (t, *J* = 54.0 Hz, 1 H) 6.01 - 6.05 (m, 1 H) 5.65 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H) 5.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 4.04 - 4.13 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.26 -3.30 (m, 1 H) 3.14 -3.21 (m, 1 H) 2.74 - 2.83 (m, 1 H) 2.14 - 2.28 (m, 3 H) 2.01 - 2.08 (m, 2 H) 1.45 -1.79 (m, 5 H)。

實例 40：2-{3-[(1*R*)-1-{[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基}乙基]苯基}-2,2-二氟乙腈之合成



步驟 1

【0382】　在室溫下，在 1 小時內向 2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(5.7 mL，44 mmol)於 DMSO (30 mL)中之溶液中添加 Cu 粉(3.37 g，53.2 mmol)。隨後添加 1-溴-3-碘-苯(5 g，17.6 mmol，2.25 mL)，並且將混合物加熱至 70°C後維持 3 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且用 H_2O 稀釋濾液並且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，且在減壓下移除溶劑，得到 2-(3-溴苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(2.5 g，粗物質)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 7.57 - 7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 1H)。

步驟 2

【0383】 在室溫下，在 N_2 下向 2-(3-溴苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(1.5 g，6.0 mmol)於 DMF (15 mL)中之混合物中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(2.43 mL，7.20 mmol)及 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (211 mg，0.30 mmol)。隨後將混合物加熱至 100°C並攪拌 2 小時。添加飽和 CsF 水溶液(10 mL)並且將反應物攪拌 10 分鐘，隨後過濾。用 EtOAc 萃取水相且用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下移除溶劑。向殘餘物中添加 2 N HCl (20 mL)並且在室溫下將混合物攪拌 2 小時，隨後用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-(3-乙醯基苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(1 g，78%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (br s, 1H), 8.08 - 8.42 (m, 3H), 7.82 - 7.84 (m, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

步驟 3/4

【0384】 在室溫下，在 N_2 下向 2-(3-乙醯基苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(1 g，4.7 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (3.89 mL，18.76 mmol)及 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(625 mg，5.2 mmol)。將混合物加熱至 80°C並攪拌 2 小時。冷卻至 0°C 之後，添加 $LiBH_4$ (102 mg，4.7 mmol)並且在 0°C下將反應混合物攪拌 1 小時。添加水且用 EtOAc 萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機相且向萃取物中添加 NBS (184 mg，1.04 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，隨後用 2 N HCl (3 mL)淬滅。用 MTBE 洗滌水相且用 $NaHCO_3$ 水溶液將 pH 調節至約 7-8。在凍乾器上移除水，並且將粗殘餘物溶解於 5:1 DCM:MeOH (5 mL)中，濾出任何固體且在減壓下移除溶劑，得到 2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(300 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{10}H_{13}F_2N_2O$ 計算值：215.1；實驗值 215.2。

步驟 5

【0385】 向 2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(0.3 g，1.4 mmol)及 6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320 mg，1.17 mmol)於 *n*-BuOH (5 mL)中之溶液添加 DIEA (1 mL，5.8 mmol)。將混合物加熱至 80°C後維持 2 小時。冷卻至室溫之後，用鹽水洗滌混合物，用無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(300 mg，57%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.45 - 8.47 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 5.49 - 5.56 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 6

【0386】 在 0°C下，向 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(0.25 g，0.55 mmol)於二噁烷(2.5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.09 mL，1.1 mmol)，繼而添加 TFAA (0.12 mL，0.83 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，隨後添加水且用 EtOAc 萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(150 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 5.45 - 5.59 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 7

【0387】 在室溫下，在 N_2 下向 2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(0.1 g，0.23 mmol)及 4-(4,4,5,5-

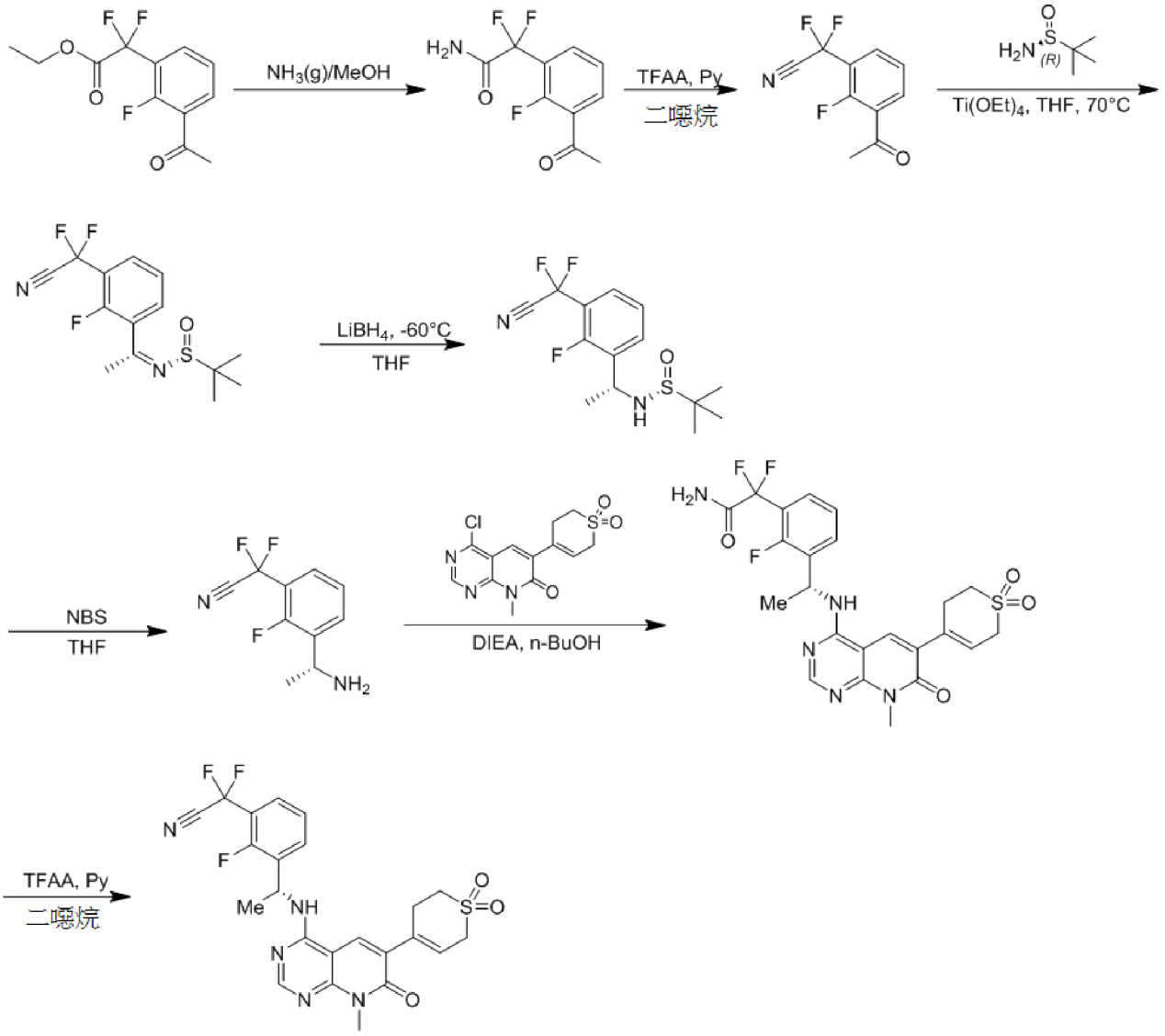
四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-噻喃 1,1-二氧化物(118 mg，0.46 mmol)於二噁烷(1.5 mL)及 H_2O (0.3 mL)中之溶液中添加 Na_2CO_3 (48 mg，0.46 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (16 mg，0.023 mmol)。在 N_2 下將混合物加熱至 100°C並攪拌 6 小時。冷卻至室溫之後，添加水並且用 EtOAc 萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(80 mg，69%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.54 (m, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.54 - 5.58 (m, 1H), 3.82 -3.93 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.05 -3.08 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟 8

【0388】 在 0°C下向 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(0.07 g，0.139 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加吡啶(22 μL，0.28 mmol)，繼而添加 TFAA (29 μL，0.21 mmol)。隨後在室溫下將混合物攪拌 1 小時，隨後添加水且用 EtOAc 萃取水相。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基- 7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]苯基]-2,2-二氟-乙腈(14.3 mg，21%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{23}H_{22}F_2N_5O_3S$ 計算值：486.1；實驗值 486.3；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 - 7.75 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 6.00 - 6.02 (m, 1H), 5.58 - 5.63 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.14 -3.16(m,

2H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 41：2-{3-[(1*R*)-1-{[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-1λ⁶-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基}乙基]-2-氟苯基}-2,2-二氟乙腈之合成



步驟 1

【0389】　在室溫下將 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙酸乙酯(3 g，11 mmol)於 NH_3/MeOH (5 M，30 mL)中之溶液攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(2.6 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{10}H_{10}F_3NO_2$ 計算值：232.1；實驗值 232.2。

步驟 2

【0390】 在 0°C下向 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙醯胺(2.6 g，11 mmol)於二噁烷(26 mL)中之溶液中添加吡啶(1.82 mL，22.5 mmol)，繼而添加 TFAA (3.54 g，16.9 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 1 小時，添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙腈(1.5 g，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 8.13 - 8.17 (m, 1H), 7.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)。

步驟 3

【0391】 向 2-(3-乙醯基-2-氟-苯基)-2,2-二氟-乙腈(1.5 g，7.0 mmol)及 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(853 mg，7.0 mmol)於 THF (15 mL)中之混合物中添加 $Ti(OEt)_4$ (5.84 mL，28.2 mmol)。將混合物加熱至 70°C並攪拌 0.5 小時。冷卻至室溫之後，添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*,Z)-N-(1-(3-(氰基二氟甲基)-2-氟苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.1 g，49%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{14}H_{17}F_3N_2OS$ 計算值：317.1；實驗值 317.0。

步驟 4

【0392】 向(*R*,Z)-N-(1-(3-(氰基二氟甲基)-2-氟苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(340 mg，1.07 mmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 $LiBH_4$ (23 mg，1.07 mmol)。在-60°C下將反應物攪拌 0.5 小時，隨後用 H_2O 淬滅且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[氰基(二氟)甲基]-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(100 mg，29%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{14}H_{19}F_3N_2OS$ 計算值：319.1；實驗值 319.1。

步驟 5

【0393】 向(*R*)-N-[(1*R*)-1-[3-[氰基(二氟)甲基]-2-氟-苯基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(0.1 g，0.31 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 NBS (61 mg，0.34 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 1 小時，隨後添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。將水相凍乾並且將乾殘餘物溶解於 5:1 DCM ：MeOH (2 mL)中。濾出固體且在減壓下移除溶劑，得到 2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(70 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{10}H_{11}F_3N_2$計算值：215.1；實驗值 215.2。

步驟 6

【0394】 向 2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(70 mg，0.33 mmol)及 4-氯-6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(85 mg，0.26 mmol)於 *n*-BuOH (1 mL)中之溶液中添加 DIEA (0.28 mL，1.63 mmol)。將混合物加熱至 80°C並攪拌 0.5 小時。冷卻至室溫之後，用 EtOAc 萃取反應混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(20 mg，12%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{24}F_3N_5O_4S$計算值：522.1；實驗值 522.4。

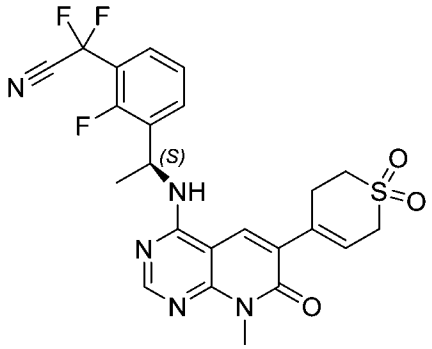
步驟 7

【0395】 在 0°C下向 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙醯胺(20 mg，38 μmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加吡啶(6 μL，77 μmol)，繼而添加 TFAA (8 μL，58 μmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4乾燥，並在減壓下移

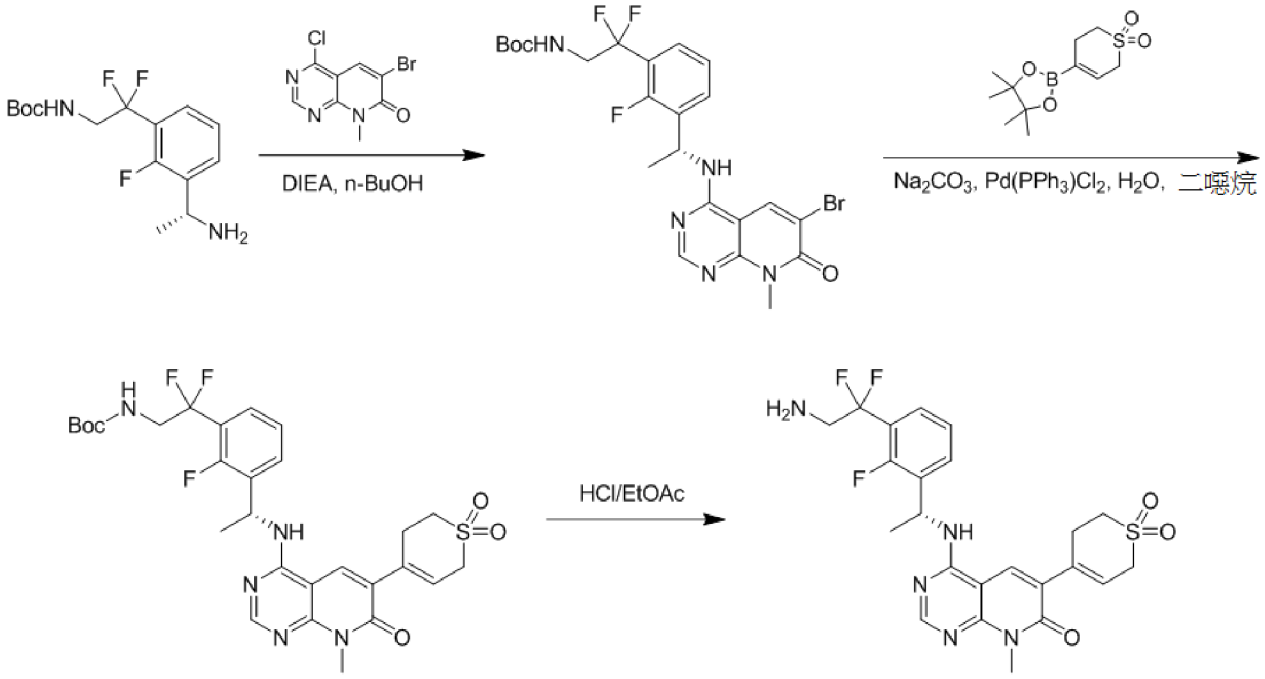
除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙腈(5 mg，26%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3S$ 計算值：504.1；實驗值 504.4；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.78 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.15 -3.16 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0396】　以類似於實例 41 之方式合成表 15 中所示之以下實例 41-1。

表 15. 實例 41-1

實例編號	結構	質量實驗值
41-1		504

實例 42：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(2-胺基-1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫-2H-1λ^6-噻喃-1,1-二酮之合成



步驟 1

【0397】 向 N-[2-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]胺基甲酸第三丁酯(110 mg，0.35 mmol)於 *n*-BuOH (0.5 mL)中之溶液中添加 6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(104 mg，0.38 mmol)及 DIEA (0.3 mL，1.73 mmol)。將反應物加熱至 80°C並攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，添加水並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]胺基甲酸第三丁酯(100 mg，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H)7.46 - 7.54 (m, 2 H) 7.18 - 7.22 (m, 1 H) 6.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 5.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 4.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.79 -3.82 (m, 1 H) 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.18 (s, 9 H)。

步驟 2

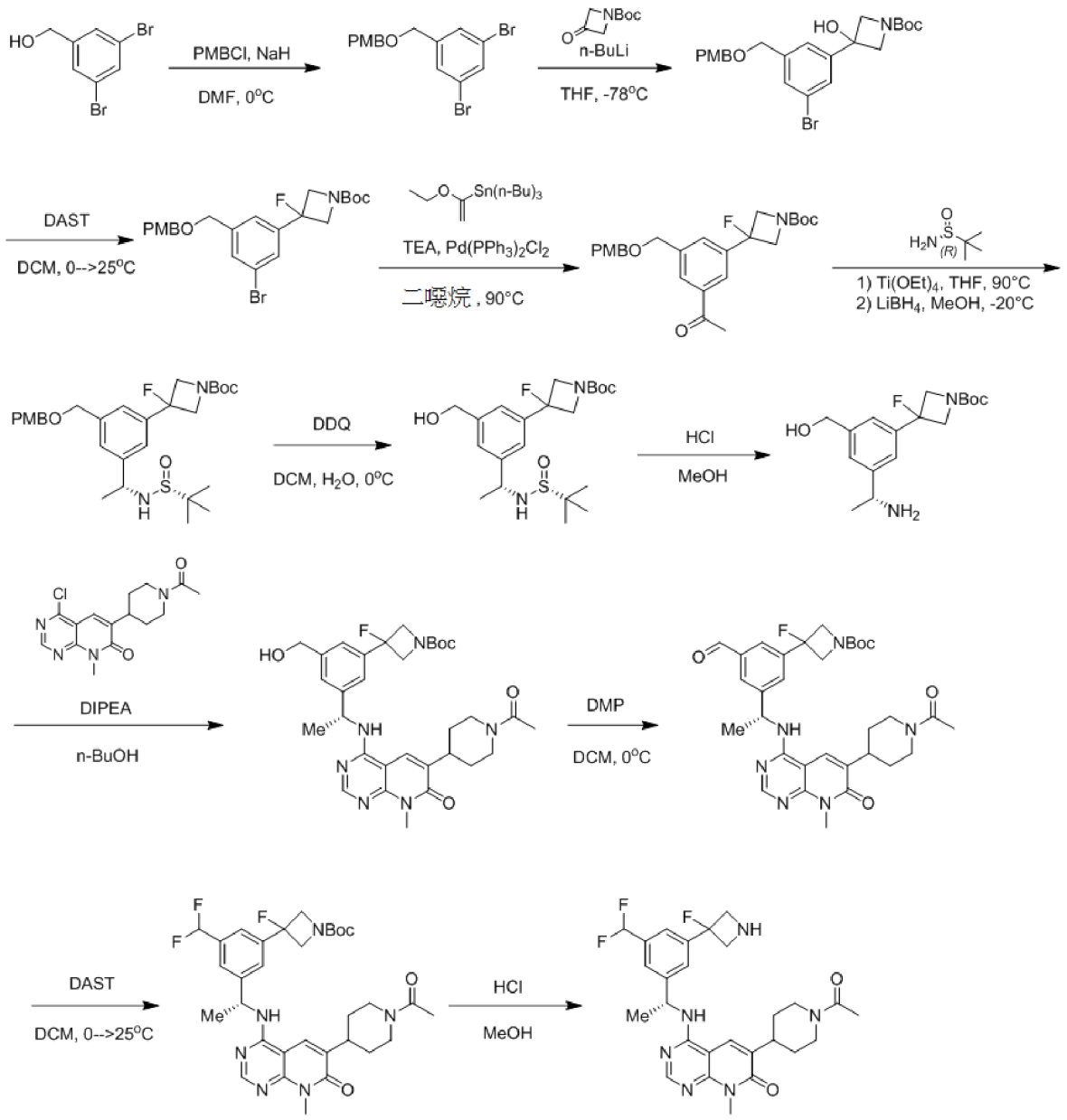
【0398】 在室溫下，在 N_2 下向 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]胺基甲酸第三丁酯(90 mg，

0.16 mmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-噻喃 1,1-二氧化物(46 mg，0.18 mmol)於二噁烷(1 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之混合物中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11 mg，16 μmol)及 Na_2CO_3 (34 mg，0.32 mmol)。在 N_2 下將混合物加熱至 100°C並攪拌 10 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮反應物且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]胺基甲酸第三丁酯(70 mg，71%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{28}H_{33}F_3N_5O_5S$ 計算值：608.21；實驗值 608.4。

步驟 3

【0399】 在室溫下向 N-[2-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-2,2-二氟-乙基]胺基甲酸第三丁酯(70 mg，0.12 mmol)於 EtOAc (1 mL)中之溶液中添加 HCl (4 M EtOAc 溶液，58 μL，232 μmol)，並且將混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(2-胺基-1,1-二氟-乙基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(20 mg，34%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3S$ 計算值：508.2；實驗值 508.3；^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 8.48 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 5.94 (s, 1 H) 5.74 - 5.81 (m, 2 H) 3.82 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.19 -3.34 (m, 6 H) 1.70 -1.72 (m, 3 H)。

實例 43：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟氮雜環丁-3-基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0400】 在 0°C下向(3,5-二溴苯基)甲醇(10 g，37.6 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液中添加 NaH (60 wt%，1.80 g，45 mmol)。在 0°C下將反應物攪拌 20 分鐘，隨後添加 PMB-Cl (6.4 mL，47 mmol)。再攪拌 1 小時之後，用 H_2O 淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 1,3-二溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯(13 g，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 7.59 - 7.53 (m, 1 H), 7.43 (d, J = 1.10 Hz, 2 H), 7.30 - 7.26 (m, 2 H), 6.93 - 6.87 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.82 (s,

3 H)。

步驟 2

【0401】 在-78°C下，在 N_2 下向 1,3-二溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯(7.5 g，19 mmol)於 THF (75 mL)中之溶液中添加 2.5 M *n*-BuLi (7 mL，17.5 mmol)。在-78°C下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後添加含 3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3 g，17 mmol)之 THF (7 mL)。在-78°C下再持續 1 小時之後，添加飽和 NH_4Cl 水溶液且用 EtOAc 萃取混合物，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-羥基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.8 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 1 H), 7.35 - 7.31 (m, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 2 H), 6.85 - 6.80 (m, 2 H), 4.46 - 4.38 (m, 4 H), 4.15 - 4.04 (m, 5 H), 1.40 (s, 9 H)。

步驟 3

【0402】 在 0°C下向 3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-羥基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(7.8 g，16 mmol)於 DCM (80 mL)中之溶液中添加 DAST (4.31 mL，33 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時。在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-溴-5 -[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.4 g，69%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + Na] $C_{23}H_{28}BrFNO_4Na$ 計算值：502.1；實驗值 502.0。

步驟 4

【0403】 在 N_2 下向 3-[3-溴-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.4 g，11 mmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(5.69 mL，16.86 mmol)於二噁烷(60 mL)中之溶液中添加 TEA (3.91 mL，28.1 mmol)及

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (395 mg，0.56 mmol)。在 90°C下將反應物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，使用 2 M HCl 將混合物酸化至 pH 約 2 並攪拌 1 小時。濾出固體且用 EtOAc 萃取濾液。將有機層傾入 KF 水溶液中並攪拌 20 分鐘。再次過濾混合物且用鹽水洗滌有機層，用 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 3-[3-乙醯基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4.1 g，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 7.94 (d, *J* = 18.08 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.38 Hz, 2 H), 6.91 (d, *J* = 8.38 Hz, 2 H), 4.57 (d, *J* = 13.89 Hz, 4 H), 4.47 - 4.39 (m, 2 H), 4.30 - 4.22 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H)。

步驟 5

【0404】 向 3-[3-乙醯基-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4.1 g，9.2 mmol)於 THF (45 mL)中之溶液中添加 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.68 g，13.9 mmol)及 $Ti(OEt)_4$ (3.8 mL，18.5 mmol)。在 90°C下將反應混合物攪拌 2 小時，隨後冷卻至-20°C。添加甲醇(0.37 mL，9.2 mmol)及 $LiBH_4$ (1.0 g，46 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用 H_2O 淬滅，用 THF 萃取，且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.6 g，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-d) δ ppm 7.32 - 7.20 (m, 5 H), 6.87 - 6.80 (m, 2 H), 4.53 - 4.48 (m, 1 H), 4.46 (s, 3 H), 4.37 - 4.27 (m, 2 H), 4.22 - 4.12 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.47 -1.39 (m, 12 H), 1.16 (s, 9 H)。

步驟 6

【0405】 在 0°C下向 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基甲基]苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.6 g，4.7 mmol)

於 DCM (26 mL)及 H_2O (1.3 mL)中之溶液中添加 DDQ (1.3 g，5.9 mmol)。將反應物攪拌 2 小時，隨後添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液且用 DCM 萃取混合物，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁亞磺醯基]胺基]乙基]-5-(羥基甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2 g，98%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{21}H_{34}FN_2O_4S$ 計算值：429.2；實驗值 429.1。

步驟 7

【0406】 向 3-(3-((*R*)-1-((*R*)-1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)乙基)-5-(羥基甲基)苯基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(400 mg，0.93 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/二噁烷(0.93 mL，3.73 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 1 小時，隨後添加 NaOH/MeOH 以便將 pH 調節至約 7。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到(*R*)-3-(3-(1-胺基乙基)-5-(羥基甲基)苯基)-3-氟氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(303 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{17}H_{26}FN_2O_3$ 計算值：325.2；實驗值 325.2。

步驟 8

【0407】 向 3-[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-5-(羥基甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(303 mg，0.93 mmol)於 *n*-BuOH (6 mL)中之溶液中添加 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(330 mg，1.03 mmol)及 DIPEA (0.49 mL，2.8 mmol)。在 90°C下將反應物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-(羥基甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(280 mg，49%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{32}H_{42}FN_6O_5$ 計算值：609.3；實驗值 609.3。

步驟 9

【0408】 在 0℃下向 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-(羥基甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(190 mg，0.31 mmol)於 DCM (3.8 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(0.14 ml，0.47 mmol)。將反應物攪拌 1 小時，隨後添加 H_2O 且用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-甲醯基-苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(100 mg，53%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{32}H_{40}FN_6O_5$ 計算值：607.3；實驗值 607.3。

步驟 10

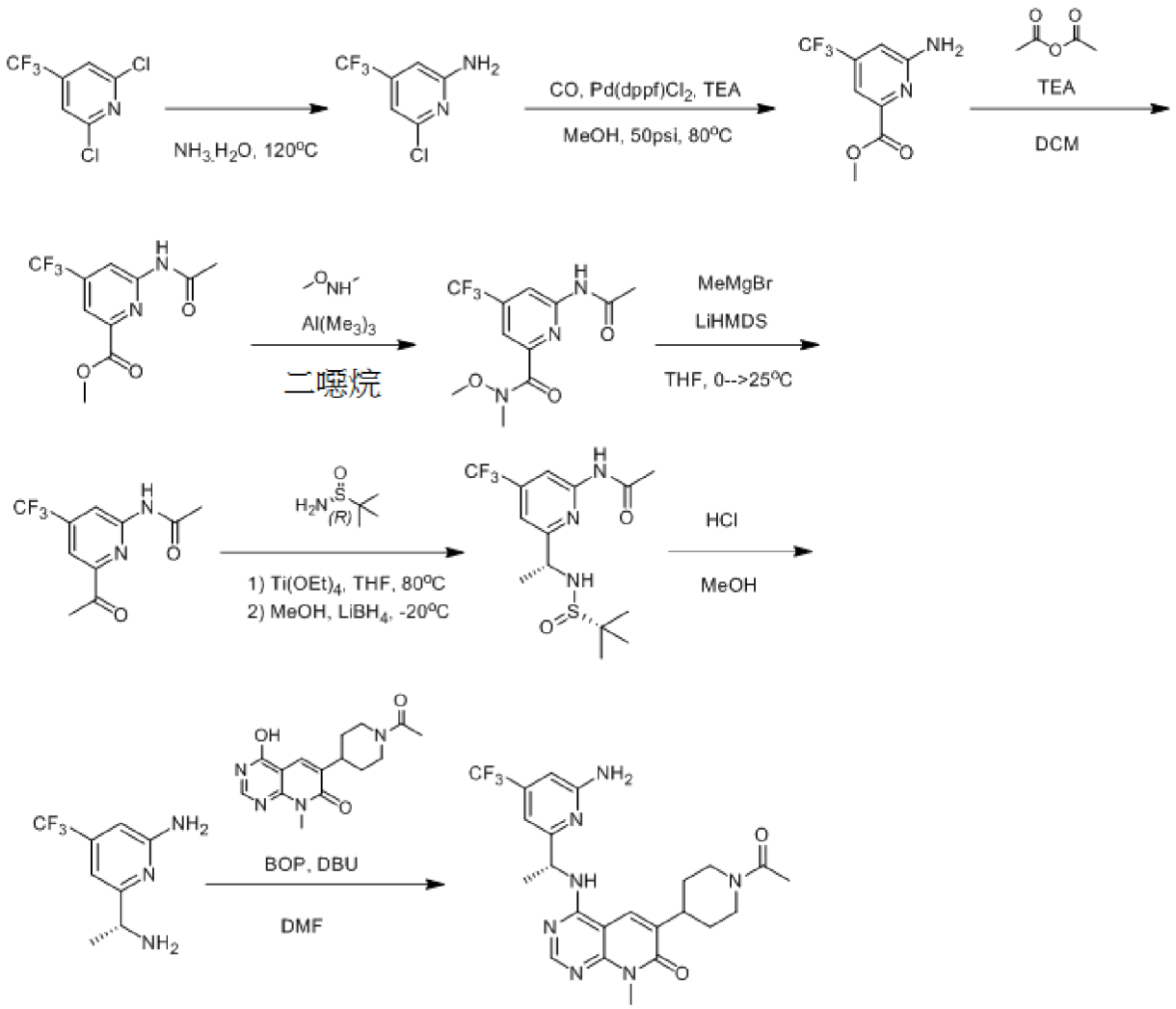
【0409】 在 0℃下向 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-甲醯基-苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.15 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 DAST (0.1 mL，0.74 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 1 小時，隨後添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液且用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-(二氟甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(63 mg，68%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{32}H_{40}F_3N_6O_4$ 計算值：629.3；實驗值 629.2。

步驟 11

【0410】 將 3-[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-5-(二氟甲基)苯基]-3-氟-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁

酯(40 mg，64 μmol)溶解於 HCl (3 N MeOH 溶液，2 mL)中。在室溫下攪拌 1 小時之後，使用 NaOH/MeOH 將反應物調節至 pH 約 7 且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟氮雜環丁-3-基)苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(7 mg，20%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{27}H_{32}F_3N_6O_2$ 計算值：529.2；實驗值 529.3；^{1}H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.51 - 8.44 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.80 - 7.74 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.81 (t, *J* = 56 Hz, 1 H), 5.64 - 5.55 (m, 1 H), 4.76 - 4.67 (m, 1 H), 4.51 - 4.32 (m, 4 H), 4.11 - 4.02 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.26 -3.10 (m, 2 H), 2.81 - 2.71 (m, 1 H), 2.14 (d, *J* = 4 Hz, 3 H), 2.08 -1.94 (m, 2 H), 1.66 (d, *J* = 4 Hz, 3 H), 1.63 -1.51 (m, 1 H)。

實例 44：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[1-[6-胺基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0411】 在 120°C下將 2,6-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(1 g，4.6 mmol)於 NH_3 (30%水溶液，17.5 mL，137 mmol)中之溶液攪拌 24 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(583 mg，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.01 (s, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H)。

步驟 2

【0412】 在 CO 氛圍下向 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500 mg，2.54 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (208 mg，0.25 mmol)及 TEA (1.06 mL，7.6 mmol)。對懸浮液進行脫氣且用 CO 吹掃三次。在 80°C下，在 CO

(50 Psi)下將混合物攪拌 20 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(410 mg，73%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_8H_8F_3N_2O_2$計算值：221.1, 實驗值 221.2。

步驟 3

【0413】 向 6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(200 mg，0.91 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加乙酸乙醯酯(0.26 mL，2.7 mmol)及 TEA (0.19 mL，1.36 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 10 小時，隨後添加 H_2O 且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-乙醯胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(100 mg，42%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{10}H_{10}F_3N_2O_3$計算值：263.1；實驗值 263.1。

步驟 4

【0414】 向 6-乙醯胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(90 mg，0.34 mmol)及 N-甲氧基甲胺(67 mg，687 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中添加 2 M $Al(CH_3)_3$ (0.34 mL，0.69 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 6 小時，隨後添加 H_2O 且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-乙醯胺基-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(66 mg，66%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{11}H_{13}F_3N_3O_3$計算值：292.08；實驗值 292.05。

步驟 5

【0415】 在 0°C下向 6-乙醯胺基-N-甲氧基-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(50 mg，0.17 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 1 M LiHMDS (0.17 mL，0.17 mmol)。在 0°C下將反應混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加 2 M MeMgBr (0.3 mL，

0.6 mmol)，並且在室溫下將反應物再攪拌 30 分鐘。隨後添加 H_2O 且用 EtOAc 萃取混合物，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到 N-[6-乙醯基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯胺(27 mg，64%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{10}H_{10}F_3N_2O_2$ 計算值：247.1；實驗值 247.0。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H)。

步驟 6

【0416】 向 N-[6-乙醯基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯胺(150 mg，609.30 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(89 mg，0.73 mmol)於 THF (1.5 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (0.25 mL，1.2 mmol)。在 80°C下將反應物攪拌 11 小時，隨後冷卻至 -20°C並添加 MeOH (25 μL，0.61 mmol)及 $LiBH_4$ (13 mg，0.61 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時。添加冰水，並且濾出所得固體。用 EtOAc 萃取濾液，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 N-[6-[(1*R*)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基胺基)乙基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯胺(50 mg，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.33 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 4.57 (q, *J* = 6.91 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 1.54 (d, *J* = 6.84 Hz, 3 H) 1.26 (s, 9 H)。

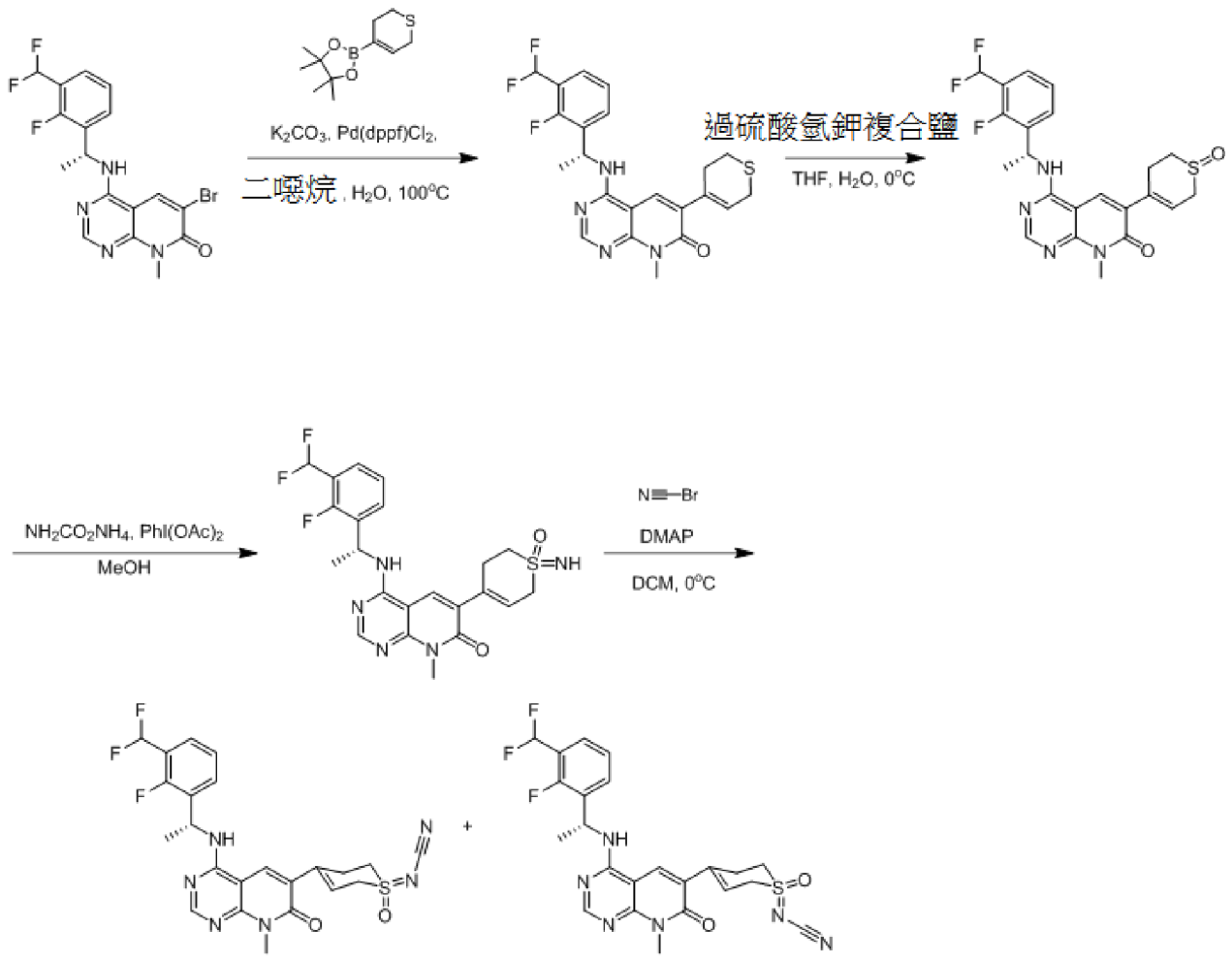
步驟 7

【0417】 向 N-[6-[(1*R*)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基胺基)乙基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯胺(45 mg，0.13 mmol)於 MeOH (0.5 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/MeOH (0.16 mL，0.640 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。在減壓下移除溶劑，得到 6-[(1*R*)-1-胺基乙基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(26 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_8H_{11}F_3N_3$ 計算值：206.1；實驗值 206.2。

步驟 8

【0418】 向 6-[(1*R*)-1-胺基乙基]-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(26 mg，126.72 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 BOP (90 mg，0.2 mmol)及 DBU (57 mL，0.38 mmol)，繼之以 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4 -羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(57 mg，0.19 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 4 小時，隨後過濾。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[1-[6-胺基-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙基胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(5.7 mg，7%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{27}F_3N_7O_2$ 計算值：490.2；實驗值 490.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 8.32 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 5.38 -5.37 (m, 1 H) 4.72 (d, *J* = 14.06 Hz, 1 H) 4.07 (d, *J* = 13.08 Hz, 1 H) 3.77 -3.69 (m, 3 H) 3.25 -3.09 (m, 2 H) 2.76 (t, *J* = 12.59 Hz, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.07 -1.89 (m, 2 H) 1.72 -1.62 (m, 2 H) 1.60 (d, *J* = 6.97 Hz, 3 H)。

實例 45 及實例 46：[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺及[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺之合成



步驟 1

【0419】 將 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(5 g，11.7 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)- 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.3 g，23.4 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (856 mg，1.17 mmol)及 K_2CO_3 (4.85 g，35 mmol)於二噁烷(50 mL)及 H_2O (10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃三次。在 100°C下在 N_2 下將反應物攪拌 12 小時。冷卻至室溫之後，過濾反應混合物且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(4.2 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.00 (t, *J* = 55.0 Hz, 1 H) 6.21 - 6.19 (m, 1 H) 5.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3

H) 3.34 -3.31 (m, 2 H) 2.86 - 2.83 (m, 2 H) 2.70 - 2.68 (m, 2 H) 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

步驟 2

【0420】 在 0°C下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(4 g，9.0 mmol)於 THF (50 mL)及 H_2O (10 mL)中之溶液中添加過硫酸氫鉀複合鹽(2.8 g，4.6 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，隨後用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液淬滅，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-(1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(3 g，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.00 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 6.09 - 6.05 (m, 1 H) 5.79 - 5.73 (m, 1 H) 3.78 -3.73 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.50 -3.44 (m, 1 H) 3.28 -3.22 (m, 1 H) 3.12 -3.05 (m, 1 H) 2.98 - 2.93 (m, 2 H) 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)。

步驟 3

【0421】 向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-(1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.6 g，5.6 mmol)於 MeOH (60 mL)中之溶液中添加(二乙醯氧基碘基)苯(5.4 g，16.9 mmol)及氨胺基甲酸(1.76 g，22.5 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 12 小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(560 mg，21%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{22}H_{23}F_3N_5O_2S$ 計算值：478.1；實驗值 478.0。

步驟 4

【0422】 在 0°C下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100 mg，0.21 mmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 DMAP (28 mg，0.23 mmol)及溴化氰(31 μL, 0.42 mmol)。在 0°C下將混合物攪拌 4 小時。用 H_2O 淬滅反應混合物，用 DCM 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 SFC 純化粗殘餘物，得到[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺(29.2 mg，28%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)及[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺(25.3 mg，24%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)。

[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺：

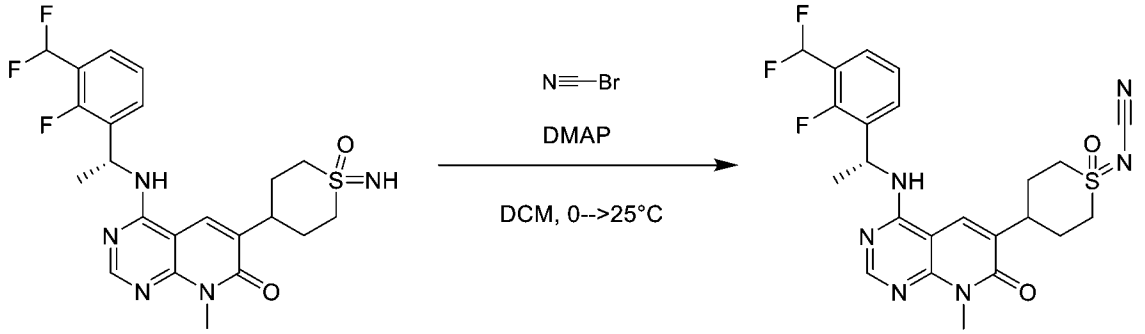
【0423】 LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$ 計算值：503.1；實驗值 503.1；^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 7.01 (t. *J* = 54.8 Hz, 1 H) 6.87 (br d, *J* = 5.6, 1 H) 6.19 - 6.17 (m, 1 H) 5.75 - 5.68 (m, 1 H) 4.29 - 4.18 (m, 2 H) 3.69 -3.63 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.33 -3.36 (m, 1 H) 3.21 -3.12 (m, 1 H) 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻嗪-1-亞基]氰醯胺：

【0424】 LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{22}F_3N_6O_2S$ 計算值：503.1；實驗值 503.0。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.62 (t, *J* = 7.2

Hz, 1 H) 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.01 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 6.92 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 6.20 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H) 5.76 - 5.68 (m, 1 H) 4.29 - 4.17 (m, 2 H) 3.69 -3.65 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.31 -3.15 (m, 2 H) 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例 47：[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-硫雜環己烷-1-亞基]氰醯胺之合成

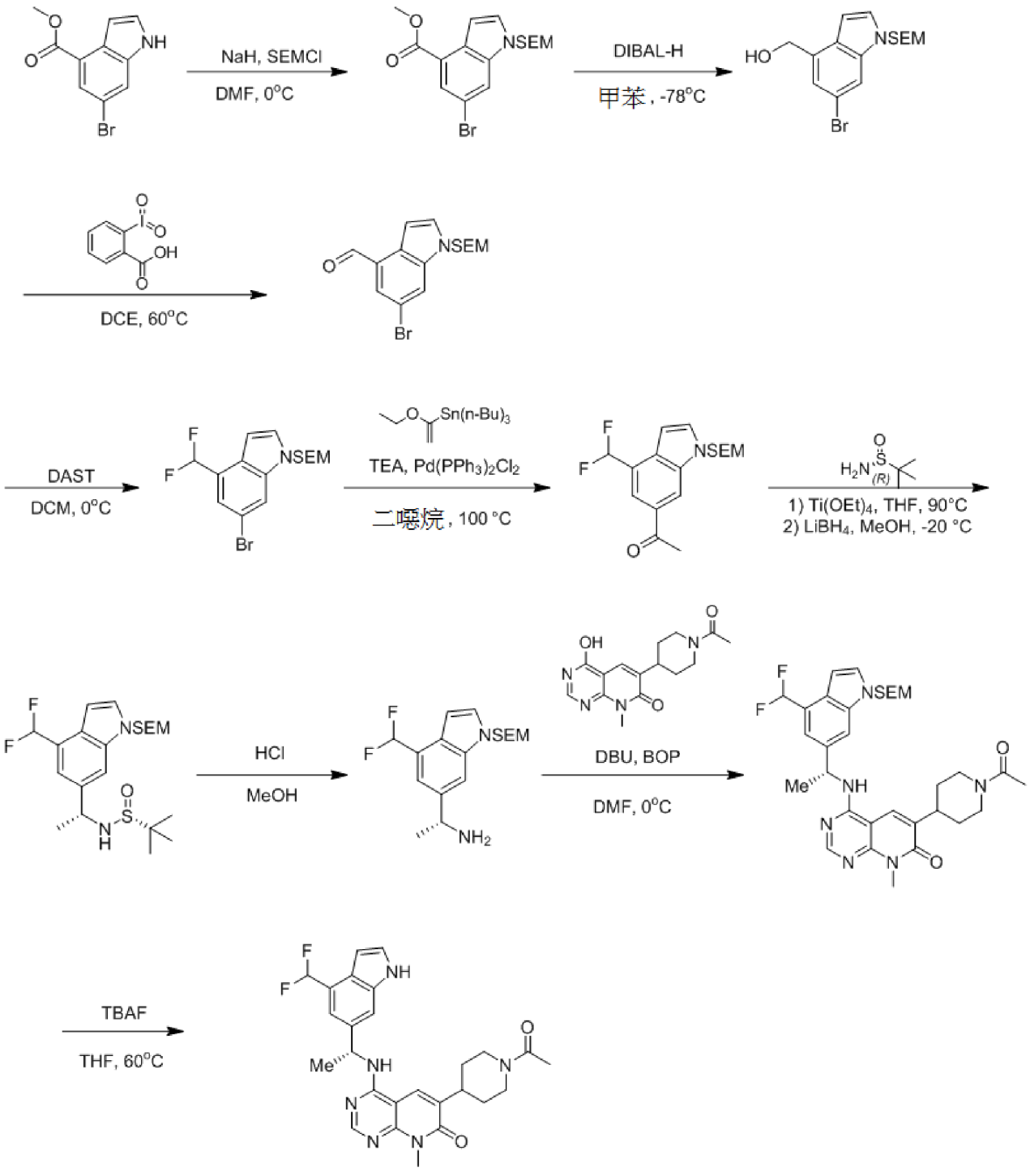


步驟 1

【0425】 在 0°C下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150 mg，0.31 mmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 DMAP (42 mg，0.34 mmol)及溴化氰(46 μL，0.63 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 5 小時，隨後添加 H_2O 且用 DCM 萃取混合物。用 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相，且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到[4-[4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1-側氧基-硫雜環己烷-1-亞基]氰醯胺(17.3 mg，11%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{23}H_{24}F_3N_6O_2S$ 計算值：505.2；實驗值 505.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (br, d, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J* = 54.4 Hz, 1 H) 5.76 - 5.68 (m, 1 H) 3.81 -3.76 (m, 4 H) 3.59 (s, 3 H) 3.38 -3.11 (m, 1 H) 2.35 - 2.15 (m, 4 H) 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例 48：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1H-吲哚-6-基]乙基]胺

基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0426】 在 0°C下向 6-溴-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(3 g，11.8 mmol)於 DMF (36 mL)中之溶液中添加 NaH (60 wt%, 708 mg，17.7 mmol)。將混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加 SEM-Cl (3.1 mL，17.7 mmol)。再持續 2 小時之後，將反應物傾入水中且

用 EtOAc 萃取。用飽和 NH_4Cl 水溶液洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-甲酸甲酯(3.6 g，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.51 -3.46 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。

步驟 2

【0427】 在-78°C下向 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-甲酸甲酯(3.6 g，9.4 mmol)於甲苯(130 mL)中之溶液中添加 DIBAL-H (37.5 mL，37.5 mmol)。將混合物攪拌 2 小時。用 1 M HCl 淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到[6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-基]甲醇(2.7 g，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。

步驟 3

【0428】 向[6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-基]甲醇(2.7 g，7.6 mmol)於 DCE (220 mL)中之溶液中添加 2-碘醯基苯甲酸(3.2 g，11.4 mmol)。在 60°C下將混合物攪拌 8 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-甲醛(2.17 g，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 10.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.54 -3.46 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 8 Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。

步驟 4

【0429】 在 0°C下向 6-溴-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-4-甲醛(1.3 g，3.7

mmol)於 DCM (13 mL)中之溶液中添加 DAST (4.8 mL，37 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 16 小時，隨後用 H_2O 淬滅且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[[6-溴-4-(二氟甲基)吲哚-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(590 mg，43%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{15}H_{21}BrF_2NOSi$ 計算值：376.1；實驗值：376.2。

步驟 5

【0430】 在 N_2 下向三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(0.79 mL，2.4 mmol)及 2-[[6-溴-4-(二氟甲基)吲哚-1-基]甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(590 mg，1.57 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加 TEA (0.54 mL，3.9 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 mg，0.16 mmol)。用 N_2 對混合物吹掃三次，隨後在 100°C下攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，用 1 M HCl 將反應物酸化至 pH=2 並攪拌 16 小時。過濾混合物，並用 EtOAc 萃取濾液。將所合併之有機層與 KF 水溶液一起攪拌 2 小時。藉由過濾移除固體且用鹽水洗滌濾液之有機層，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙酮(460 mg，86%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{17}H_{24}F_2NO_2Si$ 計算值：340.2；實驗值：340.2。

步驟 6

【0431】 向 2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(107 mg，0.88 mmol)及 1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙酮(150 mg，0.44 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (0.34 mL，1.8 mmol)。在 90°C下將反應物攪拌 8 小時，隨後冷卻至-20°C，隨後添加 $LiBH_4$ (11 mg，0.49 mmol)及甲醇(18 μL，0.44 mmol)。在-20°C下將反應物攪拌 30 分鐘。添加水並且用 EtOAc 萃取混合物用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析

純化粗殘餘物，得到(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-6-基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(80 mg，41%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{21}H_{35}F_2N_2O_2SSi$ 計算值：445.2；實驗值：445.2。

步驟 7

【0432】 向(*R*)-N-[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-6-基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(50 mg，0.11 mmol)於甲醇(0.5 mL)中之溶液中添加 HCl/甲醇(4 M MeOH 溶液，42 mL，0.17 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘，隨後使用 NaOH/MeOH 調節至 pH 約 8。在減壓下移除溶劑，得到(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-6-基]乙胺(30 mg，粗物質)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 2H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 3.48 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 0.83 (t, *J* = 8 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H)。

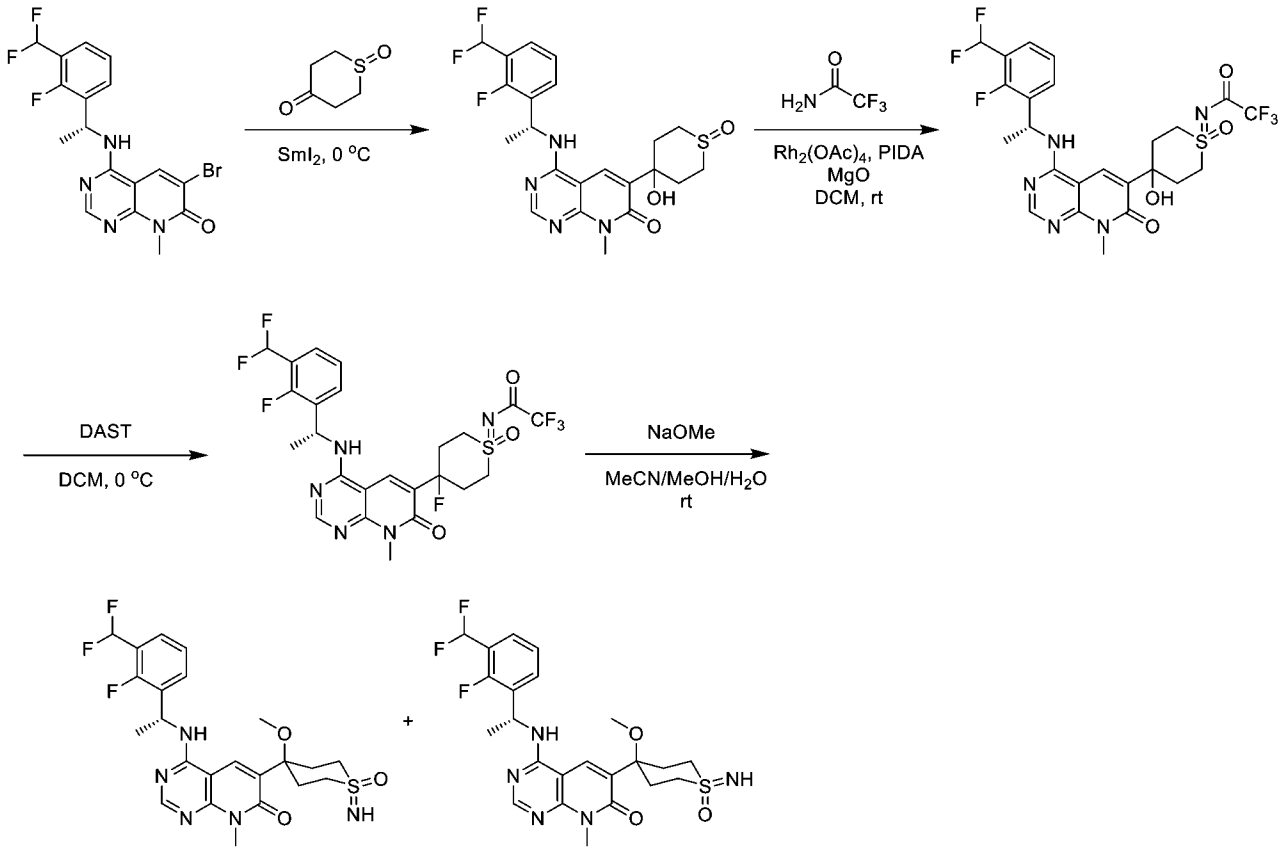
步驟 8

【0433】 在 0°C下向 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(48 mg，0.16 mmol)及(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-6-基]乙胺(30 mg，0.09 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加 DBU (66 μL，0.44 mmol)及 BOP (58 mg，0.13 mmol)。將混合物攪拌 30 分鐘。用 H_2O 淬滅反應物，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲唑-6-基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(40 mg，63%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{32}H_{43}F_2N_6O_3Si$ 計算值：625.3；實驗值；625.4。

步驟 9

【0434】 向 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1-(2-三甲基矽基乙氧基甲基)吲哚-6-基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(32 mg，51 μmol)於 THF (3 mL)中之溶液中添加 1 M TBAF/THF (256 μL，256 μmol)。在 60°C 下將混合物攪拌 48 小時。冷卻至室溫之後，添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-1H-吲哚-6-基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.5 mg，10%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{26}H_{29}F_2N_6O_2$ 計算值：495.2；實驗值；495.2。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.34 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 4.10 -3.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 -3.11 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 4 Hz, 3H), 2.05 -1.88 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.65 -1.50 (m, 2H)。

實例 49 及實例 50：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4*s*)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4*r*)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0435】 在 0°C下向 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.0 g，2.3 mmol)及硫雜環己烷-4-酮 S-氧化物(930 mg，7.0 mmol)於 THF (50 mL)中之溶液中添加碘化釤(0.1 M THF 溶液，164 mL，16.4 mmol)。在 0°C下攪拌 1 小時之後，添加另一份碘化釤(0.1 M THF 溶液，50 mL，5 mmol)並且在 0°C下將混合物再攪拌 1 小時，隨後添加飽和 NH_4Cl 水溶液並且將混合物與 EtOAc 一起。使所合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。經由逆相急驟管柱層析純化粗產物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基-1-側氧基-1λ⁴-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(169 mg，15%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.03 (m, 2H), 5.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 2

【0436】 在室溫下將 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基-1-側氧基-1λ⁴-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150 mg，0.31 mmol)、三氟乙醯胺(71 mg，0.6 mmol)、乙酸銠(II)二聚體(6 mg，0.01 mmol)、(二乙醯氧基碘基)苯(151 mg，0.47 mmol)及氧化鎂(50 mg，1.25 mmol)於無水 DCM (15 mL)中之溶液攪拌隔夜。此時間之後，再次添加相同份數之三氟乙醯胺、乙酸銠(II)二聚體、(二乙醯氧基碘基)苯及氧化鎂，且在室溫下將反應混合物再攪拌 72 小時。經由 Celite®墊過濾反應混合物，用 DCM 洗滌並濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到 *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1-亞基]-2,2,2-三氟乙醯胺(82 mg，44%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.00 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.90 -3.77 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.26 -3.13 (m, 2H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 3

【0437】 在 0°C下，在氬氣氛圍下向 *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-羥基-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1-亞基]-2,2,2-三氟乙醯胺(80 mg，0.13 mmol)於無水 DCM (2.4 mL)中之溶液中添加 DAST (27 μL，0.20 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時之後，用 1.0 M $NaHCO_3$ 水溶液淬滅反應混合物且用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層。在減壓下移除溶劑，得到 *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]-乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1-亞基]-2,2,2-三氟乙醯胺(73 mg，粗物質)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.03 (m, 2H), 5.73 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 -3.83 (m, 4H), 3.66 -3.46 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 4

【0438】 向 *N*-[4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氟-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-1-亞基]-2,2,2-三氟乙醯胺(60 mg，0.10 mmol)於乙腈(1.5 mL)、甲醇(750 μL)及水(300 μL)之混合物中之溶液中添加甲醇鈉(49 mg，0.91 mmol)。在室溫下攪拌隔夜之後，用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層，且藉由製備型 HPLC 純化粗產物，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4s)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7.0 mg，13%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4r)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7.1 mg，14%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)。

4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4s)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

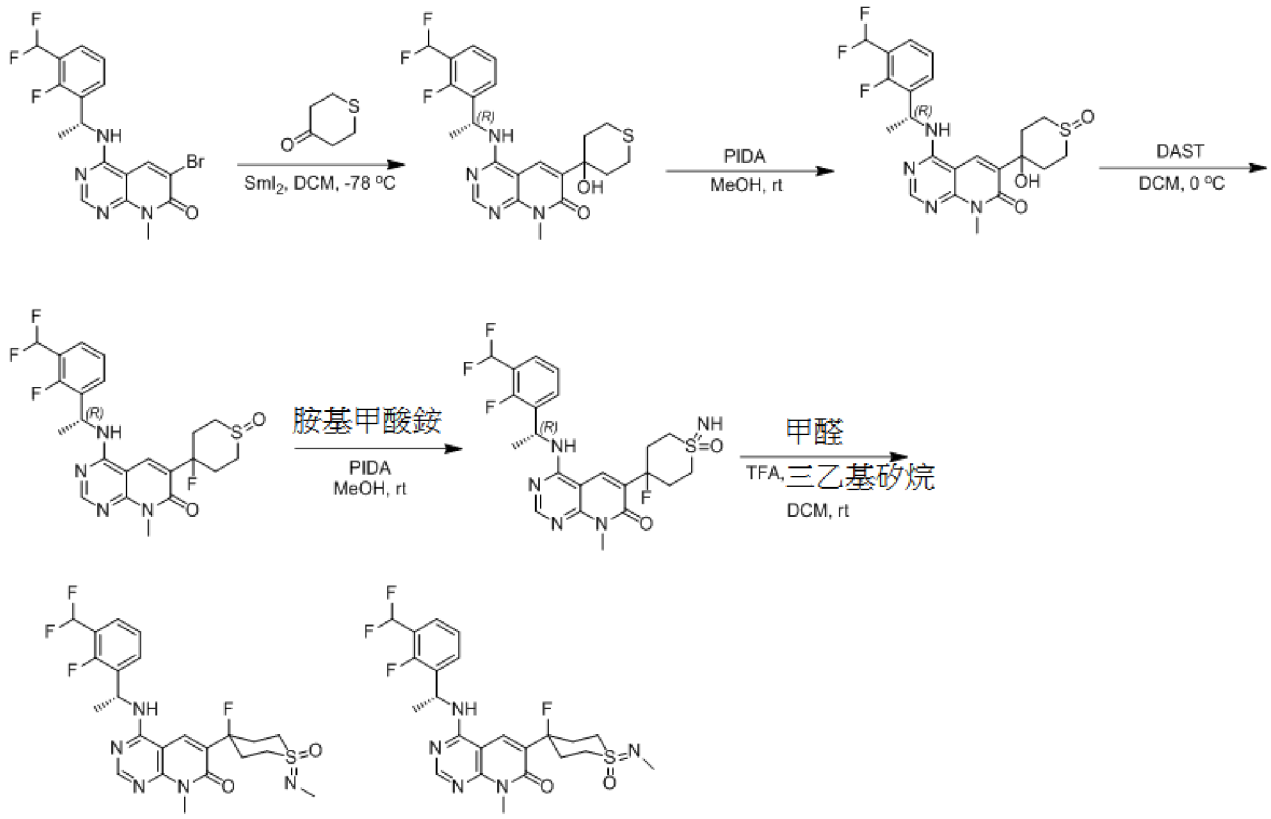
【0439】 LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$ 計算值：510.2；實驗值 509.8；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.74 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.20 (ddd, J = 20.2, 6.5, 3.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.99 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.38 (dd, J = 22.9, 9.3

Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4*r*)-1-亞胺基-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0440】 LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3S$ 計算值：510.2；實驗值509.7；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 5.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.30 -3.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 51 及實例 52：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4*s*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4*r*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0441】 將 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮(2.5 g，5.9 mmol)及四氫-4H-噻喃-4-酮(1.43 g，11.7 mmol)溶解於無水 THF (90 mL)中，並且在-78℃下冷卻溶液。將 SmI_2 (0.1 M THF 溶液，414 mL，41.4 mmol)冷卻至-78℃並導入反應混合物中。在-78℃下攪拌 30 分鐘之後，允許反應物升溫至室溫，添加飽和 NH_4Cl 水溶液且用 DCM 萃取混合物。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相，且在減壓下移除溶劑，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.34 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{23}F_3N_4O_2S$ 計算值：464.2；實驗值 464.6。

步驟 2

【0442】 將 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.3 g，5.0 mmol)及碘苯二乙酸

(2.5 g，7.5 mmol)溶解於 MeOH (67 mL)中且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基-1-側氧基-1λ^6-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.3 g，產率=54%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.03 - 2.75 (m, 6H), 1.77 -1.65 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 3

【0443】 將 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-氟-1-側氧基-1λ^4-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.08 g，2.24 mmol)、碘苯二乙酸(1.80 g，5.60 mmol)及胺基甲酸銨(860 mg，8.95 mmol)溶解於 MeOH (27 mL)中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，隨後用 1.0 M HCl 水溶液(75 mL)及 EtOAc (75 mL)稀釋。分離諸相且用 1.0 M HCl 水溶液萃取有機相。用 2.0 M $NaHCO_3$ 水溶液中和水相且用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層且在減壓下移除溶劑，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-氟-1-亞胺基-1-側氧基-1λ^6-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(830 mg，產率=74%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 0.5H), 3.70 (s, 0.5H), 3.57 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.11 -3.02 (m, 6H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 4

【0444】 將 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-羥基-1-側氧

基-1λ⁶-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.33 g，2.78 mmol)溶解於無水 DCM (40 mL)中並冷卻至 0°C。添加 DAST (622 μL，4.7 mmol)並將反應混合物留在室溫下攪拌隔夜。隨後，用 DCM 稀釋反應混合物且用 1.0 M $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層，且在減壓下移除溶劑，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-氟-1-側氧基-1λ⁴-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.08 g，粗物質)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33 - 2.74 (m, 6H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.93 -1.78 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟 5

【0445】 使 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-6-(4-氟-1-亞胺基-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300 mg，0.6 mmol)懸浮於乙腈(12 mL)中。向攪拌混合物中添加甲醛水溶液(37 wt%，190 μL，2.41 mmol)及三氟乙酸(185 μL，2.42 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌 30 分鐘。添加三乙基矽烷(385 μL，2.41 mmol)並將反應混合物留在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且使粗殘餘物分配在水與 DCM 之間。添加 $NaHCO_3$ (固體)以便調節至中性 pH。用 DCM 洗滌水相，並且經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4*s*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(32 mg，11%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4*r*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶

-7(8H)-酮(73 mg，25%產率，任意指定之磺醯亞胺構型)。

4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*S*,4*s*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

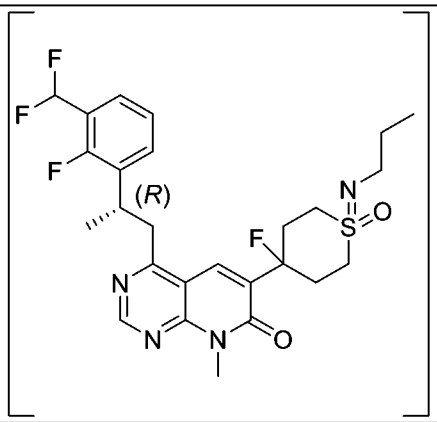
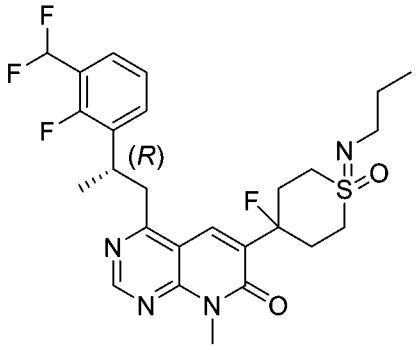
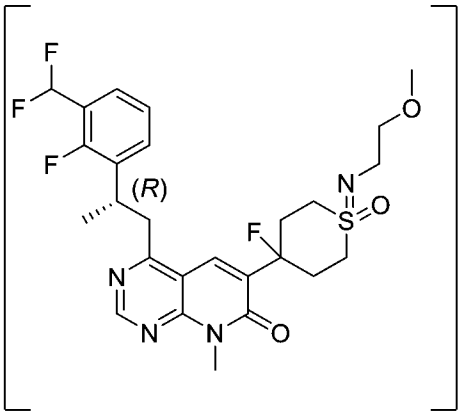
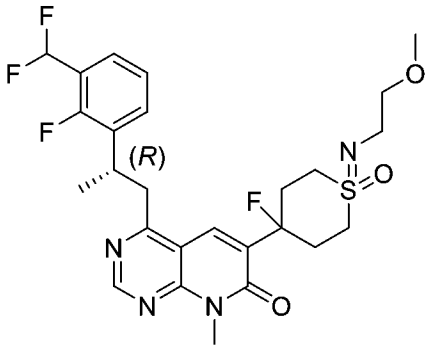
【0446】 LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$ 計算值：512.2；實驗值511.8；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.79 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.64 -3.56 (m, 5H), 3.18 (dt, *J* = 43.0, 13.8 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.17 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

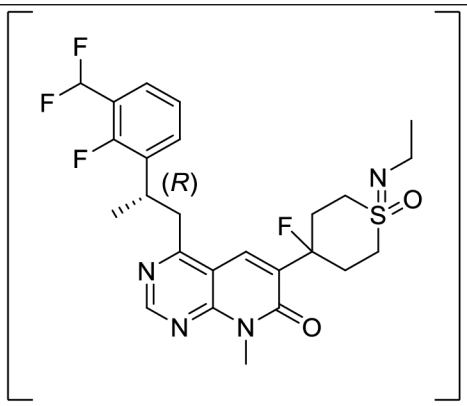
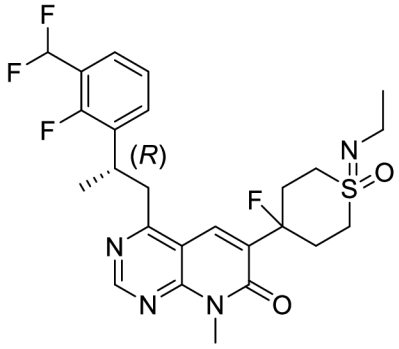
4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-6-((1*R*,4*r*)-4-氟-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0447】 LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{23}H_{26}F_4N_5O_2S$ 計算值：512.2；實驗值511.8；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.74 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30 -3.10 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

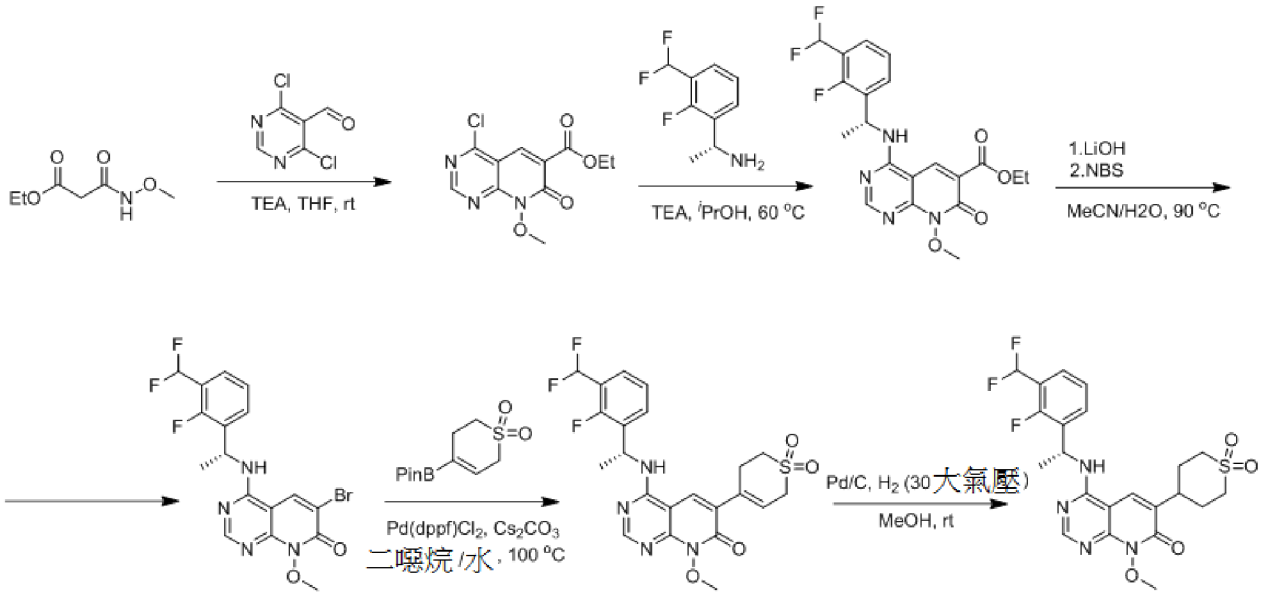
【0448】 以類似於實例 51 及實例 52 之方式合成表 16 中所示之以下實例 51-1 至實例 51-6。

表 16. 實例 51-1 至實例 51-6

實例編號	結構	質量實驗值
51-1		540.1
51-2		540.1
51-3		556.1
51-4		556.1

51-5		526.1
51-6		526.1

實例 53：4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1λ⁶-硫雜環己烷-1,1-二酮之合成



步驟 1

【0449】 向 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(3.45 g，19.49 mmol)於無水 THF (100 mL)中之溶液中添加 2-[(甲氧基)胺甲醯基]乙酸乙酯(4.17 g，25.34 mmol)及三乙胺(6.22 mL，44.84 mmol)且在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。在減壓下移除溶劑且使

殘餘物懸浮於水中並用 EtOAc 萃取。使所合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-氯-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(2.8 g，產率=51%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.34 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 2

【0450】 向 4-氯-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(2.80 g，9.87 mmol)於異丙醇(84 mL)中之溶液中添加(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(2.23 g，9.87 mmol)及三乙胺(4.13 mL，29.61 mmol)。在 60℃下將反應混合物攪拌 2 小時。用 EtOAc 稀釋反應物並且用水洗滌。用 EtOAc 萃取水層，並且經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相。在減壓下移除溶劑且藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(3.3 g，76%產率)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 3

【0451】 向 4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(3.3 g，7.6 mmol)於乙腈(50 mL)與水(50 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(825 mg，19.7 mmol)，並且在 90℃下將反應混合物攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 35℃並添加 NBS (1.35 g，7.56 mmol)，從而將內部溫度保持在 35-45℃。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，

隨後添加另一份 NBS (1.35 g，7.56 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。濾出沈澱物，乾燥且經由急驟層析加以純化，得到 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.2 g，產率=24%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J=56 Hz, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 4

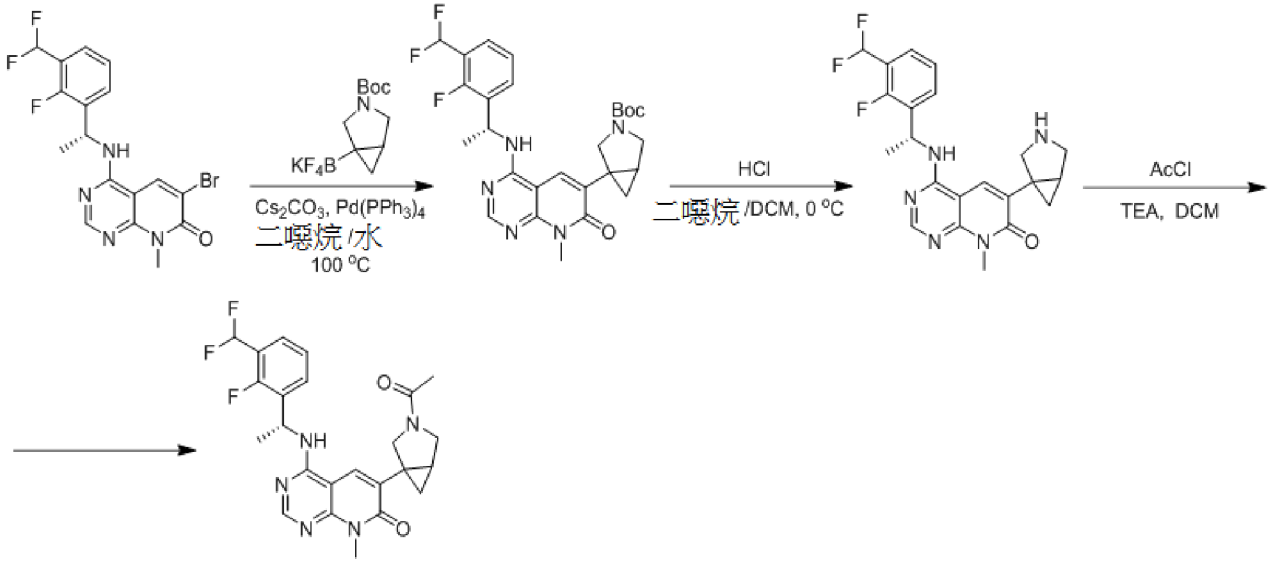
【0452】 將 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(821 mg，1.24 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(23 mL)及水(2.8 mL)中。添加 1,1-二側氧基-1,2,3,6-四氫-2H-噻喃-4-基-硼酸嗽哪醇酯(384 mg，1.49 mmol)及碳酸銫(930 mg，2.85 mmol)。用 Ar 將溶液吹掃 10 分鐘，隨後添加 Pd(dppf)Cl_2 (61 mg，0.06 mmol)，並且用 Ar 將混合物再吹掃 10 分鐘。在微波反應器中在 100°C下將混合物加熱 1 小時。冷卻至室溫之後，濾出所有固體且在減壓下自濾液移除溶劑，得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫-2H-1-噻喃-1,1-二酮(889 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{22}F_3N_4O_4S$ 計算值：495.1；實驗值 495.1。

步驟 5

【0453】 將 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫-2H-1-噻喃-1,1-二酮(877 mg，1.17 mmol)溶解於 MeOH (23 mL)中。隨後添加 Pd/C (20 wt%，175 mg)，並且將反應混合物置於 Parr 反應器中 H_2 氛圍(30 巴)下並且在室溫下攪拌隔夜。經由 Celite® 墊過濾反應混合物，且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，

得到 4-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-1λ^6-硫雜環己烷-1,1-二酮(128 mg，26%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_4S$ 計算值：497.1；實驗值 497.0；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 5.73 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 -3.38 (m, 3H, 與 H_2O 峰重疊), 3.21 -3.11 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 54：6-{3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0454】 將 6-溴-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(700 mg，1.64 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(17.5 mL)及水(5.6 mL)中。添加(3-(第三丁氧基羰基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基)三氟硼酸鉀(710 mg，2.46 mmol)及碳酸銫(2.67 g，8.19 mmol)。用 Ar 將溶液吹掃 10 分鐘，隨後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (322 mg，0.27 mmol)並且在 100°C下將混合物攪拌隔夜。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘

餘物，得到 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(930 mg，99%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{27}H_{31}F_3N_5O_3$ 計算值：530.2；實驗值 530.8。

步驟 2

【0455】 在 0°C下向 1-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(846 mg，1.6 mmol)於 DCM (4.2 mL)中之溶液中添加 HCl (4 M 二噁烷溶液，4.0 mL，16 mmol)，且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，得到 6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(1.05 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{22}H_{23}F_3N_5O$ 計算值：430.2；實驗值 430.4。

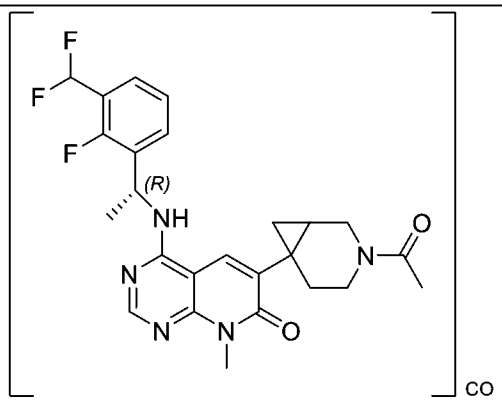
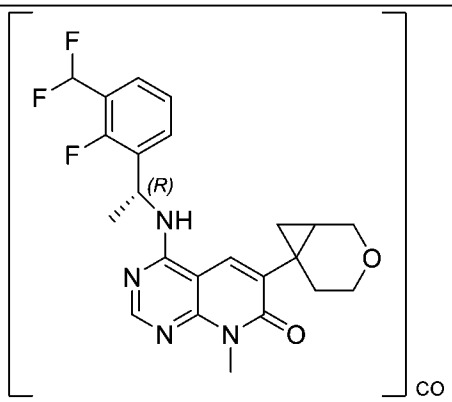
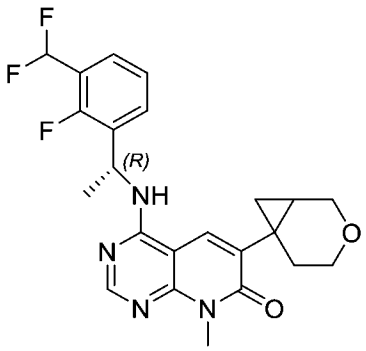
步驟 3

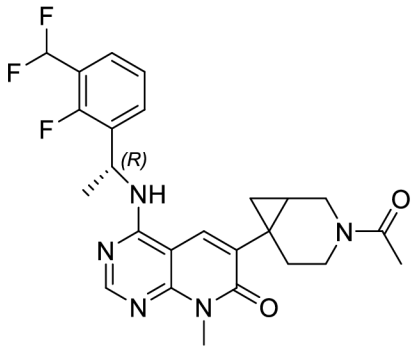
【0456】 向 6-{3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(882 mg，1.89 mmol)及三乙胺(1.32 mL，9.47 mmol)於 DCM (26.5 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(122 μL，1.70 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 20 分鐘，隨後用水淬滅。經 Na_2SO_4 乾燥有機層且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-{3-乙醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-1-基}-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(580 mg，64%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M +H] $C_{24}H_{25}F_3N_5O_2$ 計算值：472.2；實驗值 472.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 - 8.26 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 -3.82 (m, 1H), 3.82 -3.66 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 3.51 -3.39 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* =

6.9 Hz, 3H), 1.22 -1.13 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), 0.79 - 0.68 (m, 1H)。

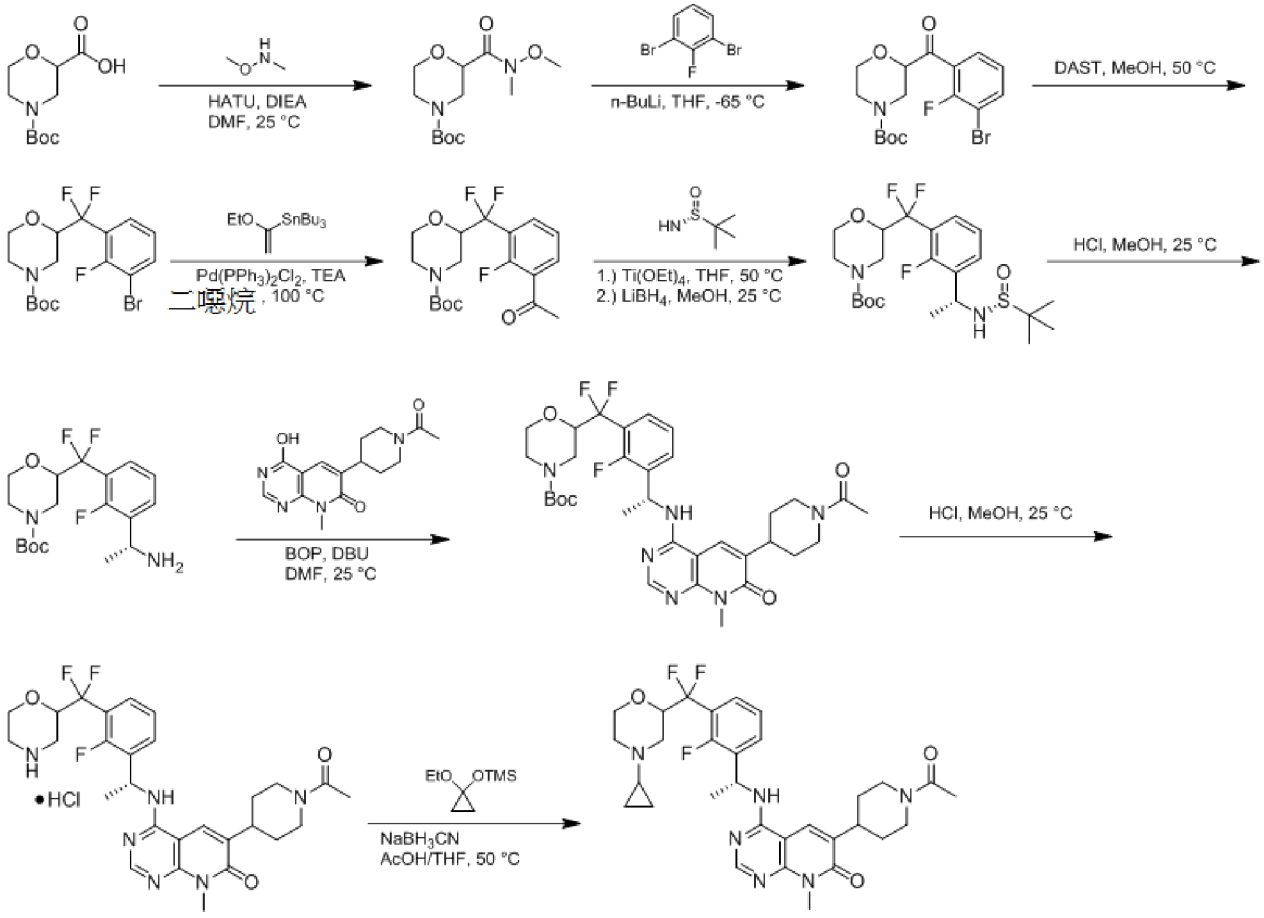
【0457】 以類似於實例 54 之方式合成表 17 中所示之以下實例 54-1 至實例 54-4。

表 17. 實例 54-1 至實例 54-4

實例編號	結構	質量實驗值
54-1		486.2
54-2		445.1
54-3		445.11

54-4		486.2

實例 55：6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-[(4-環丙基嗎啉-2-基)-二氟-甲基]-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0458】 在室溫下向 4-第三丁氧基羰基嗎啉-2-甲酸(10 g，43 mmol)於 DMF (40 mL)中之溶液中添加HATU (25 g，65 mmol)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(6.3 g，65 mmol)及 DIEA (38 mL，216 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 12 小時，隨後添加 H_2O 且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水處理所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4

乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(5 g，42%產率)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.11 -3.91 (m, 2H), 3.86 -3.72 (m, 4H), 3.59 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 2

【0459】 在-65℃下向 1,3-二溴-2-氟-苯(4.0 g，15.7 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 2.0 M *n*-BuLi/己烷溶液(8.6 mL，17.2 mmol)。隨後在-65℃下在 1 小時之時段內添加含 2-[甲氧基(甲基)胺甲醯基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(4.3 g，15.7 mmol)之 THF (10 mL)，隨後在室溫下添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水處理所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-(3-溴-2-氟-苯甲醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(4.0 g，66%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M-55] $C_{12}H_{12}BrFNO_4$ 計算值：332.0；實驗值 332.0。

步驟 3

【0460】 在室溫下向 2-(3-溴-2-氟-苯甲醯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.00 g，5.15 mmol)於 DAST (5.0 mL，37.8 mmol)中之溶液中添加 MeOH (208 μL, 5.15 mmol)。在 50℃下將反應混合物攪拌 3 小時。隨後用 H_2O 稀釋混合物，且用 EtOAc 萃取。用鹽水處理所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[(3-溴-2-氟-苯基)-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.5 g，70%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{16}H_{20}BrF_3NO_3$ 計算值：410.1；實驗值 410.2。

步驟 4

【0461】 將 2-[(3-溴-2-氟-苯基)-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.50 g，3.66 mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.85 mL，5.5 mmol)、TEA (1.27 mL，9.14

mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (257 mg，366 μmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃 3 次。在 100°C下，在 N_2 下將反應混合物攪拌 4 小時。冷卻至室溫之後，向混合物中添加HCl水溶液(2 M，10 mL)並且再攪拌 1 小時。濾出固體且用 EtOAc 萃取濾液。將 KF 水溶液(20 mL，約 1 g KF)傾入所合併之有機萃取物中。將所得混合物攪拌 2 小時，過濾，用鹽水處理，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[(3-乙醯基-2-氟-苯基)-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.0 g，73%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{18}H_{23}F_3NO_4$ 計算值：374.2；實驗值 374.2。

步驟 5

【0462】　向 2-[(3-乙醯基-2-氟-苯基)-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.7 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (1.7 mL，8.0 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(649 mg，5.4 mmol)。在 80°C下將反應混合物攪拌 4 小時。隨後，在 0°C下向混合物中添加 $LiBH_4$ (175 mg，8.04 mmol)及 MeOH (108 μL，2.68 mmol)，且在室溫下將反應物攪拌 4 小時。將混合物傾入 H_2O (20 mL)與 THF (20 mL)之 1:1 混合物中。濾出固體且在減壓下濃縮濾液。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(700 mg，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.84 -3.80 (m, 2H), 3.49 -3.42 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

步驟 6

【0463】　向 2-[[3-[(1*R*)-1-[[(*R*)-第三丁基亞磺醯基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(550 mg，1.15 mmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添

加 4 M HCl/MeOH 溶液(287 μL，1.15 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 30 分鐘，隨後添加 NaOH/MeOH 以便將 pH 調節至約 7。隨後將混合物傾入 MeOH (2 mL)及 DCM (20 mL)中並過濾。在減壓下濃縮濾液，得到 2-[[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(300 mg，粗物質)。^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.40 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.86 -3.83 (m, 2H), 3.51 -3.46 (m, 1H), 3.10 - 2.89 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟 7

【0464】 向 2-[[3-[(1*R*)-1-胺基乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(150 mg，0.4 mmol)於 DMF (5 mL)中之溶液中添加 DBU (181 μL，1.20 mmol)、BOP (230 mg，0.52 mmol)及 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(133 mg，0.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，隨後添加 H_2O (30 mL)且用 EtOAc 萃取混合物。過濾所合併之有機相且用鹽水處理，經無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到 2-[[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(150 mg，57%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{33}H_{42}F_3N_6O_5$計算值：659.3, 實驗值 659.4。

步驟 8

【0465】 向 2-[[3-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-2-氟-苯基]-二氟-甲基]嗎啉-4-甲酸第三丁酯(150 mg，228 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加 4 M HCl/MeOH 溶液(228 μL，0.91 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時，隨後添加 NaOH/MeOH 以便將 pH 調節至約 7。用水稀釋混合物且用 EtOAc 萃取。使所合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，

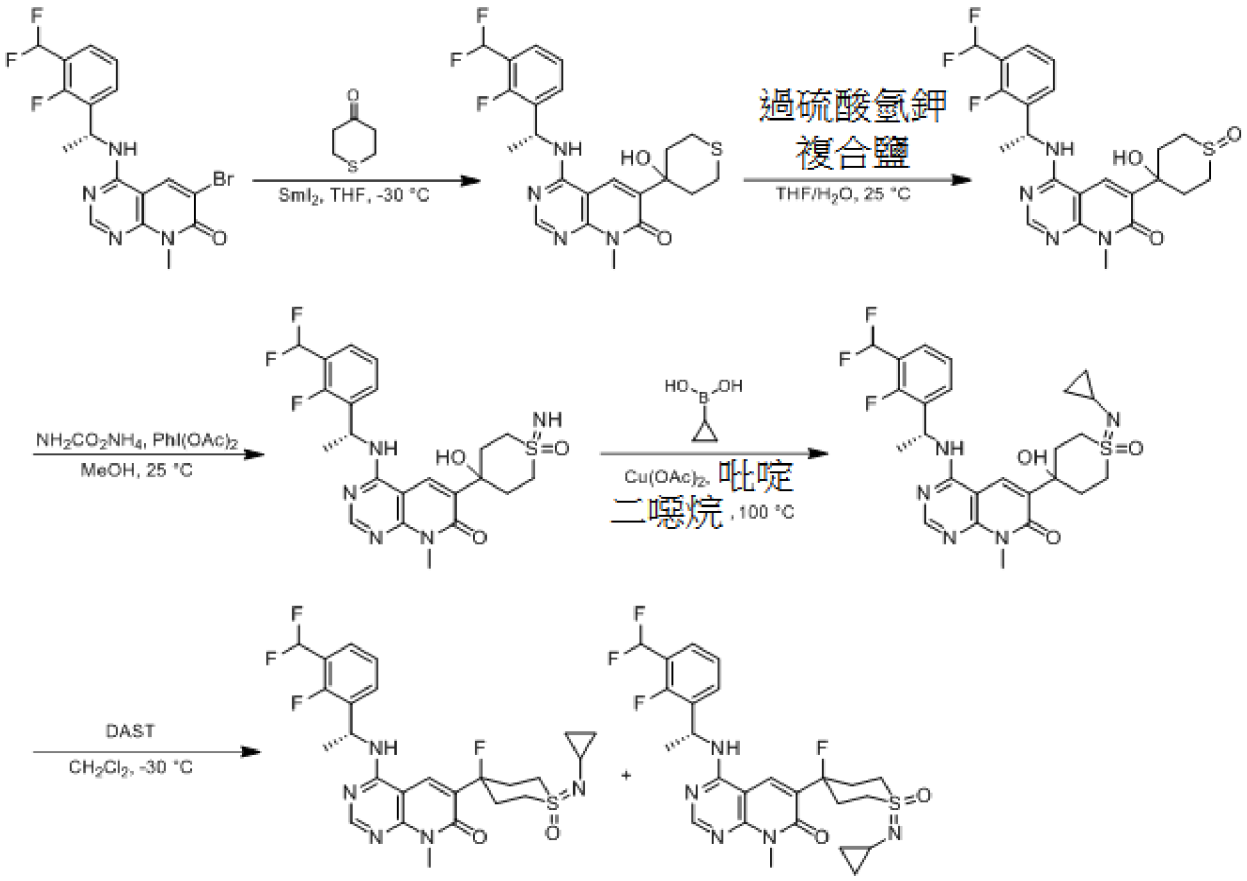
且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 TLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-[二氟(嗎啉-2-基)甲基]-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(120 mg，33%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{28}H_{34}F_3N_6O_3$ 計算值：559.3；實驗值 559.3。

步驟 9

【0466】 在室溫下向 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-[二氟(嗎啉-2-基)甲基]-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(120 mg，215 μmol)於 AcOH (2 mL)及 THF (2 mL)中之溶液中添加 $NaBH_3CN$ (27 mg，430 μmol)及(1-乙氧基環丙氧基)-三甲基-矽烷(65 μL，322 μmol)。在 50°C下將反應混合物攪拌 3 小時。隨後過濾混合物，並在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[3-[(4-環丙基嗎啉-2-基)-二氟-甲基]-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(25 mg，19%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H]：$C_{31}H_{38}F_3N_6O_3$ 計算值：599.3；實驗值 599.3；^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.75 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 3H), 3.86 -3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 3.28 -3.15 (m, 2H), 3.13 -3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 -1.97 (m, 1H), 1.97 -1.93 (m, 1H), 1.65 -1.62 (m, 5H), 0.55 - 0.47 (m, 4H)。

實例 56 及實例 57：6-((1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮及 6-((1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶

-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0467】 在-30℃下，在 N_2 下向 6-溴-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.0 g，2.34 mmol)及四氫噻喃-4-酮(272 mg，2.34 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液中添加 0.1 M SmI_2/THF 溶液(70.2 mL，7.02 mmol)。在-30℃下將反應物攪拌 2 小時，隨後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)處理，過濾且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基四氫噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(720 mg，65%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_2S$ 計算值：465.2；實驗值 465.2。

步驟 2

【0468】 在 0°C下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基四氫噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300 mg，646 μmol)於 THF (5 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加過硫酸氫鉀複合鹽(198 mg，323 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，隨後藉由添加 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10 mL)淬滅且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(170 mg，46%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{22}H_{24}F_3N_4O_3S$ 計算值：481.1；實驗值 481.1。

步驟 3

【0469】 使 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.11 g，2.31 mmol)、$PhI(OAc)_2$ (2.23 g，6.93 mmol)及胺基甲酸銨(721 mg，9.24 mmol)懸浮於 MeOH (10 mL)中，且在室溫下將反應物攪拌 4 小時。隨後在減壓下移除溶劑，且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基-1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(990 mg，86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.46 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.58 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 7.48 (t, *J* = 6 Hz, 1H) 7.23 (t, *J* = 8 Hz, 1H) 7.00 (t, *J* = 56 Hz, 1H) 5.82 - 5.77 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.66 -3.59 (m, 2H) 3.11 -3.06 (m, 2H) 2.96 - 2.89 (m, 2H) 2.26 - 2.21 (m, 2H) 1.66 (d, *J* = 8 Hz, 3H)。

步驟 4

【0470】 在室溫下，在開放空氣中將 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(4-羥基-1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶

-7-酮(1.00 g，2.02 mmol)、$Cu(OAc)_2$ (550 mg，3.03 mmol)及吡啶(391 μL，4.84 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物攪拌 5 分鐘。添加環丙基硼酸(347 mg，4.04 mmol)，並且將反應物加熱至 100°C後維持 6 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-(1-環丙基亞胺基-4-羥基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(800 mg，73%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$ 計算值：536.2；實驗值 536.2。

步驟 5

【0471】 在-30°C下，在 N_2 下向 6-(1-環丙基亞胺基-4-羥基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300 mg，560 μmol)於 DCM (3 mL)中之溶液中添加 DAST (148 μL，1.12 mmol)。在-30°C下將反應物攪拌 5 小時，隨後添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)且用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-((1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(18.6 mg，6%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)及 6-((1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(32.2 mg，11%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。

6-((1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0472】 LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$ 計算值：538.2；實驗值 538.1；

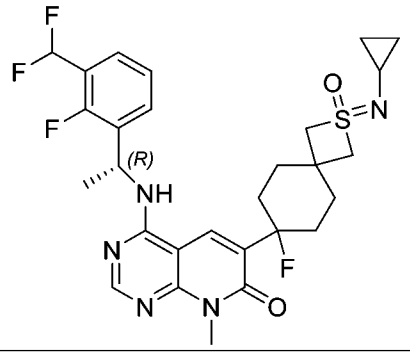
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.63 (t, J = 8 Hz, 1H) 7.51 (t, J = 6 Hz, 1H) 7.37 - 7.10 (m, 2H) 5.77 - 5.70 (m, 1H) 3.57 (s, 3H) 3.42 -3.39 (m, 2H) 3.28 -3.08 (m, 4H) 2.56 - 2.53 (m, 1H) 2.09 - 2.04 (m, 2H) 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H) 0.54 - 0.47 (m, 2H) 0.45 - 0.40 (m, 2H)。

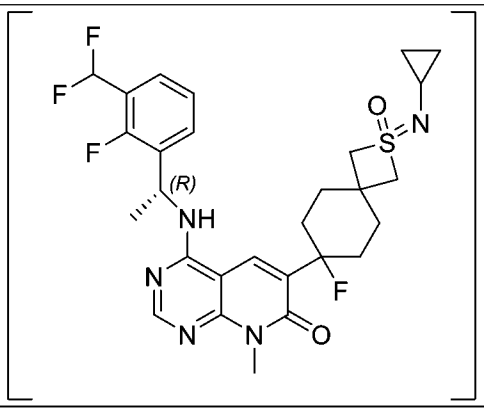
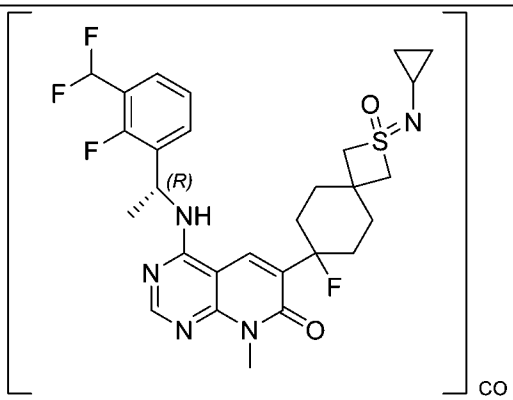
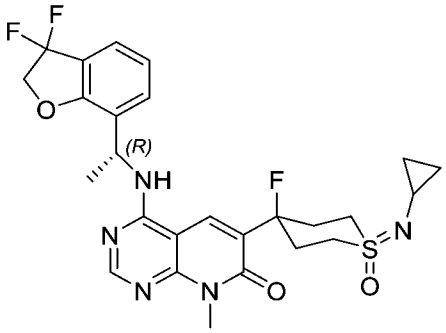
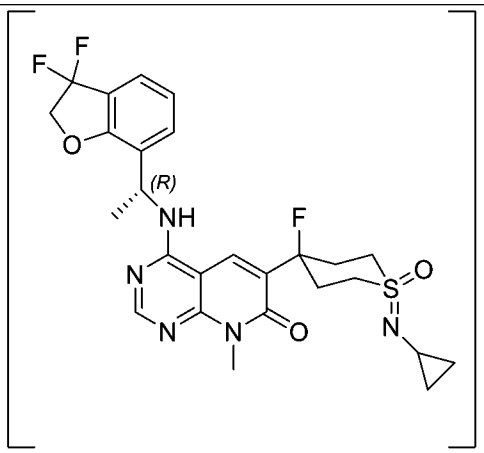
6-((1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-氧負離子基六氫-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0473】 LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{25}H_{28}F_4N_5O_2S$ 計算值：538.2；實驗值 538.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (d, J = 8 Hz, 1H) 8.59 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.63 (t, J = 8 Hz, 1H) 7.51 (t, J = 6 Hz, 1H) 7.37 - 7.10 (m, 2H) 5.78 - 5.71 (m, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.30 -3.13 (m, 6H) 2.59 - 2.55 (m, 1H) 2.16 - 2.14 (m, 2H) 1.57 (d, J = 8 Hz, 3H) 0.51 - 0.47 (m, 2H) 0.37 - 0.34 (m, 2H)。

【0474】 以類似於實例 56 及實例 57 之方式合成表 18 中所示之以下實例 56-1 至實例 56-5。

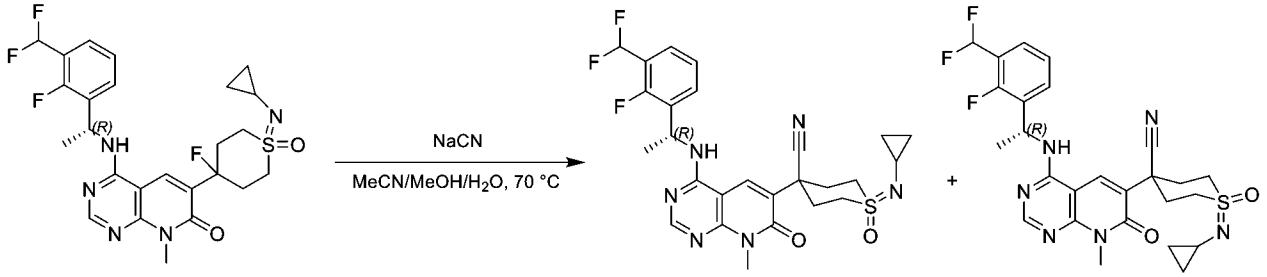
表 18. 實例 56-1 至實例 56-5

實例編號	結構	質量實驗值
56-1		578.12

56-2		578.05
56-3		578.05
56-4		548.1
56-5		548.1

實例58及實例59. (1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物及(1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙

基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物之合成



步驟 1

【0475】 在室溫下，在 N_2 下向 6-(1-環丙基亞胺基-4-氟-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(210 mg，391 μmol)於 MeCN (1 mL)、MeOH (0.6 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之溶液中添加 NaCN (115 mg，2.34 mmol)。在 70°C下將反應物攪拌 10 小時，隨後傾入 Na_2CO_3 水溶液中以便將 pH 調節至約 10。用 EtOAc 萃取混合物，且用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 及製備型 SFC 純化粗殘餘物，得到(1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物(9.1 mg，15%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)及(1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物(7.0 mg，12%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。

(1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物：

【0476】 LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$ 計算值：545.2；實驗值 545.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (d, *J* = 4 Hz, 1H) 8.38 (d, *J* = 8 Hz, 2H) 7.63 (t, *J* = 6 Hz, 1H) 7.52 (t, *J* = 6 Hz, 1H) 7.37 - 7.10 (m, 2H) 5.78 - 5.71 (m, 1H) 3.85

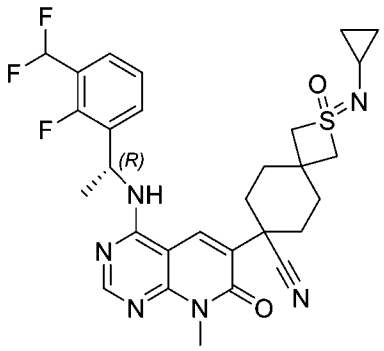
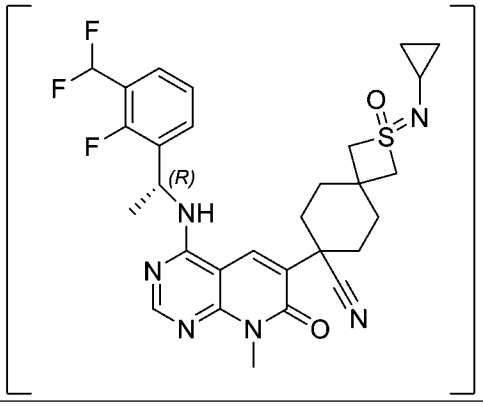
-3.71 (m, 2H) 3.61 (s, 3H) 3.24 -3.21 (m, 2H) 2.78 (d, *J* = 12 Hz, 2H) 2.42 - 2.33 (m, 3H) 1.60 (d, *J* = 8 Hz, 3H) 0.51 - 0.47 (m, 2H) 0.36 - 0.34 (m, 2H)。

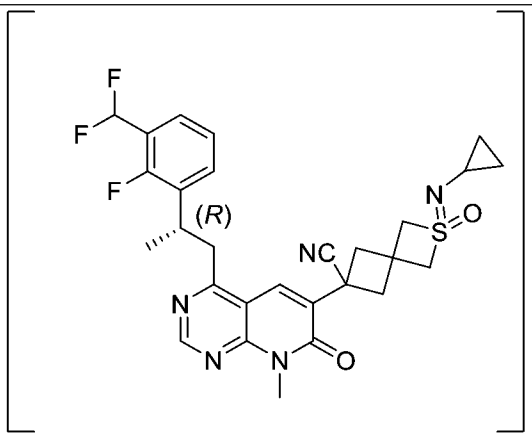
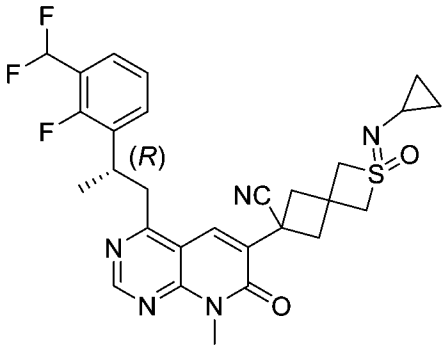
(1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-(4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)六氫-1l6-噻喃-4-甲腈 1-氧化物：

【0477】 LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{26}H_{28}F_3N_6O_2S$ 計算值：545.2。

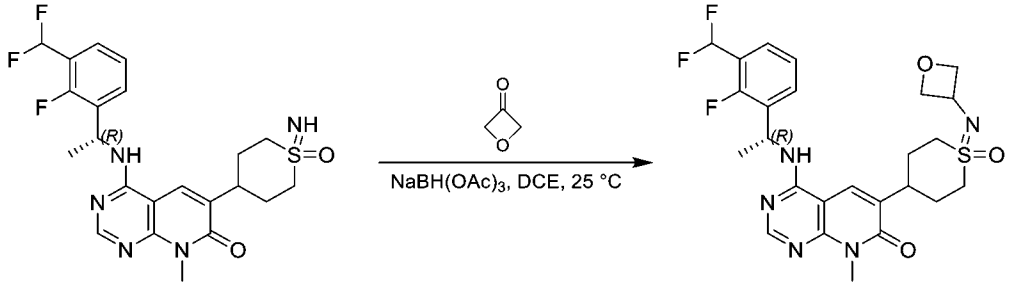
【0478】 以類似於實例 58 及實例 59 之方式合成表 19 中所示之以下實例 58-1 至實例 58-4。

表 19. 實例 58-1 至實例 58-4

實例編號	結構	質量實驗值
58-1		585.2
58-2		585.21

58-3		557.1
58-4		557.1

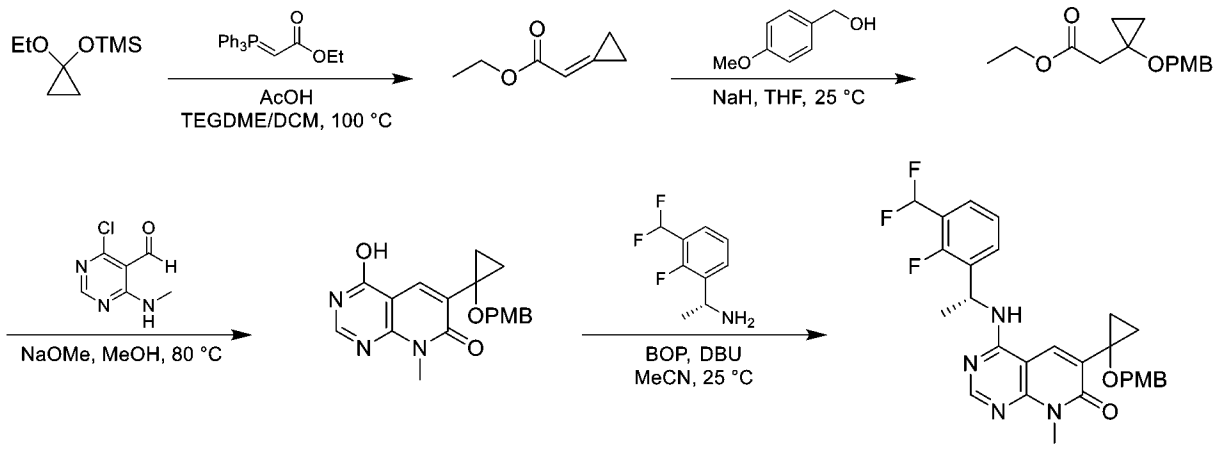
實例 60：4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-[1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



【0479】 向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(280 mg，584 μmol)及氧雜環丁-3-酮(168 mg，2.34 mmol)於 DCE (5 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (371 mg，1.75 mmol)。在 50℃下將反應物攪拌 36 小時，隨後用 H_2O (10 mL)淬滅且用 DCM 萃取。用鹽水處理所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 繼之以製備型 SFC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-[1-(氧雜環丁-3-基亞胺

基)-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9.8 mg，3%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{25}H_{29}F_3N_5O_3S$ 計算值：536.2；實驗值 536.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.46 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H) 8.32 (s, 1 H) 8.26 (s, 1H) 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H) 7.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H) 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H) 5.76 - 5.68 (m, 1H) 4.70 - 4.60 (m, 3H) 4.43 - 4.41 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.24 -3.18 (m, 5H) 2.19 - 2.10 (m, 4H) 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例 61：4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0480】 向[(1-乙氧基環丙基)氧基]三甲基矽烷(6.0 mL，29.8 mmol)及乙酸(853 mL，14.9 mmol)於四乙二醇二甲醚(20 mL)中之溶液中添加 2-(三苯基亞磷烷基)乙酸乙酯(9.35 g，26.9 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液。在 100°C下在壓力管中將反應混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑 DCM 且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-亞環丙基乙酸乙酯(3.0 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 6.23-6.18 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25-1.17 (m, 2H)。

步驟 2

【0481】 向 NaH (60 wt%，159 mg，3.96 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加

(4-甲氧基苯基)甲醇(7.4 mL，59.5 mmol)。將混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加含 2-亞環丙基乙酸乙酯(2.5 g，19.8 mmol)之 THF (2.5 mL)且在室溫下將反應物攪拌 2 小時。添加 H_2O 並且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]乙酸乙酯(160 mg，3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 7.17-7.12 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.18 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 1.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H)。

步驟 3

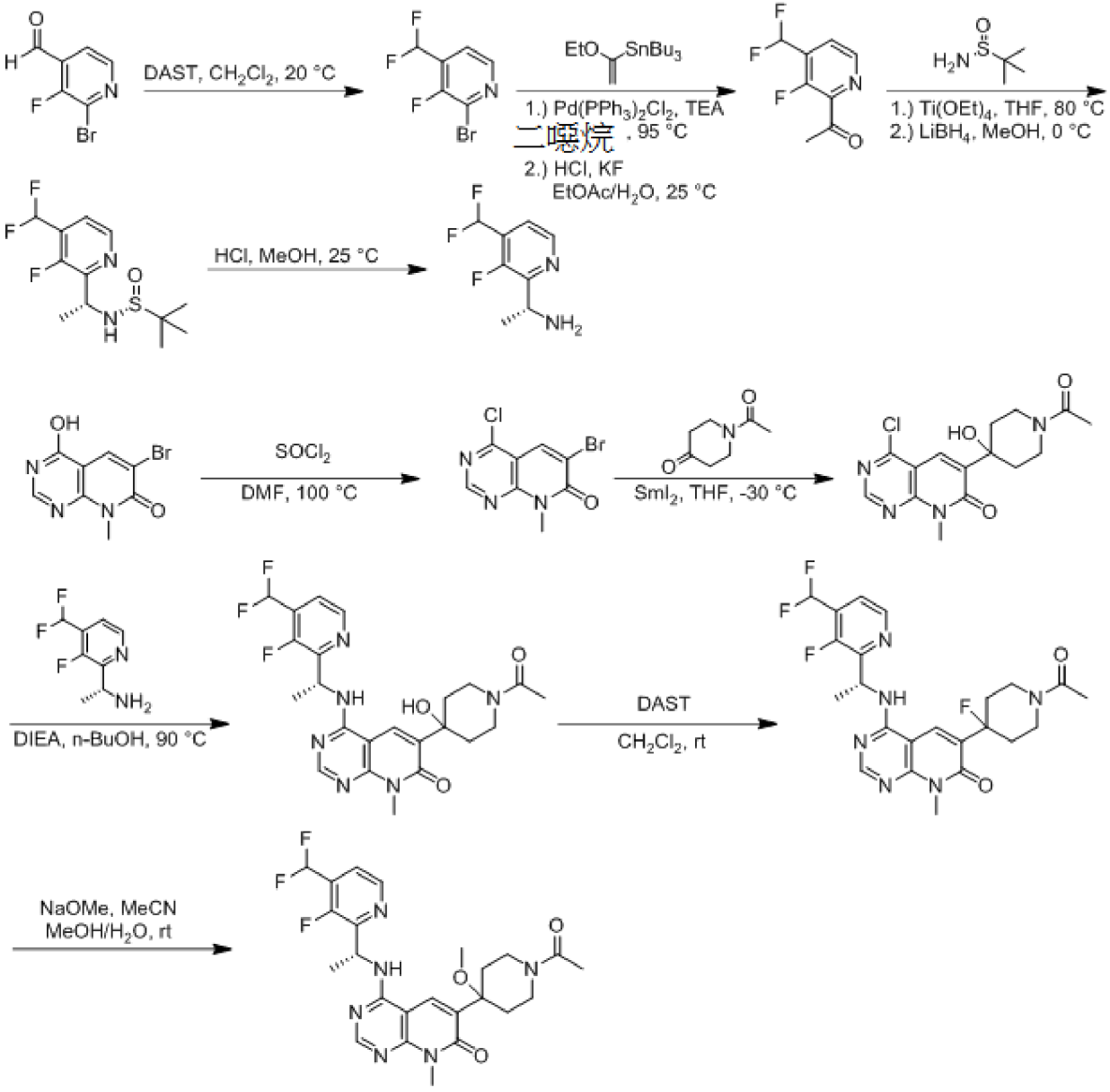
【0482】 向 4-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(300 mg，1.75 mmol)及 2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]乙酸(4-甲氧基苯基)甲酯(748 mg，2.10 mmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加 NaOMe/MeOH (30%，1.57 g，8.74 mmol)。在 80°C下將反應物攪拌 1 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-羥基-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(150 mg，24%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{19}H_{20}N_3O_4$ 計算值：354.1；實驗值：354.0。

步驟 4

【0483】 向 4-羥基-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(90 mg，255 μmol)於 MeCN (2 mL)中之溶液中添加 DBU (115 μL，764 μmol)、BOP (169 mg，382 μmol)及(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙胺(72 mg，382 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時，隨後用 H_2O 稀釋且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺

基]-6-[1-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]環丙基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(100 mg，85%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{28}H_{28}F_3N_4O_3$計算值：525.2；實驗值：525.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.45 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.40-7.11 (m, 4H), 6.84-6.78 (m, 2H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H)。

實例 62：6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0484】 在 0℃下向 2-溴-3-氟-吡啶-4-甲醛(4.5 g，22.1 mmol)於 DCM (50 mL)中之溶液中添加 DAST (5.8 mL，44.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時，隨後添加 H_2O 且用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到 2-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-吡啶(3.5 g，70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 4 Hz, 1H), 7.46-7.19 (m, 1H)。

步驟 2

【0485】 向 2-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-吡啶(3.5 g，15.5 mmol)及 TEA (5.4 mL，38.7 mmol)於二噁烷(36 mL)中之混合物中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(7.8 mL，23.2 mmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (544 mg，774 μmol)。用 N_2 對混合物吹掃三次，隨後在 95℃下攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，添加 HCl 水溶液(4 M，54 mL) (pH 約 2)，並且在室溫下將反應物攪拌 1 小時，隨後過濾且用 EtOAc 萃取。將所合併之有機萃取物傾入 KF 水溶液中並攪拌 2 小時。藉由過濾移除任何固體且用鹽水處理濾液，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙酮(2.7 g，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.49-7.23 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)。

步驟 3

【0486】 向 1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙酮(1.7 g，9.0 mmol)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.2 g，18.0 mmol)於 THF (17 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (7.46 mL，36.0 mmol)。在 80℃下將反應混合物攪拌 1 小時。冷卻至 0℃之後，添加 MeOH (364 μL，9.0 mmol)及 $LiBH_4$ (783 mg，36.0 mmol)且在 0℃下將混合物攪

拌 1 小時，隨後用水稀釋且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析繼之以製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 *N*-[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(410 mg，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.46-7.19 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H)。

步驟 4

【0487】 向 *N*-[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg，680 μmol)於 MeOH (8 mL)中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 M，340 μL)。在室溫下將反應物攪拌 1 小時。隨後添加 NaOH/MeOH 溶液以便將 pH 調節至約 8，且在減壓下濃縮混合物以移除大部分溶劑，並過濾混合物，得到 (1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙胺(130 mg，85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.49-7.21 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 8 Hz, 3H)。

步驟 5

【0488】 將 6-溴-4-羥基-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.80 g，7.03 mmol)及 DMF (1.08 mL，14.1 mmol)及 $SOCl_2$ (36 mL)之溶液加熱至 100°C後維持 2 小時。隨後在減壓下濃縮混合物。添加 $NaHCO_3$ 水溶液直至 pH 約 7，並且將混合物攪拌 30 分鐘。用 EtOAc 萃取之後，用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑，得到 6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.0 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_8H_6BrClN_3O$ 計算值：273.9；實驗值：275.1。

步驟 6

【0489】 將 6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.50 g，1.82 mmol)及 1-

乙醯基哌啶-4-酮(224 μL，1.82 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃。在-30°C下添加碘化釤(II)/THF 溶液(0.1 M，55 mL，5.5 mmol)且在-30°C下將混合物攪拌 1 小時，添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液且用 EtOAc 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機相，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(0.5 g，21%產率，2 個步驟)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{15}H_{18}ClN_4O_3$ 計算值：337.1；實驗值：337.1。

步驟 7

【0490】 向 6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(276 mg，820 μmol)於 *n*-BuOH (2 mL)中之溶液中添加(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙胺(130 mg，684 μmol)及 DIEA (238 μL，1.37 mmol)。在 90°C下將反應混合物攪拌 3 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(280 mg，84%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{23}H_{26}F_3N_6O_3$ 計算值：491.2；實驗值：491.1。

步驟 8

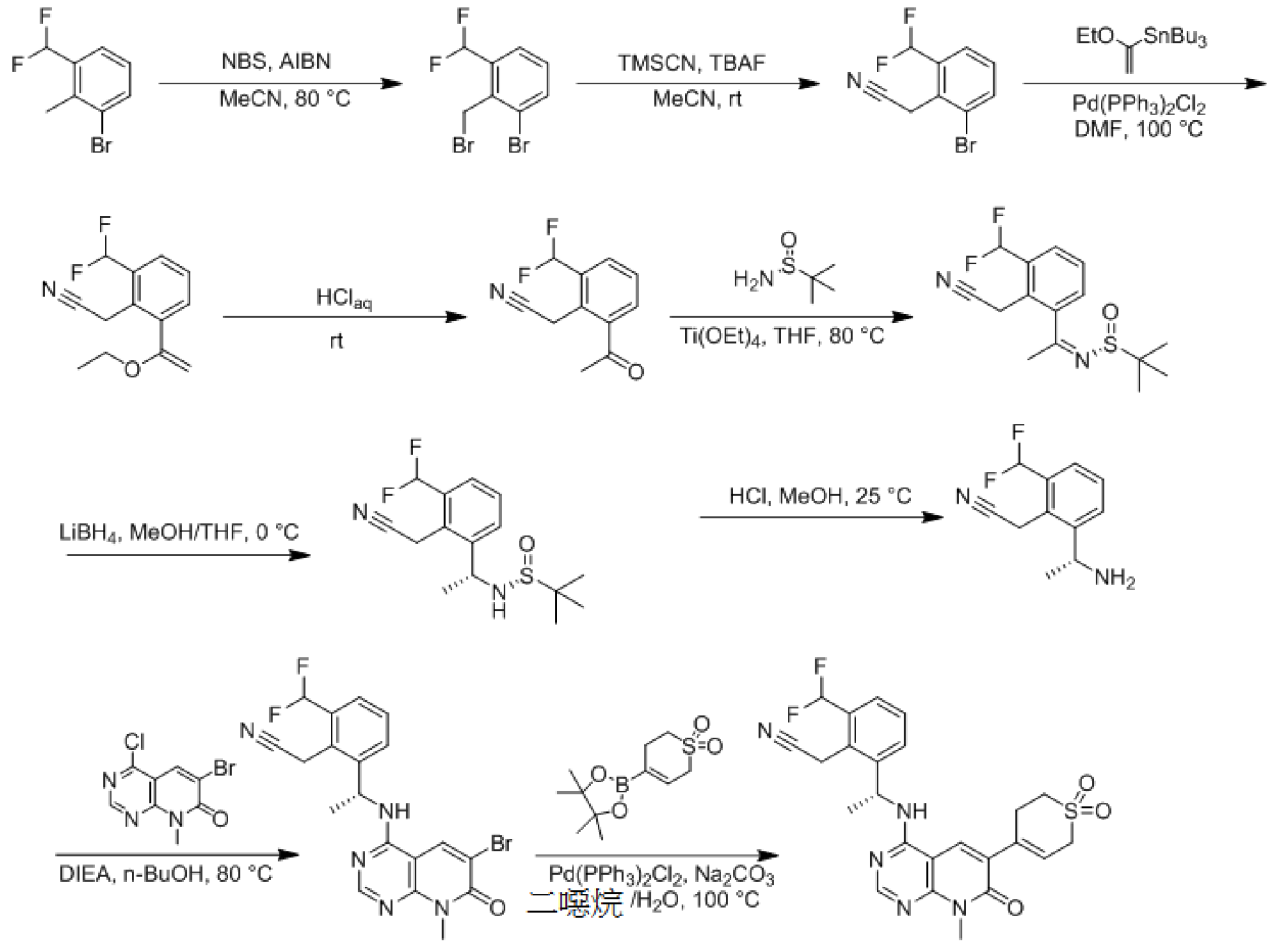
【0491】 在 0°C下向 6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140 mg，285 μmol)於 DCM (2 mL)中之溶液中添加 DAST (75 μL，0.57 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。添加 TEA 及 H_2O，且用 DCM 萃取混合物。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-氟-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：

m/z：[M+H] $C_{24}H_{25}F_4N_6O_2$計算值：493.2；實驗值：493.2。

步驟 9

【0492】　向 6-(1-乙醯基-4-氟-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(140 mg，粗物質)於 MeOH (0.6 mL)、MeCN (1 mL)及 H_2O (0.2 mL)中之溶液中添加 NaOMe (138 mg，2.56 mmol)。在室溫下將反應物攪拌 2 小時，隨後用 H_2O 稀釋且用 EtOAc 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[4-(二氟甲基)-3-氟-2-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(23 mg，16%產率，經 2 個步驟)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$計算值：505.2；實驗值：505.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.48-7.20 (m, 1H), 5.84 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.30-1.96 (m, 7H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例 63：2-[2-(二氟甲基)-6-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]苯基]乙腈之合成



步驟 1

【0493】 將 *N*-溴丁二醯亞胺(4.06 g，22.80 mmol)及 AIBN (1.25 g，7.60 mmol)添加至 1-溴-3-(二氟甲基)-2-甲基-苯(4.20 g，19.0 mmol)於 MeCN (42 mL)中之溶液中。在 80°C下將反應物攪拌 3 小時，隨後傾入水中且用 MTBE 萃取。用鹽水處理所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上管柱層析來純化粗殘餘物，得到 1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)-苯(5.5 g，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H)。

步驟 2

【0494】 將三甲基氰矽烷(1.63 mL，13.0 mmol)添加至 1-溴-2-(溴甲基)-3-(二氟甲基)苯(3.00 g，10.0 mmol)於 MeCN (30 mL)中之溶液中。在 0°C下向混合物

中添加 TBAF 溶液(1 M THF 溶液，13 mL，13 mmol)且在室溫下攪拌 20 小時。將反應物傾入水中且用 MTBE 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上管柱層析來純化粗殘餘物，得到 2-[2-溴-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(2.3 g，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H)。

步驟 3

【0495】 向 2-[2-溴-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(1.00 g，4.06 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物中添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (143 mg，203 μmol)及三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.65 mL，4.88 mmol)。在 100°C下，在 N_2 下將混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫之後，用飽和 CsF 水溶液處理混合物，攪拌 10 分鐘，隨後過濾。用 MTBE 萃取濾液之水相，用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下移除溶劑，得到 2-[2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)苯基]乙腈(2.0 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{13}H_{14}F_2NO$ 計算值：238.1；實驗值：238.4。

步驟 4

【0496】 將 2-[2-(二氟甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)苯基]乙腈(2 g，粗物質)溶解於 HCl 水溶液(2 M，20.00 mL，40 mmol)中且在室溫下攪拌 3 小時。隨後用水稀釋反應物且用 EtOAc 萃取。用鹽水處理所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 2-[2-乙醯基-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(0.76 g，89%產率，經兩個步驟)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (s, 3H)。

步驟 5

【0497】 向 2-[2-乙醯基-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(500 mg，2.39 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(579 mg，4.78 mmol)於 THF (5 mL)中之混合物中添加 $Ti(OEt)_4$ (1.98 mL，9.56 mmol)。在 70°C下將混合物攪拌 10 小時。藉由添加水淬滅反應混合物，過濾且用 EtOAc 萃取。用鹽水處理所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化粗殘餘物，得到(*R*)-*N*-(1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(700 mg，94%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{15}H_{19}F_2N_2OS$ 計算值：313.1；實驗值：313.1。

步驟 6

【0498】 向(*R*)-*N*-(1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(700 mg，2.24 mmol)及 MeOH (91 μL，2.24 mmol)於 THF (7 mL)中之溶液中添加 $LiBH_4$ (73 mg，3.36 mmol)。在 0°C下將混合物攪拌 2 小時，隨後傾入水中且用 EtOAc 萃取。用鹽水處理所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由矽膠上管柱層析繼之以製備型 HPLC 來純化粗殘餘物，得到(*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(350 mg，50%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{15}H_{21}F_2N_2OS$ 計算值：315.1；實驗值：315.1。

步驟 7

【0499】 向(*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-(氰基甲基)-3-(二氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(350 mg，1.11 mmol)於 MeOH (3.5 mL)中之溶液中添加 HCl/MeOH (4 M，557 μL，2.23 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 1 小時，隨後添加 NaOH/MeOH 溶液直至 pH 約 8，並且在減壓下移除溶劑。在 MeOH/DCM 混合物中稀釋殘餘物，濾出固體且在減壓下移除溶劑，得到 2-[2-[(1*R*)-1-胺基乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(0.30 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{11}H_{13}F_2N_2$ 計算值：211.1；實

驗值：211.2。

步驟 8

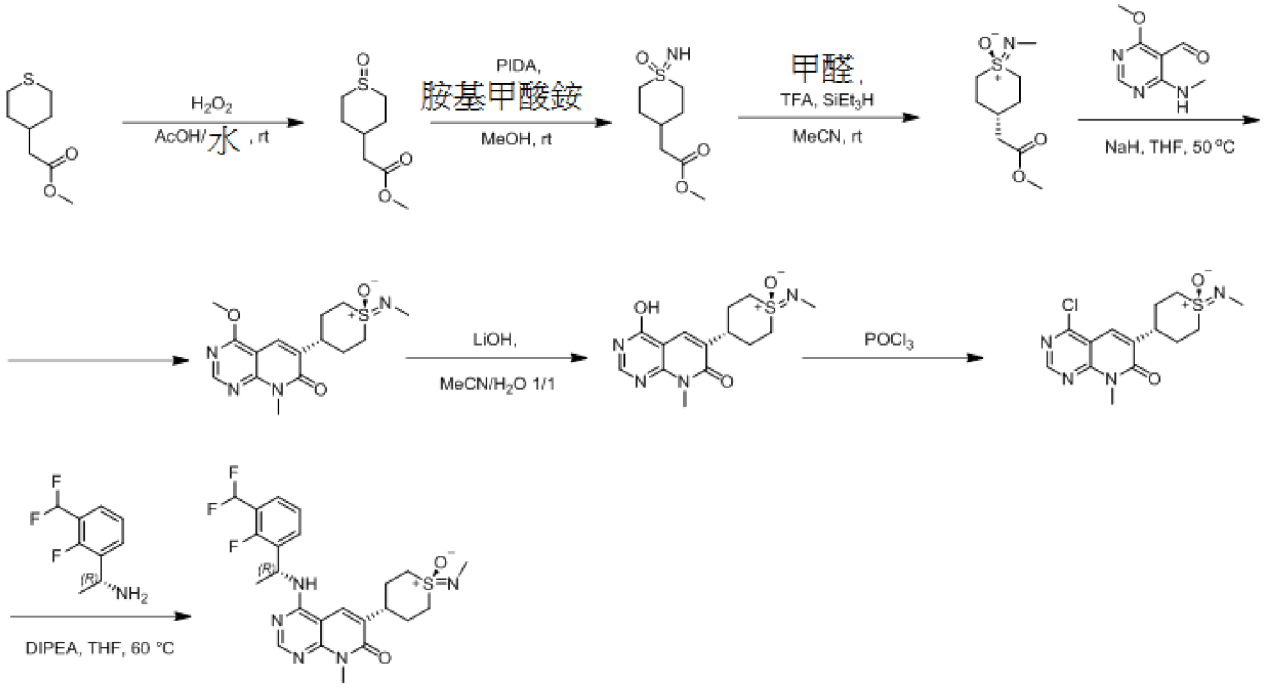
【0500】 向 2-[2-[(1*R*)-1-胺基乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(150 mg，粗物質)於 *n*-BuOH (1.5 mL)中之溶液中添加 6-溴-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(196 mg，714 μmol)及 DIEA (621 μL，3.57 mmol)。在 80°C下將反應混合物攪拌 2 小時，隨後傾入水中，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物用 EtOAc 濕磨，得到 2-[2-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(70 mg，28%產率，兩個步驟)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{19}H_{17}BrF_2N_5O$ 計算值：448.1；實驗值：448.1。

步驟 9

【0501】 向 2-[2-[(1*R*)-1-[(6-溴-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基]乙基]-6-(二氟甲基)苯基]乙腈(60 mg，134 μmol)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-噻喃 1,1-二氧化物(69 mg，268 μmol)於二噁烷(2 mL)及 H_2O (0.4 mL)中之混合物中添加 Na_2CO_3 (28 mg，268 μmol)及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9 mg，13 μmol)。在 100°C下在 N_2 下將反應物攪拌 5 小時。冷卻至室溫之後，將混合物傾入水中，用 EtOAc 萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 2-[2-(二氟甲基)-6-[(1*R*)-1-[[6-(1,1-二側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]苯基]乙腈甲酸鹽(15 mg，22%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{24}H_{24}F_2N_5O_3S$ 計算值：500.2；實驗值：500.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.04 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 5.89-5.50 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H),

3.31-3.25 (m, 2H), 3.11-3.10 (m, 2H), 2.37-2.06 (m, 2H), 1.68-1.23 (m, 3H)。

實例 64：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((1*R*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0502】　將 2-(四氫-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(20.0 g，115 mmol)溶解於 AcOH (125 mL)中。添加過氧化氫水溶液(35 wt%，13.8 mL，161 mmol)並且將混合物攪拌 1 小時。用 EtOAc 稀釋混合物並且使用 $NaHCO_3$ 將 pH 調節至約 8。用過量飽和 Na_2SO_3 水溶液淬滅任何剩餘過氧化物。用 NaCl 使水層飽和且用 EtOAc 萃取。經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相且在減壓下移除溶劑，得到 2-(1-氧負離子基四氫-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(13 g，粗物質)。^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.67 (s, 6H), 3.38 -3.27 (d, 2H), 3.05 - 2.98 (d, 2H), 2.78 - 2.68 (t, 2H), 2.55 - 2.40 (t, 2H), 2.29 (d, 2H), 2.25 (d, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 2.05 -1.95 (m, 2H), 1.80 -1.70 (d, 2H), 1.54 -1.39 (q, 2H)。

步驟 2

【0503】　將 2-(1-氧負離子基四氫-2H-噻喃-4-基)乙酸甲酯(10.70 g，56.24

mmol)、碘苯二乙酸(39.85 g，123.7 mmol)及胺基甲酸銨(17.56 g，225.0 mmol)溶解於甲醇(80 mL)中並且在室溫下將反應物攪拌隔夜。藉由過濾移除任何固體且用庚烷洗滌濾液。在減壓下移除溶劑，並且將粗產物用 MeCN 濕磨，得到 2-(1-亞胺基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸(11.54 g，粗物質)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.19 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.10 - 2.88 (m, 8H), 2.34 (d, 2H), 2.28 (d, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.95 -1.85 (m, 4H), 1.72 -1.58 (m, 4H)。

步驟 3

【0504】 向 2-(1-亞胺基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸甲酯(11.54 g，56.20 mmol)於 MeCN (200 mL)中之溶液中添加甲醛水溶液(37 wt%，16.85 mL，224.8 mmol)及 TFA (17.32 mL，224.8 mmol)。在室溫下 30 分鐘之後，添加三乙基矽烷(35.9 mL，224.8 mmol)並且將混合物攪拌隔夜。在減壓下減少溶劑體積，直至 2 相分離，此後添加 200 mL 飽和 NaHCO3 水溶液及 250 mL EtOAc。用 EtOAc 萃取水相且經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相，並在減壓下移除溶劑。將粗殘餘物溶解於 200 mL 甲醇中且用庚烷洗滌。在減壓下移除溶劑，且藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 2-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸甲酯(3.8 g，31%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)及 2-((1*s*,4*s*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸甲酯(3.1 g，25 %產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。

【0505】 2-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸酯：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.58 (s, 3H), 3.15 -3.02 (d, 2H), 2.98 - 2.85 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.05 -1.95 (m, 1H), 1.98 -1.85 (d, 2H), 1.68 -1.53 (q, 2H)。

【0506】 2-((1*s*,4*s*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻嗪-4-基)乙酸酯：^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.58 (s, 3H), 3.21 -3.08 (d, 2H), 3.04 - 2.95 (t, 2H),

2.55 (s, 3H), 2.16 (d, 2H), 2.08 -1.95 (m, 1H), 1.90 -1.80 (d, 2H), 1.62 -1.43 (q, 2H)。

步驟 4/5

【0507】 在 0°C下，在 N_2 下將 NaH (60 wt%，287 mg，7.18 mmol)添加至 4-甲氧基-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(400 mg，2.39 mmol)於 THF (15 mL)中之溶液中。隨後添加 2-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)乙酸甲酯(1.05 g，4.79 mmol)且在 50°C下將混合物攪拌 8 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於 DCM 中。用 H_2O 及鹽水洗滌有機相。添加單水合氫氧化鋰(150 mg，3.57 mmol)且在 50°C下將混合物攪拌 8 小時，冷卻至室溫並且在減壓下部分移除溶劑。添加 HCl (5 N)直至 pH 約 7。濾出沈澱物且在真空下乾燥，得到 4-甲氧基-8-甲基-6-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(210 mg，41%)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{19}N_4O_3S$ 計算值：323.1；實驗值：323.1。

步驟 6

【0508】 使 4-羥基-8-甲基-6-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(210 mg，0.99 mmol)懸浮於 $POCl_3$ (4 mL)中。在 110°C下將懸浮液攪拌 6 小時。冷卻至室溫之後，在減壓下移除過量 $POCl_3$ 並且將粗 4-氯-8-甲基-6-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮直接用於下一步驟，採用定量產率。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{14}H_{18}N_4O_3S$ 計算值：341.1；實驗值：341.4。

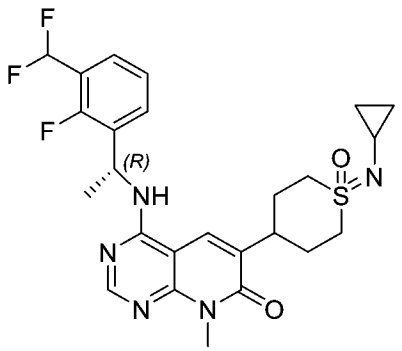
步驟 7

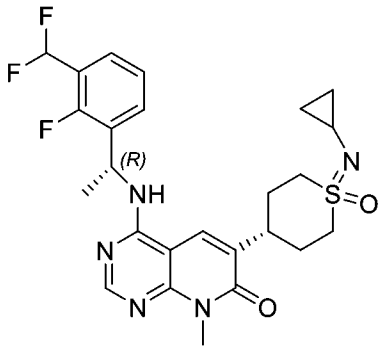
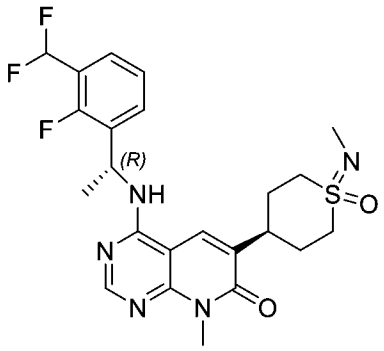
【0509】 使 4-氯-8-甲基-6-((1*r*,4*r*)-1-(甲基亞胺基)-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(337 mg，0.99 mmol)懸浮於 THF (5 mL)中。添加 DIPEA (660 mg，5.11 mmol)且在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘，隨後添加

(*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺(322 mg，1.70 mmol)。在 60°C下將反應物攪拌 12 小時。冷卻至室溫且用 DCM 稀釋之後，用飽和 NH_4Cl 水溶液及鹽水洗滌有機相。添加甲醇鈉(362 mg，6.70 mmol)並且在室溫下將反應物攪拌隔夜。添加飽和 NH_4Cl 水溶液之後，用 DCM 萃取混合物並且經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機相。在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 6-((1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(47.3 mg，12%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{23}H_{27}F_3N_5O_2S$ 計算值：494.2；實驗值：494.2；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.81 (p, 1H), 3.75 (s, 3H) ,3.50 -3.32 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.32 (d, 2H), 1.74 (d, 3H)。

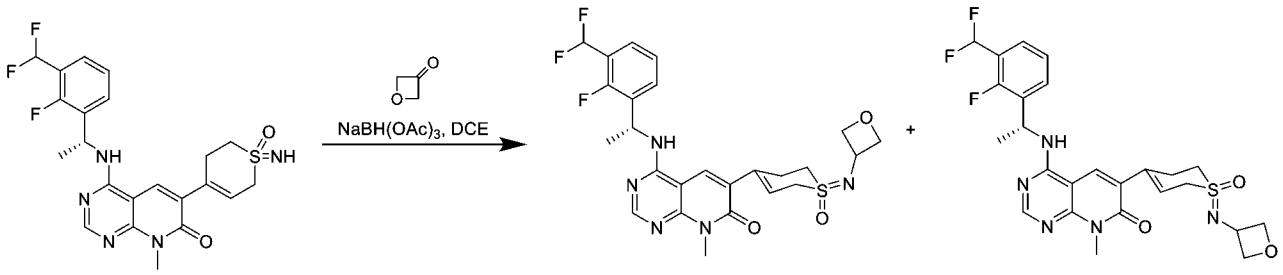
【0510】　以類似於實例 64 之方式合成表 20 中所示之以下實例 64-1 至實例 64-3。

表 20. 實例 64-1 至實例 64-3

實例編號	結構	質量實驗值
64-1		520.2

64-2		520.2
64-3		494.2

實例 65 及實例 66：4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*S*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*S*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻喃-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0511】 向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200 mg，419 μmol)及氧雜環丁-3-酮(60 mg，838 μmol)於 DCE (4 mL)中之溶液中添加 $NaBH(OAc)_3$ (266 mg，1.26 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 12 小時，隨後用 H_2O 稀釋且用

DCM 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*S*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(17 mg，34%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)及 4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*R*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(11 mg，22%產率，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。

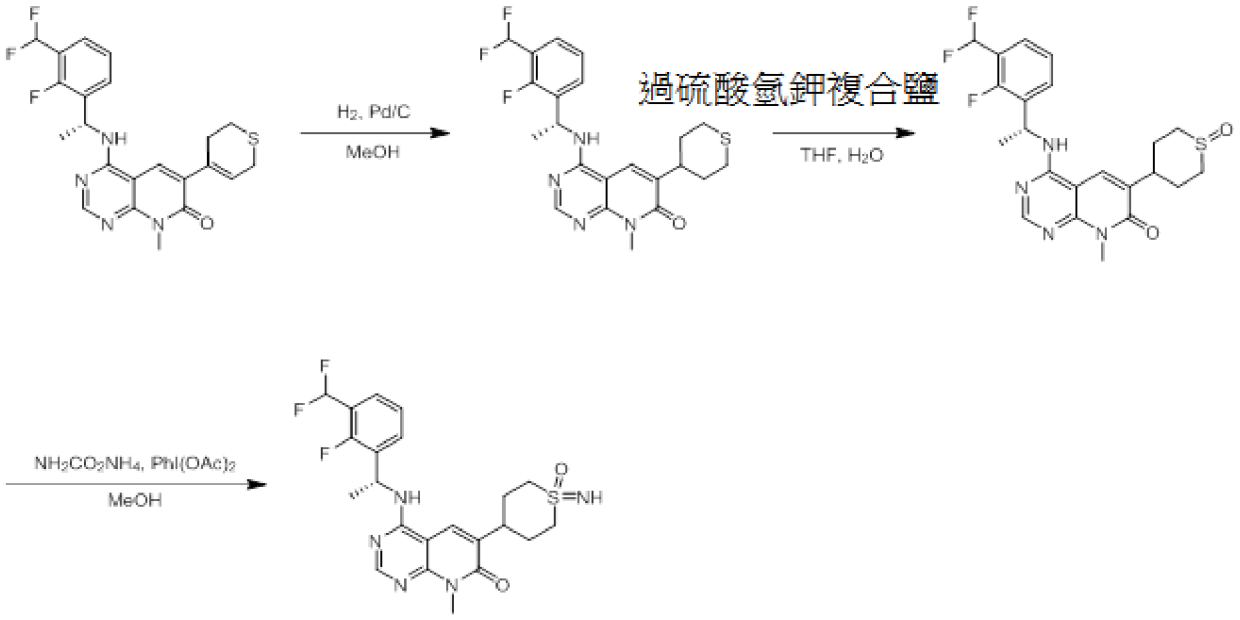
4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*S*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0512】 LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$ 計算值：534.2；實驗值 534.1；^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 8.28 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.01 (t, *J* = 54.6 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 6.14 - 6.11 (m, 1 H) 5.75 - 5.66 (m, 1 H) 4.76 - 4.72 (m, 2 H) 4.69 - 4.62 (m, 1 H) 4.49 - 4.45 (m, 2 H) 3.87 -3.49 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.24 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) 3.12 - 2.98 (m, 2 H) 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基-6-((*S*)-1-(氧雜環丁-3-基亞胺基)-1-氧負離子基-1,2,3,6-四氫-1l6-噻嗪-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0513】 LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3S$ 計算值：534.2；實驗值 534.1；^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 8.28 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) 7.01 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 6.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 6.14 - 6.11 (m, 1 H) 5.75 - 5.66 (m, 1 H) 4.76 - 4.72 (m, 2 H) 4.68 - 4.62 (m, 1 H) 4.49 - 4.45 (m, 2 H) 3.87 -3.74 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.26 -3.22 (m, 2 H) 3.06 -3.03 (m, 2 H) 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例 67：4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成



步驟 1

【0514】 在 Ar 下向 4-[[(1R)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1 g，2.24 mmol)於 MeOH (100 mL)中之溶液中添加 Pd/C (1 g，10 wt%)。在真空下將混合物脫氣且用 H_2 吹掃 3 次。在 80℃下，在 H_2 (50 psi)下將反應物攪拌 24 小時。冷卻至室溫之後，過濾混合物且在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-四氫噻喃-4-基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(550 mg，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.28 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.00 (t, *J* = 55.0 Hz, 1 H) 5.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.00 - 2.86 (m, 3 H) 2.70 - 2.66 (m, 2 H) 2.20 - 2.16 (m, 2 H) 1.90 -1.79 (m, 2 H) 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

步驟 2

【0515】 在 0℃下向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-

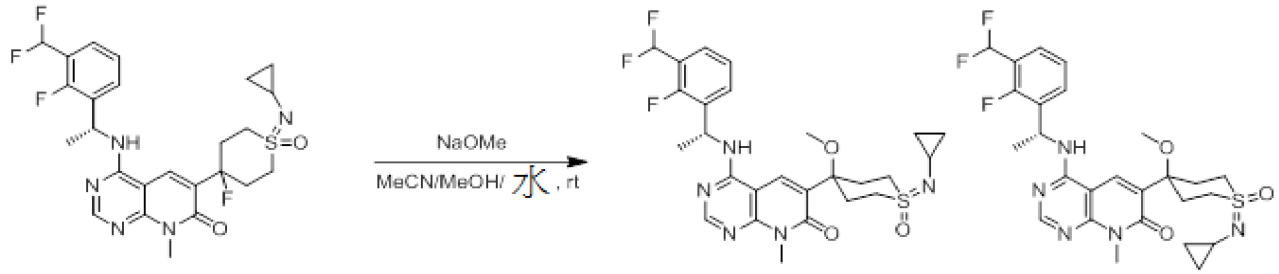
四氫噻喃-4-基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(250 mg，557 μmol)於 THF (5 mL)及 H_2O (1 mL)中之溶液中添加過硫酸氫鉀複合鹽(175 mg，284 μmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，隨後添加 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10 mL)。用 EtOAc 萃取之後，用鹽水洗滌所合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下移除溶劑。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-(1-側氧基硫雜環己烷-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(200 mg，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.29 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.00 (t, *J* = 55.0 Hz, 1 H) 5.78 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.22 -3.14 (m, 3 H) 2.96 - 2.88 (m, 2 H) 2.48- 2.35 (m, 2 H) 1.99 -1.95 (m, 2 H) 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

步驟 3

【0516】 向 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-8-甲基-6-(1-側氧基硫雜環己烷-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(320 mg，689 μmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加(二乙醯氧基碘基)苯(665 mg，2.07 mmol)及氨胺基甲酸(215 mg，2.76 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 4 小時，在減壓下移除溶劑且藉由製備型 HPLC 純化粗殘餘物，得到 4-[[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟-苯基]乙基]胺基]-6-(1-亞胺基-1-側氧基-硫雜環己烷-4-基)-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(206 mg，62%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{22}H_{25}F_3N_5O_2S$ 計算值：480.2；實驗值 480.1；^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.30 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H) 7.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H) 7.01 (t, *J* = 54.8 Hz, 1 H) 5.77 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.38 -3.33 (m, 2 H) 3.27 -3.23 (m, 3 H) 2.35 - 2.25 (m, 4 H) 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H)。

實例 68 及實例 69：6-((1*R*,4*r*)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1λ6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧

啶-7(8H)-酮及 6-((1*S*,4*s*)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮之合成



步驟 1

【0517】 向 6-[1-(環丙基亞胺基)-4-氟-1-側氧基-1λ⁶-硫雜環己烷-4-基]-4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(400 mg，0.74 mmol)於 ACN (50 mL)、MeOH (30 mL)及水(10 mL)之混合物中之溶液中添加甲醇鈉(362 mg，6.7 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜，隨後用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅。用 DCM 萃取之後，經 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層且在減壓下移除溶劑。藉由製備型 HPLC 純化粗物質，得到 6-((1*R*,4r)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(47.3 mg，產率=12%，任意指定之磺醯亞胺立體化學)及 6-((1S,4s)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(60.2 mg，產率=15%，任意指定之磺醯亞胺立體化學)。

【0518】 6-((1*R*,4r)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$ 計算值：550.2；實驗值：550.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.8 Hz,

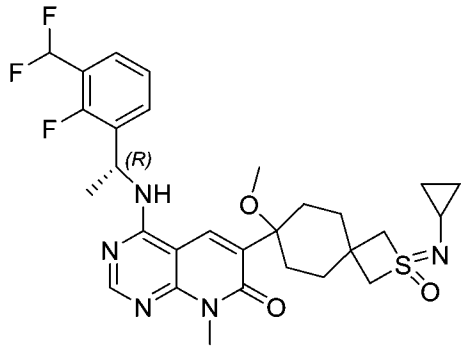
2H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.30 -3.11 (m, 7H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.55 - 0.32 (m, 4H)。

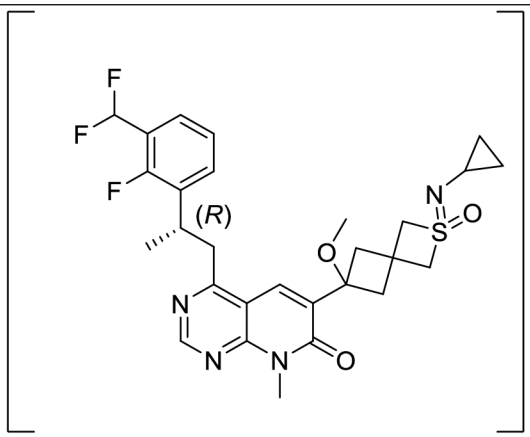
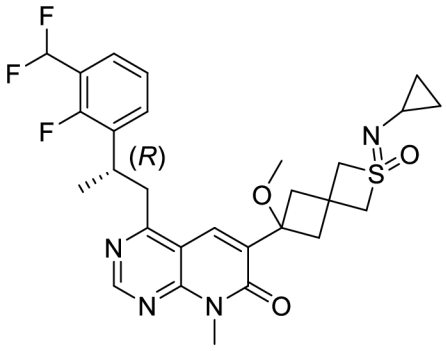
6-((1S,4s)-1-(環丙基亞胺基)-4-甲氧基-1-氧負離子基六氫-1l6-噻喃-4-基)-4-(((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：

【0519】 LCMS (ESI)：m/z：[M+H] $C_{26}H_{30}F_3N_5O_3S$ 計算值：550.2；實驗值：550.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 - 8.31 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.24 -3.09 (m, 7H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.54 - 0.29 (m, 4H)。

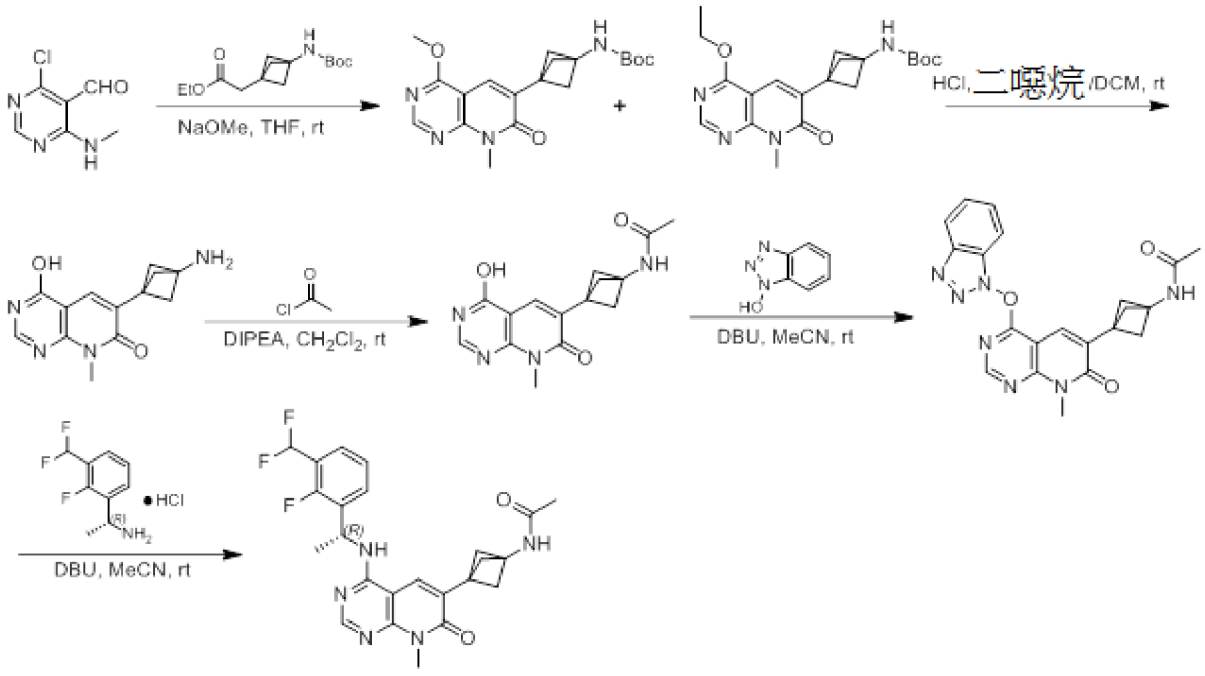
【0520】 以類似於實例 68 及實例 69 之方式合成表 21 中所示之以下實例 68-1 至實例 68-3。

表 21. 實例 68-1 至實例 68-3

實例編號	結構	質量實驗值
68-1		590.19

68-2		561.9
68-3		561.9

實例 70：N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)雙環[1.1.1]戊-1-基]乙醯胺之合成



步驟 1

【0521】　向 4-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-5-甲醛(1.40 g，8.17 mmol)於 THF (55 mL)

中之溶液中添加 2-(3-{[(第三丁氧基)羰基]胺基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酸乙酯(2.20 g，8.17 mmol，1.0 當量)及甲醇鈉(880 mg，16.3 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。在真空中移除溶劑且使殘餘物分配在水與 EtOAc 之間。分離諸層且用 EtOAc 及 DCM 萃取水相。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機萃取物，過濾，並濃縮。藉由經矽膠急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 N-(3-{4-乙氧基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯與 N-(3-{4-甲氧基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯之混合物(合計 2.55 g，粗物質)。產物 1 之 UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{20}H_{26}N_4O_4$ 計算值：387.2；實驗值 387.3；產物 2 之 UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{19}H_{24}N_4O_4$ 計算值：373.2；實驗值 373.3。

步驟 2

【0522】 在 0°C下向含 N-(3-{4-甲氧基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯與 N-(3-{4-乙氧基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯之混合物(1.20 g，粗物質)的無水 DCM (66 mL)中逐滴添加 HCl (4.0 M 二噁烷溶液，8.05 mL，32.2 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 3 天。在減壓下濃縮混合物。將粗殘餘物用乙醚濕磨，過濾且用乙醚洗滌，得到 6-{3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-羥基-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(800 mg，粗物質)。UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{13}H_{14}N_4O_2$ 計算值：258.1；實驗值 259.3。

步驟 3

【0523】 向 6-{3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基}-4-羥基-8-甲基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(850 mg，粗物質)於無水 DCM (21.0 mL)中之懸浮液中添加 DIPEA (1.51 mL，8.65 mmol)。將反應混合物冷卻至 0°C並且逐滴添加乙醯氯(226

μL，3.17 mmol)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 小時。隨後用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液處理混合物且用 DCM 萃取。經無水 Na_2SO_4 乾燥所合併之有機層，過濾，並且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物，得到 N-(3-{4-羥基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(335 mg，29%產率，3 個步驟)。UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{15}H_{16}N_4O_3$ 計算值：301.1；實驗值 301.3。

步驟 4

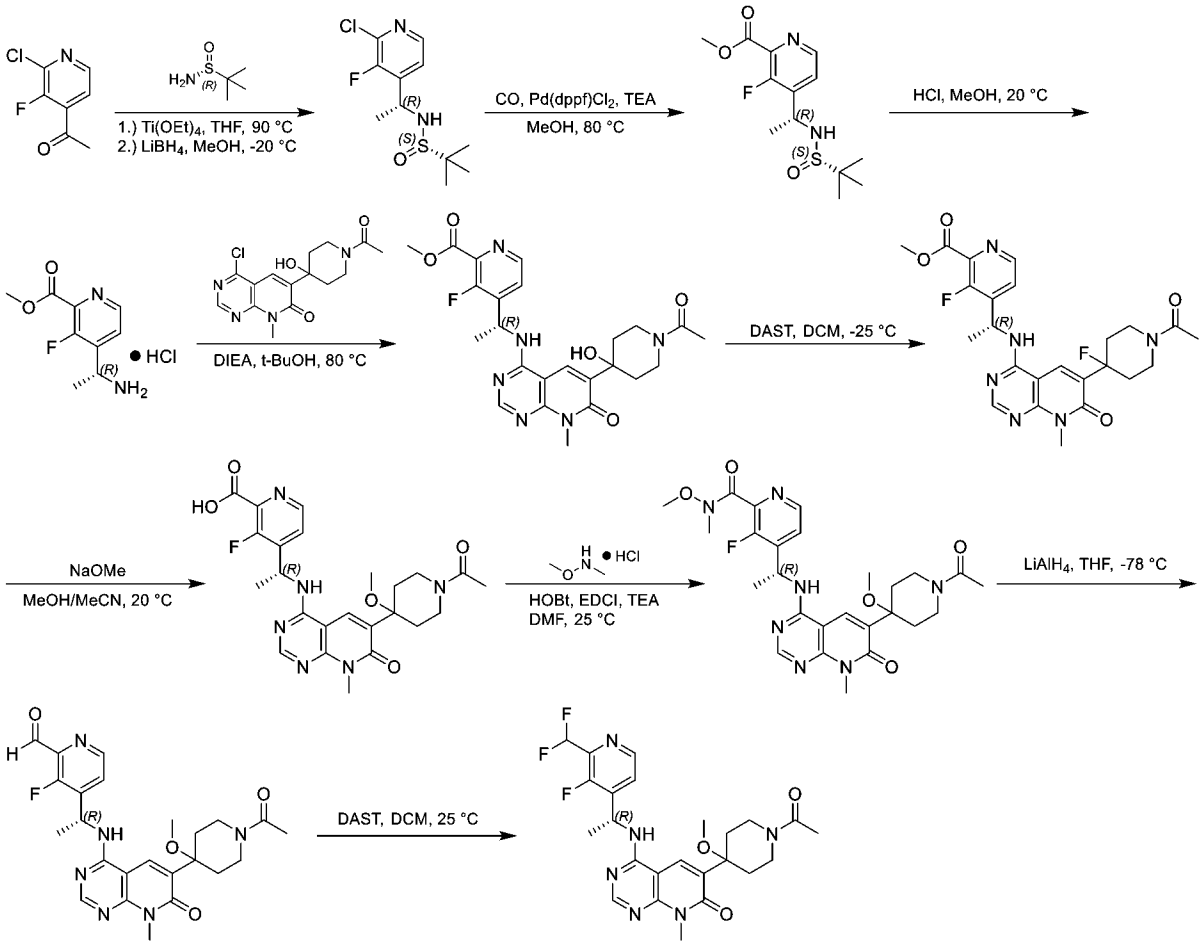
【0524】 向 N-(3-{4-羥基-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基}雙環[1.1.1]戊-1-基)乙醯胺(390 mg，1.3 mmol)及 BOP (740 mg，1.69 mmol)於乙腈(39.0 mL)中之溶液中添加 DBU (291 μL，1.95 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後在減壓下濃縮混合物，且藉由急驟管柱層析純化粗物質，得到 N-{3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(360 mg，66%產率)。UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{21}H_{19}N_7O_3$ 計算值：418.2；實驗值 418.5。

步驟 5

【0525】 向(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙-1-胺鹽酸鹽(290 mg，1.29 mmol)及 DBU (387 μL，2.59 mmol)於無水乙腈(36.0 mL)中之溶液中添加 N-{3-[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙醯胺(360 mg，860 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌 18 小時。在減壓下濃縮混合物，隨後使殘餘物懸浮於水中並且用 DCM 萃取。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、$NaHSO_4$ 溶液、鹽水洗滌所合併之有機層，隨後經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗殘餘物，得到 73 mg (Y=18%) N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基

-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)雙環[1.1.1]戊-1-基]乙醯胺(60 mg，15%產率)。UPLC (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$計算值：472.2；實驗值 472.7；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 5.79-5.65 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例 71：N-[3-(4-{[(1*R*)-1-[3-(二氟甲基)-2-氟苯基]乙基]胺基}-8-甲基-7-側氧基-7H,8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)雙環[1.1.1]戊-1-基]乙醯胺之合成



步驟 1

【0526】 在 25°C下，向 1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙酮(20.0 g，115 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(27.9 g，230 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液中添加 $Ti(OEt)_4$ (95.6 mL，461 mmol)。在 90°C下將反應混合物攪拌 8 小時。將混合物冷卻至-20°C

之後，添加 $LiBH_4$ (2.76 g，127 mmol)及 MeOH (4.66 mL，115 mmol)且在-20℃下將反應混合物攪拌 30 分鐘。藉由 H_2O 淬滅反應物，隨後用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 N-[(1*R*)-1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(10 g，31%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{11}H_{17}ClFN_2OS$ 計算值：279.1；實驗值：278.9。

步驟 2

【0527】 向 N-[(1*R*)-1-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺(10.0 g，35.9 mmol)於 MeOH (200 mL)中之溶液中添加 TEA (15.0 mL，108 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (2.93 g，3.59 mmol)。將混合物脫氣且用 CO 吹掃，隨後在 80℃下在 CO 氛圍(50 psi)下攪拌 2 小時。過濾混合物且在減壓下濃縮。隨後藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[(1*R*)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基胺基)乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(9.0 g，83%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{13}H_{20}FN_2O_3S$ 計算值：303.1；實驗值：302.9。

步驟 3

【0528】 向 4-[(1*R*)-1-(1,1-二甲基乙基亞磺醯基胺基)乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(5.00 g，16.5 mmol)於 MeOH (50 mL)中之溶液中添加 HCl 溶液(4 M MeOH 溶液，12.40 mL)。在 20℃下將反應混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物，得到 4-[(1*R*)-1-胺基乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(3.0 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_9H_{12}FN_2O_2$ 計算值：199.1；實驗值：198.9。

步驟 4

【0529】 向 6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-4-氯-8-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.00 g，5.94 mmol)於 *t*-BuOH (20 mL)中之溶液中添加 DIEA (4.14 mL，23.8 mmol)及 4-[(1*R*)-1-胺基乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.41 g，7.13 mmol)。在 80℃

下將反應混合物攪拌 12 小時。用 H_2O 淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(2.0 g，68%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{27}FN_6O_5$ 計算值：499.2；實驗值：499.2。

步驟 5

【0530】 在-25°C下向 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-羥基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，2.01 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 DAST (530 μL，4.01 mmol)。在-25°C下將反應混合物攪拌 2 小時。隨後用 TEA 處理混合物至 pH=8，用 H_2O 稀釋且用 DCM 萃取。用鹽水洗滌所合併之有機萃取物，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，得到 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-氟-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.2 g，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$ 計算值：501.2；實驗值：501.1。

步驟 6

【0531】 向 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-氟-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸甲酯(1.00 g，2.00 mmol)於 MeCN (10 mL)及 MeOH (6 mL)中之溶液中添加 NaOMe (324 mg，5.99 mmol)。在 20°C 下將反應混合物攪拌 12 小時。隨後藉由 H_2O 淬滅混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水處理所合併之有機萃取物，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸(250 mg，25%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{28}FN_6O_5$ 計算值：499.2；實驗

值：499.1。

步驟 7

【0532】 在 0°C下向 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲酸(250 mg，502 μmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(53.8 mg，552 μmol)、HOBt (81.3 mg，602 μmol)、TEA (209 μL，1.50 mmol)及 EDCI (115 mg，602 μmol)。在 25°C下將反應混合物攪拌 16 小時。用 H_2O 稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水處理所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-甲醯胺(150 mg，55%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{26}H_{33}FN_7O_5$ 計算值：542.2；實驗值：542.2。

步驟 8

【0533】 在-78°C下向 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-2-甲醯胺(50.0 mg，92.3 μmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 $LiAlH_4$ (2.5 M THF 溶液，18.46 μL)。在-78°C下將混合物攪拌 30 分鐘。用 H_2O 稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水處理所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，得到 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4 -甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲醛(60 mg，粗物質)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ 計算值：483.2；實驗值：483.1。

步驟 9

【0534】 在 0°C下向 4-[(1*R*)-1-[[6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-8-甲基-7-側

氧基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]胺基]乙基]-3-氟-吡啶-2-甲醛(30.0 mg，62.2 μmol)於 DCM (0.5 mL)中之溶液中添加 DAST (16.4 μL，124 μmol)。在 25℃下將反應混合物攪拌 1 小時。藉由添加 TEA 淬滅反應物，隨後用 H_2O 稀釋且用 DCM 萃取。用鹽水處理所合併之有機萃取物，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 6-(1-乙醯基-4-甲氧基-4-哌啶基)-4-[[(1*R*)-1-[2-(二氟甲基)-3-氟-4-吡啶基]乙基]胺基]-8-甲基-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-酮(6.0 mg，19%產率)。LCMS (ESI)：m/z：[M + H] $C_{24}H_{28}F_3N_6O_3$ 計算值：505.2；實驗值：505.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 52.8 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.31-1.97 (m, 7H), 1.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

生物學實例

效能分析：使用表面電漿子共振(SPR)量測本發明化合物與 SOS1 之結合親和力

【0535】 SPR 分析之目的在於量測化合物與固定於感測器晶片上之 SOS1 催化結構域(殘基 564-1049)之直接結合。數據報告為平衡解離常數(K_d)值。

【0536】 使用 GE Biacore 8K SPR 儀器，在含有 0.01 M HEPES、0.15 M NaCl 及 0.05% v/v 表面活性劑 P20 之分析緩衝液中將 avi 標籤化 SOS1 催化結構域蛋白固定於經鏈黴親和素塗覆之 SPR 感測器晶片上，達至約 6000 個反應單位(RU)之水準。在含有 2% DMSO 之分析緩衝液中，在十次 2 倍稀釋中產生跨越 5 μM 至 4.9 nM 之測試化合物濃度系列。對於各測試化合物，產生單獨的 0 μM 樣品以便在後續雙參考減除期間使用。依次針對各測試化合物，使個別稀釋樣品以 50 μL/分鐘之流速流經已固定之 SOS1 蛋白，以監測與 SOS1 之締合。立即藉由

使分析緩衝液流經感測器表面上且監測結合信號降低回不存在化合物時所見之基線水準來監測結合之測試化合物自 SOS1 蛋白解離。對各系列中之所有化合物稀釋液重複此操作。在締合階段即將結束前指出各測試化合物濃度之結合水準反應，並產生顯示各化合物稀釋系列所產生之結合反應水準對比測試化合物濃度的次級圖。將此數據擬合至描述測試化合物與 SOS1 之間可逆平衡 1:1 結合的模型，從而產生相互作用之 K_d 值之估計值。

【0537】　使用 SOS1 之表面電漿子共振(SPR)結果示於以下表 22 中。

表 22.

實例編號	SOS1 SPR 平衡 Kd (μM)	實例編號	SOS1 SPR 平衡 Kd (μM)
實例 1.	0.0062	**實例 32-19.**	0.00692
實例 1-1.	0.0591	**實例 32-20.**	
實例 1-2.	0.0134	**實例 32-21.**	
實例 1-3.	0.00786	**實例 32-22.**	
實例 1-4.		**實例 32-23.**	
實例 1-5.	0.0163	**實例 32-24.**	
實例 1-6.	0.0182	**實例 32-25.**	
實例 1-7.	0.353	**實例 32-26.**	
實例 1-8.	0.0200	**實例 32-27.**	
實例 1-9.	0.074	**實例 32-28.**	
實例 1-10.	0.0232	**實例 32-29.**	
實例 1-11.	0.0546	**實例 32-30.**	
實例 1-12.	0.0368	**實例 32-31.**	
實例 1-13.	0.0138	**實例 32-32.**	
實例 1-14.	0.019	**實例 32-33.**	
實例 1-15.	0.00629	**實例 32-34.**	
實例 1-16.	0.0282	**實例 32-35.**	
實例 1-17.	0.0213	**實例 32-36.**	
實例 1-18.	0.022	**實例 32-37.**	
實例 1-19.	0.144	**實例 32-38.**	
實例 1-20.	0.0559	**實例 32-39.**	
實例 1-21.	0.137	**實例 32-40.**	
實例 1-22.	0.0151	**實例 32-41.**	

實例 1-23.	0.122	**實例 32-42.**	
實例 1-24.	0.0749	**實例 32-43.**	
實例 1-25.	0.101	**實例 32-44.**	
實例 1-26.	0.0610	**實例 32-45.**	
實例 1-27.	0.0486	**實例 32-46.**	
實例 1-28.		**實例 32-47.**	
實例 1-29.	0.157	**實例 32-48.**	
實例 1-30.	0.0201	**實例 32-49.**	
實例 1-31.	0.0982	**實例 32-50.**	
實例 1-32.		**實例 32-51.**	
實例 1-33.		**實例 32-52.**	
實例 2.	0.00736	**實例 32-53.**	
實例 2-1.		**實例 32-54.**	
實例 2-2.		**實例 32-55.**	
實例 2-3.	0.0890	**實例 32-56.**	
實例 2-4.	0.153	**實例 32-57.**	
實例 2-5.	0.097	**實例 32-58.**	
實例 3.	0.0218	**實例 32-59.**	
實例 4.	0.00797	**實例 32-60.**	
實例 5.		**實例 32-61.**	
實例 6.	0.0173	**實例 32-62.**	
實例 7.	0.117	**實例 32-63.**	
實例 8.		**實例 32-64.**	
實例 8-1.	0.0242	**實例 32-65.**	
實例 8-2.	0.0644	**實例 32-66.**	
實例 8-3.	0.0309	**實例 32-67.**	
實例 8-4.	0.0294	**實例 32-68.**	
實例 8-5.	0.0376	**實例 32-69.**	
實例 8-6.		**實例 32-70.**	
實例 8-7.		**實例 32-71.**	
實例 8-8.	0.0620	**實例 32-72.**	
實例 8-9.	0.120	**實例 32-73.**	
實例 8-10.		**實例 32-74.**	
實例 8-11.		**實例 32-75.**	
實例 8-12.	0.0834	**實例 32-76.**	
實例 8-13.	0.156	**實例 32-77.**	
實例 8-14.	0.200	**實例 32-78.**	
實例 8-15.	0.0904	**實例 32-79.**	

實例 8-16.	0.136	**實例 32-80.**	
實例 8-17.	0.796	**實例 32-81.**	
實例 9.	0.000366	**實例 32-82.**	
實例 10.		**實例 32-83.**	
實例 11.		**實例 32-84.**	
實例 11-1.	0.0813	**實例 32-85.**	
實例 11-2.		**實例 32-86.**	
實例 11-3.		**實例 32-87.**	
實例 11-4.		**實例 32-88.**	
實例 12.	0.00794	**實例 32-89.**	
實例 13.	0.0283	**實例 32-90.**	
實例 14.		**實例 32-91.**	
實例 15.	0.168	**實例 32-92.**	
實例 16.		**實例 32-93.**	
實例 17.		**實例 32-94.**	
實例 18.	0.016	**實例 32-95.**	
實例 19.	0.0324	**實例 32-96.**	
實例 20.		**實例 32-97.**	
實例 20-1.		**實例 32-98.**	
實例 20-2.		**實例 32-99.**	
實例 20-3.		**實例 32-100.**	
實例 20-4.		**實例 32-101.**	
實例 21.	0.0327	**實例 32-102.**	
實例 21-1.	1.16	**實例 32-103.**	
實例 21-2.	0.0854	**實例 32-104.**	
實例 21-3.	0.330	**實例 32-105.**	
實例 21-4.	0.272	**實例 32-106.**	
實例 21-5.	0.115	**實例 32-107.**	
實例 21-6.	0.118	**實例 32-108.**	
實例 21-7.	0.0925	**實例 32-109.**	
實例 21-8.	0.336	**實例 32-110.**	
實例 21-9.	0.338	**實例 32-111.**	
實例 21-10.	0.849	**實例 32-112.**	
實例 21-11.	0.234	**實例 32-113.**	
實例 21-12.	0.216	**實例 32-114.**	
實例 21-13.		**實例 32-115.**	
實例 21-14.		**實例 33.**	0.0334
實例 21-15.		**實例 33-1.**	0.486

實例 22.	0.0342	**實例 33-2.**	
實例 23.	0.0198	**實例 33-3.**	
實例 23-1.	0.0862	**實例 33-4.**	
實例 24.		**實例 33-5.**	
實例 25.	0.0194	**實例 33-6.**	
實例 26.	0.115	**實例 33-7.**	
實例 26-1.	0.285	**實例 33-8.**	
實例 26-2.	0.118	**實例 33-9.**	
實例 26-3.	0.404	**實例 33-10.**	
實例 26-4.	0.0732	**實例 33-11.**	
實例 26-5.		**實例 33-12.**	
實例 26-6.		**實例 33-13.**	
實例 26-7.	0.0775	**實例 33-14.**	
實例 26-8.		**實例 33-15.**	
實例 26-9.	0.178	**實例 33-16.**	
實例 26-10.		**實例 33-17.**	
實例 26-11.	0.0978	**實例 33-18.**	
實例 26-12.	0.158	**實例 33-19.**	
實例 26-13.		**實例 33-20.**	
實例 26-14.		**實例 33-21.**	
實例 26-15.		**實例 33-22.**	
實例 26-16.		**實例 33-23.**	
實例 26-17.		**實例 33-24.**	
實例 26-18.	0.150	**實例 33-25.**	
實例 26-19.	0.148	**實例 33-26.**	
實例 26-20.	1.465	**實例 33-27.**	
實例 26-21.	0.114	**實例 33-28.**	
實例 26-22.	0.474	**實例 33-29.**	
實例 26-23.		**實例 33-30.**	
實例 26-24.	0.160	**實例 33-31.**	
實例 26-25.	0.350	**實例 33-32.**	
實例 26-26.	0.269	**實例 33-33.**	
實例 26-27.		**實例 33-34.**	
實例 26-28.		**實例 33-35.**	
實例 26-29.	0.136	**實例 33-36.**	
實例 26-30.	0.26	**實例 33-37.**	
實例 26-31.	0.322	**實例 34.**	0.0729
實例 26-32.		**實例 35.**	

實例 26-33.		**實例 36.**	
實例 26-34.		**實例 36-1.**	
實例 26-35.		**實例 36-2.**	
實例 26-36.		**實例 36-3.**	
實例 26-37.		**實例 36-4.**	
實例 26-38.	0.235	**實例 36-5.**	
實例 26-39.		**實例 36-6.**	
實例 26-40.		**實例 36-7.**	
實例 26-41.	0.420	**實例 36-8.**	
實例 26-42.		**實例 36-9.**	
實例 26-43.	0.0536	**實例 36-10.**	
實例 26-44.		**實例 36-11.**	
實例 26-45.		**實例 36-12.**	
實例 26-46.		**實例 36-13.**	
實例 26-47.	0.136	**實例 36-14.**	
實例 26-48.		**實例 36-15.**	
實例 26-49.	0.311	**實例 36-16.**	
實例 26-50.		**實例 37.**	
實例 26-51.		**實例 38.**	
實例 26-52.		**實例 39.**	
實例 27.	0.550	**實例 40.**	
實例 28.	0.0451	**實例 41.**	
實例 28-1.	0.0704	**實例 41-1.**	
實例 28-2.	0.14	**實例 42.**	
實例 28-3.	0.128	**實例 43.**	
實例 28-4.		**實例 44.**	
實例 28-5.	0.118	**實例 45.**	
實例 28-6.	0.021	**實例 46.**	
實例 28-7.		**實例 47.**	
實例 28-8.		**實例 48.**	
實例 28-9.		**實例 49.**	
實例 29.	0.0360	**實例 50.**	
實例 29-1.		**實例 51.**	
實例 29-2.		**實例 51-1.**	
實例 29-3.	0.0416	**實例 51-2.**	
實例 29-4.	0.0522	**實例 51-3.**	
實例 29-5.	0.0374	**實例 51-4.**	
實例 29-6.		**實例 51-5.**	

實例 29-7.		實例 51-6.	
實例 29-8.		實例 52.	
實例 29-9.		實例 53.	
實例 29-10.		實例 54.	
實例 29-11.		實例 54-1.	
實例 29-12.		實例 54-2.	
實例 29-13.		實例 54-3.	
實例 29-14.		實例 54-4.	
實例 29-15.		實例 55.	
實例 30.		實例 56.	
實例 31.	0.0428	實例 56-1.	
實例 31-1.	0.0164	實例 56-2.	
實例 31-2.		實例 56-3.	
實例 31-3.		實例 56-4.	
實例 31-4.		實例 56-5.	
實例 31-5.		實例 57.	0.00919
實例 31-6.		實例 58.	
實例 31-7.		實例 58-1.	
實例 31-8.		實例 58-2.	
實例 31-9.		實例 58-3.	
實例 31-10.		實例 58-4.	
實例 31-11.		實例 59.	
實例 32.	0.0396	實例 60.	
實例 32-1.		實例 61.	
實例 32-2.		實例 62.	
實例 32-3.		實例 63.	
實例 32-4.		實例 64.	
實例 32-5.		實例 64-1.	
實例 32-6.		實例 64-2.	
實例 32-7.		實例 64-3.	
實例 32-8.		實例 65.	
實例 32-9.		實例 66.	
實例 32-10.		實例 67.	
實例 32-11.		實例 68.	
實例 32-12.		實例 68-1.	
實例 32-13.		實例 68-2.	
實例 32-14.		實例 68-3.	
實例 32-15.		實例 69.	

實例 32-16.		**實例 70.**	
實例 32-17.		**實例 71.**	
實例 32-18.			

空白=未測定

效能分析：pERK

【0538】 此分析之目的在於量測測試化合物在細胞中抑制 SOS1 功能之能力。SOS1 藉由因應於受體酪胺酸激酶活化而催化 RAS·GDP 向 RAS·GTP 轉化來活化 RAS 蛋白。RAS 活化誘導一系列細胞信號傳導事件，從而引起蘇胺酸 202 及酪胺酸 204 處之 ERK 磷酸化(pERK)增加。以下所描述之程序量測 PC-9 細胞(EGFR Ex19Del)中因應於測試化合物之細胞 pERK 水準。

【0539】 使用 ATCC 推薦之培養基及程序使 PC-9 細胞生長並加以維持。在化合物添加前一天，將細胞接種於 384 孔細胞培養板中(40 μL/孔)，並且在 37°C、5% CO_2 培育器中生長隔夜。在 DMSO 中以 10 倍、3 倍稀釋製備測試化合物，其中最高濃度為 10 mM。在分析當天，使用 Echo550 液體處理器(LabCyte)將 40 nL 測試化合物添加至細胞培養板之各孔中。一式兩份地測試測試化合物之濃度，最高測試濃度為 10 μM。化合物添加之後，在 37°C、5% CO_2 下將細胞培育 1 小時。培育後，移除培養基且用磷酸鹽緩衝鹽水將細胞洗滌一次。

【0540】 使用 AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 分析套組(PerkinElmer)測定細胞 pERK 水準。將細胞溶解於 25 μL 溶解緩衝液中，在室溫下以 600 RPM 振盪 15 分鐘。將溶解物(10 μL)轉移至 384 孔 Opti 板(PerkinElmer)，並添加 5 μL 受體混合物。將板以 1000 RPM 離心 1 分鐘，並在暗處培育 2 小時。在此培育後，添加 5 μL 供體混合物，將板密封並以 1000 RPM 離心 1 分鐘，並且在室溫下將混合物培育 2 小時。在 Envision 讀板器(PerkinElmer)上使用標準 AlphaLISA 設定讀取信號。在 Excel (Microsoft)及 Prism (GraphPad)中進行原始數據分析。對信號

相對於化合物濃度之以十為底之對數進行作圖，並藉由擬合 4 參數 S 形濃度反應模型來確定 IC_{50}。

【0541】 SOS1 pERK IC50 分析結果示於以下表 23 中。

表 23.

實例編號	SOS1 pERK IC50 (μM)	實例編號	SOS1 pERK IC50 (μM)
實例 1.	0.0546	**實例 32-19.**	0.0113
實例 1-1.	0.14	**實例 32-20.**	0.143
實例 1-2.	0.114	**實例 32-21.**	0.393
實例 1-3.	0.0503	**實例 32-22.**	0.18
實例 1-4.	0.0431	**實例 32-23.**	0.0527
實例 1-5.	0.222	**實例 32-24.**	0.0697
實例 1-6.	0.18	**實例 32-25.**	1.44
實例 1-7.	0.693	**實例 32-26.**	0.0418
實例 1-8.	0.169	**實例 32-27.**	0.0879
實例 1-9.	0.666	**實例 32-28.**	0.0921
實例 1-10.	0.425	**實例 32-29.**	0.0537
實例 1-11.	0.077	**實例 32-30.**	0.236
實例 1-12.	0.125	**實例 32-31.**	0.0101
實例 1-13.	0.195	**實例 32-32.**	0.00979
實例 1-14.	0.218	**實例 32-33.**	0.0859
實例 1-15.	0.217	**實例 32-34.**	0.0711
實例 1-16.	0.119	**實例 32-35.**	0.244
實例 1-17.	0.0507	**實例 32-36.**	0.0931
實例 1-18.	0.067	**實例 32-37.**	0.0118
實例 1-19.	0.091	**實例 32-38.**	0.172
實例 1-20.	0.0785	**實例 32-39.**	0.0542
實例 1-21.	0.173	**實例 32-40.**	0.382
實例 1-22.	0.416	**實例 32-41.**	0.461
實例 1-23.	0.0702	**實例 32-42.**	0.355
實例 1-24.	0.106	**實例 32-43.**	0.181
實例 1-25.	0.0837	**實例 32-44.**	0.0321
實例 1-26.	0.26	**實例 32-45.**	0.249
實例 1-27.	0.313	**實例 32-46.**	0.148
實例 1-28.	0.125	**實例 32-47.**	0.0776
實例 1-29.	0.309	**實例 32-48.**	0.0054

實例 1-30.	0.143	**實例 32-49.**	0.102
實例 1-31.	0.568	**實例 32-50.**	0.153
實例 1-32.	0.0931	**實例 32-51.**	0.00579
實例 1-33.	0.201	**實例 32-52.**	0.0181
實例 2.	0.0598	**實例 32-53.**	0.199
實例 2-1.	0.112	**實例 32-54.**	0.0402
實例 2-2.	0.427	**實例 32-55.**	0.0816
實例 2-3.	0.188	**實例 32-56.**	0.0937
實例 2-4.	0.906	**實例 32-57.**	0.0839
實例 2-5.	0.824	**實例 32-58.**	0.0133
實例 3.	0.0794	**實例 32-59.**	0.0203
實例 4.	0.481	**實例 32-60.**	0.0211
實例 5.	0.134	**實例 32-61.**	0.115
實例 6.	0.188	**實例 32-62.**	0.0108
實例 7.	0.0724	**實例 32-63.**	0.0115
實例 8.	2.13	**實例 32-64.**	0.154
實例 8-1.	0.0684	**實例 32-65.**	0.0503
實例 8-2.	0.265	**實例 32-66.**	0.127
實例 8-3.	0.145	**實例 32-67.**	0.128
實例 8-4.	0.229	**實例 32-68.**	0.0676
實例 8-5.	0.0335	**實例 32-69.**	0.0778
實例 8-6.	0.0344	**實例 32-70.**	0.35
實例 8-7.	0.351	**實例 32-71.**	0.0418
實例 8-8.	0.389	**實例 32-72.**	0.127
實例 8-9.	0.0868	**實例 32-73.**	0.0571
實例 8-10.	0.0615	**實例 32-74.**	0.201
實例 8-11.	0.0451	**實例 32-75.**	0.00971
實例 8-12.	0.138	**實例 32-76.**	0.0175
實例 8-13.	0.364	**實例 32-77.**	0.0477
實例 8-14.	0.42	**實例 32-78.**	0.0493
實例 8-15.	0.394	**實例 32-79.**	0.132
實例 8-16.	0.917	**實例 32-80.**	0.154
實例 8-17.	0.542	**實例 32-81.**	0.0193
實例 9.		**實例 32-82.**	0.014
實例 10.	0.787	**實例 32-83.**	0.321
實例 11.	0.292	**實例 32-84.**	0.173
實例 11-1.	0.345	**實例 32-85.**	0.0537
實例 11-2.	0.216	**實例 32-86.**	0.0825

實例 11-3.	0.0807	**實例 32-87.**	0.0134
實例 11-4.	0.0322	**實例 32-88.**	0.0081
實例 12.	0.101	**實例 32-89.**	0.0231
實例 13.	0.321	**實例 32-90.**	0.0188
實例 14.		**實例 32-91.**	0.0177
實例 15.	0.391	**實例 32-92.**	0.0171
實例 16.	0.346	**實例 32-93.**	0.294
實例 17.	0.377	**實例 32-94.**	0.028
實例 18.	0.19	**實例 32-95.**	0.798
實例 19.	0.0492	**實例 32-96.**	0.256
實例 20.	3.95	**實例 32-97.**	0.0275
實例 20-1.	6.6	**實例 32-98.**	0.231
實例 20-2.	2.55	**實例 32-99.**	0.0169
實例 20-3.	2.64	**實例 32-100.**	0.2
實例 20-4.	0.368	**實例 32-101.**	0.348
實例 21.	0.136	**實例 32-102.**	
實例 21-1.	1.16	**實例 32-103.**	
實例 21-2.	0.247	**實例 32-104.**	
實例 21-3.	0.188	**實例 32-105.**	0.369
實例 21-4.	0.365	**實例 32-106.**	0.320
實例 21-5.	1.2	**實例 32-107.**	0.320
實例 21-6.		**實例 32-108.**	0.261
實例 21-7.	0.15	**實例 32-109.**	0.047
實例 21-8.	0.334	**實例 32-110.**	0.171
實例 21-9.	0.335	**實例 32-111.**	0.189
實例 21-10.	0.611	**實例 32-112.**	0.092
實例 21-11.	0.452	**實例 32-113.**	0.015
實例 21-12.	0.588	**實例 32-114.**	0.434
實例 21-13.	0.486	**實例 32-115.**	0.350
實例 21-14.	0.119	**實例 33.**	0.145
實例 21-15.	0.212	**實例 33-1.**	0.0621
實例 22.	0.122	**實例 33-2.**	0.0716
實例 23.	0.0485	**實例 33-3.**	0.0348
實例 23-1.	0.076	**實例 33-4.**	0.0925
實例 24.	0.0614	**實例 33-5.**	0.0412
實例 25.	0.122	**實例 33-6.**	0.0397
實例 26.	0.388	**實例 33-7.**	0.521
實例 26-1.	0.994	**實例 33-8.**	0.0547

實例 26-2.	0.314	**實例 33-9.**	0.27
實例 26-3.	0.659	**實例 33-10.**	0.335
實例 26-4.	0.423	**實例 33-11.**	0.169
實例 26-5.	0.396	**實例 33-12.**	0.0407
實例 26-6.	8.83	**實例 33-13.**	0.021
實例 26-7.	0.186	**實例 33-14.**	0.271
實例 26-8.	0.252	**實例 33-15.**	0.113
實例 26-9.	0.479	**實例 33-16.**	0.0879
實例 26-10.	2.09	**實例 33-17.**	0.285
實例 26-11.	0.251	**實例 33-18.**	0.0532
實例 26-12.	0.861	**實例 33-19.**	0.182
實例 26-13.	1.13	**實例 33-20.**	0.0527
實例 26-14.	0.122	**實例 33-21.**	0.0522
實例 26-15.	0.256	**實例 33-22.**	1.2
實例 26-16.	0.729	**實例 33-23.**	0.0854
實例 26-17.	0.195	**實例 33-24.**	0.293
實例 26-18.	0.589	**實例 33-25.**	0.0738
實例 26-19.	0.295	**實例 33-26.**	
實例 26-20.	1.75	**實例 33-27.**	
實例 26-21.	0.52	**實例 33-28.**	
實例 26-22.	2.61	**實例 33-29.**	
實例 26-23.	0.275	**實例 33-30.**	0.263
實例 26-24.	0.794	**實例 33-31.**	0.204
實例 26-25.	0.605	**實例 33-32.**	0.027
實例 26-26.	0.228	**實例 33-33.**	0.182
實例 26-27.	0.803	**實例 33-34.**	0.297
實例 26-28.	0.766	**實例 33-35.**	0.146
實例 26-29.	1.45	**實例 33-36.**	0.053
實例 26-30.	0.656	**實例 33-37.**	0.034
實例 26-31.	2.82	**實例 34.**	
實例 26-32.	0.216	**實例 35.**	0.127
實例 26-33.	0.152	**實例 36.**	0.0281
實例 26-34.	0.122	**實例 36-1.**	0.0116
實例 26-35.	0.193	**實例 36-2.**	0.063
實例 26-36.		**實例 36-3.**	0.181
實例 26-37.	0.747	**實例 36-4.**	0.091
實例 26-38.	0.392	**實例 36-5.**	0.124
實例 26-39.	> 10.0	**實例 36-6.**	0.0333

實例 26-40.	0.453	**實例 36-7.**	0.772
實例 26-41.	1.4	**實例 36-8.**	0.0388
實例 26-42.	0.194	**實例 36-9.**	0.0869
實例 26-43.	0.181	**實例 36-10.**	0.044
實例 26-44.	0.401	**實例 36-11.**	0.268
實例 26-45.	0.521	**實例 36-12.**	0.448
實例 26-46.	0.322	**實例 36-13.**	0.0812
實例 26-47.	0.585	**實例 36-14.**	0.207
實例 26-48.	0.22	**實例 36-15.**	0.0589
實例 26-49.	0.959	**實例 36-16.**	0.222
實例 26-50.	0.88	**實例 37.**	0.0499
實例 26-51.	0.445	**實例 38.**	0.137
實例 26-52.	0.152	**實例 39.**	1.56
實例 27.	0.852	**實例 40.**	1.37
實例 28.	0.0937	**實例 41.**	4.48
實例 28-1.	0.187	**實例 41-1.**	> 10.0
實例 28-2.	0.572	**實例 42.**	0.242
實例 28-3.	0.111	**實例 43.**	> 7.29
實例 28-4.	0.0837	**實例 44.**	0.179
實例 28-5.	0.157	**實例 45.**	0.0291
實例 28-6.	0.123	**實例 46.**	0.0433
實例 28-7.	0.322	**實例 47.**	0.0547
實例 28-8.	0.0326	**實例 48.**	1.52
實例 28-9.	0.369	**實例 49.**	0.0755
實例 29.	0.0346	**實例 50.**	0.112
實例 29-1.	0.122	**實例 51.**	0.0411
實例 29-2.	0.0915	**實例 51-1.**	0.086
實例 29-3.	0.12	**實例 51-2.**	0.087
實例 29-4.	0.144	**實例 51-3.**	0.144
實例 29-5.	0.0373	**實例 51-4.**	0.315
實例 29-6.	0.47	**實例 51-5.**	0.072
實例 29-7.	0.0811	**實例 51-6.**	0.047
實例 29-8.	0.0534	**實例 52.**	0.0706
實例 29-9.	0.163	**實例 53.**	0.0367
實例 29-10.	0.14	**實例 54.**	0.0463
實例 29-11.	0.0443	**實例 54-1.**	0.0537
實例 29-12.	0.0536	**實例 54-2.**	0.0828
實例 29-13.	0.196	**實例 54-3.**	0.376

實例 29-14.	0.0355	**實例 54-4.**	0.301
實例 29-15.	0.0422	**實例 55.**	0.109
實例 30.	2.76	**實例 56.**	0.0572
實例 31.	.0145	**實例 56-1.**	0.121
實例 31-1.	0.0456	**實例 56-2.**	0.294
實例 31-2.	0.0162	**實例 56-3.**	0.0862
實例 31-3.	0.777	**實例 56-4.**	0.05
實例 31-4.	0.18	**實例 56-5.**	0.0441
實例 31-5.	0.0267	**實例 57.**	0.0426
實例 31-6.	0.191	**實例 58.**	0.271
實例 31-7.	0.0456	**實例 58-1.**	0.386
實例 31-8.	0.0394	**實例 58-2.**	0.0562
實例 31-9.	0.168	**實例 58-3.**	0.148
實例 31-10.	0.0518	**實例 58-4.**	0.104
實例 31-11.	0.575	**實例 59.**	0.0288
實例 32.	0.0584	**實例 60.**	0.0231
實例 32-1.	0.124	**實例 61.**	0.647
實例 32-2.	0.01	**實例 62.**	0.262
實例 32-3.	2.24	**實例 63.**	> 10.0
實例 32-4.	0.00929	**實例 64.**	0.131
實例 32-5.	0.0357	**實例 64-1.**	0.0263
實例 32-6.	0.0391	**實例 64-2.**	0.494
實例 32-7.	0.0714	**實例 64-3.**	0.0583
實例 32-8.	0.186	**實例 65.**	0.0668
實例 32-9.	0.0163	**實例 66.**	0.0291
實例 32-10.	0.436	**實例 67.**	0.0161
實例 32-11.	0.0345	**實例 68.**	0.201
實例 32-12.	0.0286	**實例 68-1.**	0.0241
實例 32-13.	0.044	**實例 68-2.**	0.136
實例 32-14.	1.31	**實例 68-3.**	0.100
實例 32-15.	0.0493	**實例 69.**	0.094
實例 32-16.	0.268	**實例 70.**	0.121
實例 32-17.	0.0299	**實例 71.**	0.528
實例 32-18.	0.947		

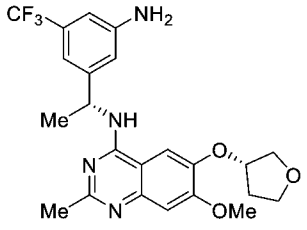
空白=未測定

作用模式分析：抑制 SOS1 核苷酸交換活性

【0542】 此分析之目的在於表徵化合物對 KRAS 之 SOS1 核苷酸交換的抑制活性。數據報告為基於 TR-FRET 信號之 IC_{50} 值。

【0543】 *注意：以下方案描述監測野生型 KRAS 因應於本發明化合物抑制 SOS1 核苷酸交換活性之程序。可採用其他 KRAS 突變體及 RAS 同功型。*

【0544】 在含有 20 mM HEPES pH 7.5、150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.05% Tween-20、0.1% BSA、1 mM DTT 之分析緩衝液中，在 384 孔分析板中以 20 μL 之體積經十一次 3 倍連續稀釋產生跨越 100 μM 至 1.7 nM 之測試化合物濃度系列。首先將經純化之 SOS1 無標籤催化結構域(殘基 564-1049)以 100 nM 之濃度稀釋於分析緩衝液中，隨後將 20 μL 含 SOS1 之溶液直接分配至化合物板中。在室溫下培育 SOS1/化合物混合物，在定軌振盪器上恆定混合 20 分鐘，以允許反應達到平衡。藉由在分析緩衝液中稀釋 66.7 nM avi 標籤化 KRAS (殘基 1-169)、3.33 nM 鏈黴親和素-Tb 及 333 nM EDA-GTP-DY-647P1 來製備 KRAS 混合物。在即將添加至 SOS1/化合物混合物之前製備此混合物以防止內在核苷酸交換。隨後在 384 孔低容量黑色圓底板中相繼添加 5 μL 預培育 SOS1/化合物混合物及 7.5 μL KRAS 混合物，並且在室溫下隨恆定振盪培育 30 分鐘。在 PerkinElmer Envision 讀板器上量測時間解析螢光。分別使用 DMSO 及 10 μM 化合物(i)作為陰性對照及陽性對照。



化合物(i)

【0545】 對各化合物進行三次重複實驗。藉由以下對數據進行正規化：(陽性對照-樣品信號)/(陽性對照-陰性對照)*100。使用四參數對數擬合來擬合數據。

【0546】 SOS1 TR-FRET IC50 分析結果示於以下表 24 中。

表 24.

實例編號	TR-FRET IC50 (uM)	實例編號	TR-FRET IC50 (uM)
實例 1.	0.009	實例 32-19.	0.00882
實例 1-1.	0.0415	實例 32-20.	
實例 1-2.	0.0238	實例 32-21.	
實例 1-3.	0.0212	實例 32-22.	
實例 1-4.	0.0456	實例 32-23.	
實例 1-5.	0.032	實例 32-24.	0.0191
實例 1-6.	0.0236	實例 32-25.	
實例 1-7.	0.257	實例 32-26.	
實例 1-8.	0.0201	實例 32-27.	
實例 1-9.	0.0489	實例 32-28.	
實例 1-10.	0.0429	實例 32-29.	
實例 1-11.	0.0293	實例 32-30.	
實例 1-12.	0.034	實例 32-31.	0.00353
實例 1-13.	0.0193	實例 32-32.	0.00477
實例 1-14.	0.053	實例 32-33.	
實例 1-15.	0.0398	實例 32-34.	
實例 1-16.	0.0204	實例 32-35.	
實例 1-17.	0.013	實例 32-36.	
實例 1-18.	0.0128	實例 32-37.	
實例 1-19.	0.0443	實例 32-38.	
實例 1-20.	0.0267	實例 32-39.	
實例 1-21.	0.0956	實例 32-40.	
實例 1-22.	0.0207	實例 32-41.	
實例 1-23.	0.094	實例 32-42.	
實例 1-24.	0.0364	實例 32-43.	
實例 1-25.	0.0673	實例 32-44.	
實例 1-26.	0.0264	實例 32-45.	
實例 1-27.	0.0786	實例 32-46.	
實例 1-28.		實例 32-47.	
實例 1-29.	0.129	實例 32-48.	
實例 1-30.	0.0458	實例 32-49.	
實例 1-31.	0.0714	實例 32-50.	
實例 1-32.		實例 32-51.	0.00677
實例 1-33.		實例 32-52.	

實例 2.	0.0129	**實例 32-53.**	
實例 2-1.	0.0441	**實例 32-54.**	
實例 2-2.	2.08	**實例 32-55.**	
實例 2-3.	0.183	**實例 32-56.**	
實例 2-4.	0.0892	**實例 32-57.**	
實例 2-5.	0.112	**實例 32-58.**	
實例 3.	0.0349	**實例 32-59.**	
實例 4.	0.0108	**實例 32-60.**	
實例 5.	0.113	**實例 32-61.**	
實例 6.	0.0209	**實例 32-62.**	
實例 7.	0.155	**實例 32-63.**	
實例 8.	0.0222	**實例 32-64.**	
實例 8-1.	0.0246	**實例 32-65.**	
實例 8-2.	0.0212	**實例 32-66.**	
實例 8-3.	0.015	**實例 32-67.**	
實例 8-4.	0.00766	**實例 32-68.**	
實例 8-5.	0.0128	**實例 32-69.**	
實例 8-6.		**實例 32-70.**	
實例 8-7.		**實例 32-71.**	
實例 8-8.	0.0305	**實例 32-72.**	
實例 8-9.	0.0536	**實例 32-73.**	
實例 8-10.		**實例 32-74.**	
實例 8-11.		**實例 32-75.**	
實例 8-12.	0.065	**實例 32-76.**	
實例 8-13.	0.0398	**實例 32-77.**	
實例 8-14.	0.0812	**實例 32-78.**	
實例 8-15.	0.0401	**實例 32-79.**	
實例 8-16.	0.0775	**實例 32-80.**	
實例 8-17.	0.708	**實例 32-81.**	
實例 9.	0.0119	**實例 32-82.**	
實例 10.	0.178	**實例 32-83.**	
實例 11.	0.0328	**實例 32-84.**	
實例 11-1.	0.183	**實例 32-85.**	
實例 11-2.		**實例 32-86.**	
實例 11-3.		**實例 32-87.**	
實例 11-4.		**實例 32-88.**	
實例 12.	0.0136	**實例 32-89.**	
實例 13.	0.0294	**實例 32-90.**	

實例 14.		**實例 32-91.**	
實例 15.	0.0904	**實例 32-92.**	
實例 16.		**實例 32-93.**	
實例 17.		**實例 32-94.**	
實例 18.	0.00579	**實例 32-95.**	
實例 19.	0.0123	**實例 32-96.**	
實例 20.	> 20.0	**實例 32-97.**	
實例 20-1.	6.17	**實例 32-98.**	
實例 20-2.		**實例 32-99.**	
實例 20-3.		**實例 32-100.**	
實例 20-4.		**實例 32-101.**	
實例 21.	0.018	**實例 32-102.**	
實例 21-1.	1.07	**實例 32-103.**	
實例 21-2.	0.0429	**實例 32-104.**	
實例 21-3.	0.12	**實例 32-105.**	
實例 21-4.	0.172	**實例 32-106.**	
實例 21-5.	0.126	**實例 32-107.**	
實例 21-6.	0.0864	**實例 32-108.**	
實例 21-7.	0.0471	**實例 32-109.**	
實例 21-8.	0.235	**實例 32-110.**	
實例 21-9.	0.099	**實例 32-111.**	
實例 21-10.	0.532	**實例 32-112.**	
實例 21-11.	0.173	**實例 32-113.**	
實例 21-12.	0.123	**實例 32-114.**	
實例 21-13.		**實例 32-115.**	
實例 21-14.		**實例 33.**	0.0295
實例 21-15.		**實例 33-1.**	0.0427
實例 22.	0.298	**實例 33-2.**	
實例 23.	0.0209	**實例 33-3.**	
實例 23-1.	0.0783	**實例 33-4.**	
實例 24.	0.0135	**實例 33-5.**	
實例 25.	0.0159	**實例 33-6.**	
實例 26.	0.0702	**實例 33-7.**	
實例 26-1.	0.162	**實例 33-8.**	
實例 26-2.	0.102	**實例 33-9.**	
實例 26-3.	0.407	**實例 33-10.**	
實例 26-4.	0.0387	**實例 33-11.**	
實例 26-5.		**實例 33-12.**	

實例 26-6.	> 20.0	**實例 33-13.**	
實例 26-7.	0.0508	**實例 33-14.**	
實例 26-8.		**實例 33-15.**	
實例 26-9.	0.122	**實例 33-16.**	
實例 26-10.		**實例 33-17.**	
實例 26-11.	0.0461	**實例 33-18.**	
實例 26-12.	0.107	**實例 33-19.**	
實例 26-13.		**實例 33-20.**	
實例 26-14.		**實例 33-21.**	
實例 26-15.		**實例 33-22.**	
實例 26-16.		**實例 33-23.**	
實例 26-17.		**實例 33-24.**	
實例 26-18.	0.0786	**實例 33-25.**	
實例 26-19.	0.0654	**實例 33-26.**	
實例 26-20.	0.331	**實例 33-27.**	
實例 26-21.	0.0249	**實例 33-28.**	
實例 26-22.	0.113	**實例 33-29.**	
實例 26-23.		**實例 33-30.**	
實例 26-24.	0.0541	**實例 33-31.**	
實例 26-25.	0.106	**實例 33-32.**	
實例 26-26.	0.0722	**實例 33-33.**	
實例 26-27.		**實例 33-34.**	
實例 26-28.		**實例 33-35.**	
實例 26-29.	0.0978	**實例 33-36.**	
實例 26-30.	0.0861	**實例 33-37.**	
實例 26-31.	0.23	**實例 34.**	0.0627
實例 26-32.		**實例 35.**	
實例 26-33.		**實例 36.**	
實例 26-34.		**實例 36-1.**	
實例 26-35.		**實例 36-2.**	
實例 26-36.		**實例 36-3.**	
實例 26-37.		**實例 36-4.**	
實例 26-38.	0.156	**實例 36-5.**	
實例 26-39.		**實例 36-6.**	
實例 26-40.		**實例 36-7.**	
實例 26-41.	0.17	**實例 36-8.**	
實例 26-42.		**實例 36-9.**	
實例 26-43.	0.037	**實例 36-10.**	

實例 26-44.		**實例 36-11.**	
實例 26-45.		**實例 36-12.**	
實例 26-46.		**實例 36-13.**	
實例 26-47.	0.0561	**實例 36-14.**	
實例 26-48.		**實例 36-15.**	
實例 26-49.	0.176	**實例 36-16.**	
實例 26-50.		**實例 37.**	
實例 26-51.		**實例 38.**	
實例 26-52.		**實例 39.**	
實例 27.	0.192	**實例 40.**	
實例 28.	0.0206	**實例 41.**	
實例 28-1.	0.0659	**實例 41-1.**	
實例 28-2.	0.0491	**實例 42.**	
實例 28-3.	0.0998	**實例 43.**	
實例 28-4.		**實例 44.**	
實例 28-5.	0.0244	**實例 45.**	
實例 28-6.	0.014	**實例 46.**	
實例 28-7.		**實例 47.**	
實例 28-8.		**實例 48.**	
實例 28-9.		**實例 49.**	
實例 29.	0.0501	**實例 50.**	
實例 29-1.		**實例 51.**	
實例 29-2.		**實例 51-1.**	
實例 29-3.	0.0424	**實例 51-2.**	
實例 29-4.	0.0159	**實例 51-3.**	
實例 29-5.	0.0148	**實例 51-4.**	
實例 29-6.		**實例 51-5.**	
實例 29-7.		**實例 51-6.**	
實例 29-8.		**實例 52.**	
實例 29-9.		**實例 53.**	
實例 29-10.		**實例 54.**	
實例 29-11.		**實例 54-1.**	
實例 29-12.		**實例 54-2.**	
實例 29-13.		**實例 54-3.**	
實例 29-14.		**實例 54-4.**	
實例 29-15.		**實例 55.**	
實例 30.	10.9	**實例 56.**	
實例 31.	0.0315	**實例 56-1.**	

實例 31-1.	0.015	**實例 56-2.**	
實例 31-2.		**實例 56-3.**	
實例 31-3.		**實例 56-4.**	
實例 31-4.		**實例 56-5.**	
實例 31-5.		**實例 57.**	0.00765
實例 31-6.		**實例 58.**	
實例 31-7.		**實例 58-1.**	
實例 31-8.		**實例 58-2.**	
實例 31-9.		**實例 58-3.**	
實例 31-10.		**實例 58-4.**	
實例 31-11.		**實例 59.**	
實例 32.		**實例 60.**	
實例 32-1.		**實例 61.**	
實例 32-2.		**實例 62.**	
實例 32-3.		**實例 63.**	
實例 32-4.		**實例 64.**	
實例 32-5.		**實例 64-1.**	
實例 32-6.		**實例 64-2.**	
實例 32-7.		**實例 64-3.**	
實例 32-8.		**實例 65.**	
實例 32-9.		**實例 66.**	
實例 32-10.		**實例 67.**	
實例 32-11.		**實例 68.**	
實例 32-12.		**實例 68-1.**	
實例 32-13.		**實例 68-2.**	
實例 32-14.		**實例 68-3.**	
實例 32-15.		**實例 69.**	
實例 32-16.		**實例 70.**	
實例 32-17.		**實例 71.**	
實例 32-18.			

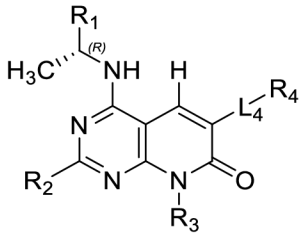
空白=未測定

等效方案

【0547】 儘管已結合以上所闡述之特定實施例描述本發明，但許多其替代方案、修改及其他變化形式對普通熟習此項技術者將顯而易知。所有該等替代方案、修改及變化形式皆意欲屬於本發明之精神及範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種化合物，其具有式(I)之結構，



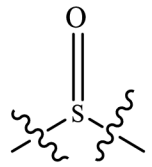
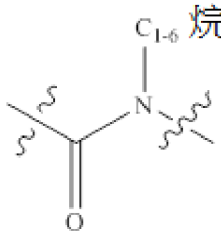
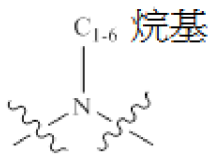
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中：

R_1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經取代之 3 員至 6 員雜環基、視情況經取代之 6 員芳基及視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基；

R_2 係選自由以下組成之群：H、$C_{1\text{-}6}$烷基、鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}、環丙基及-CN；其中 $C_{1\text{-}6}$烷基視情況經鹵素、-NHR_{2a}、-OR_{2a}或 5 員至 6 員雜環基取代，且進一步，其中 R_{2a}係選自由以下組成之群：H、$C_{1\text{-}6}$烷基、3 員至 6 員雜環基及 $C_{1\text{-}6}$鹵烷基；

R_3 係選自由以下組成之群：H、$C_{1\text{-}3}$烷基、-OR_{3a}、環丙基及 3 員至 6 員雜環基，其中 $C_{1\text{-}3}$烷基、環丙基及 3 員至 6 員雜環基各自視情況經 R_{3a}取代，且進一步，其中 R_{3a}係選自由以下組成之群：$C_{1\text{-}3}$烷基、鹵素、-OH 或-CN；

L_4 係選自由以下組成之群：鍵、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、  、  、  、-$(CH_2)_p$-及-O-；其中 o 為 0、1 或 2；且其中 p 為 1 至 6 之數目；且

R_4 係選自由以下組成之群：H、$C_{1\text{-}6}$烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其

中各 C_{1-6}烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6}烷基、$-R_{4a}$、$-OR_{4a}$、$-O-C_{1-6}$烷基$-R_{4a}$、=O、鹵素、$-C(O)R_{4a}$、$-C(OO)R_{4a}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、$-NR_{4b}C(O)R_{4c}$、-CN、$=NR_{4a}$、$-NR_{4b}R_{4c}$、$-SO_2R_{4a}$、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 6 員環烷基、視情況經 R_{4a}取代之 3 員至 7 員雜環基、視情況經 R_{4a}取代之 6 員至 10 員芳基或視情況經 R_{4a}取代之 5 員至 10 員雜芳基；

其中 R_{4a}為 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、$-C(O)R_{4b}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、=O、3 員至 6 員環烷基、視情況經$-OR_{4b}$取代之 6 員至 10 員芳基、-CN、=N-3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、$-(CH_2)_rOCH_3$或$-(CH_2)_rOH$，其中 r 為 1、2 或 3；

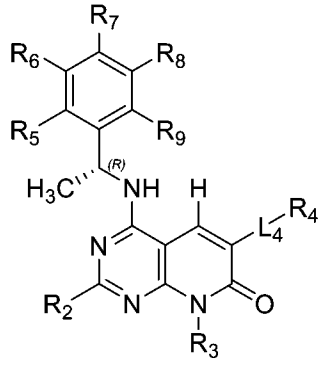
其中各 R_{4b}獨立地為 H、C_{1-6}烷基；且

其中各 R_{4c}獨立地為 H 或 C_{1-6}烷基。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_1為視情況經取代之 6 員芳基。

【請求項 3】　如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_1為視情況經取代之 5 員至 6 員雜芳基。

【請求項 4】　如請求項 1 之化合物，其具有式(II)之結構，



(II)

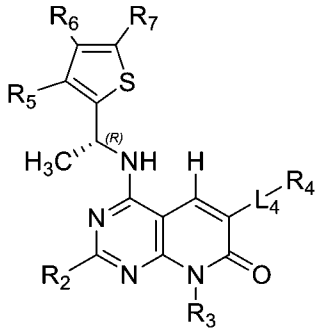
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如請求項 1 中所定義；

R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經-R_{10}取代之 C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10}取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

【請求項 5】　如請求項 1 之化合物，其具有式(III)之結構，



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如請求項 1 中所定義；

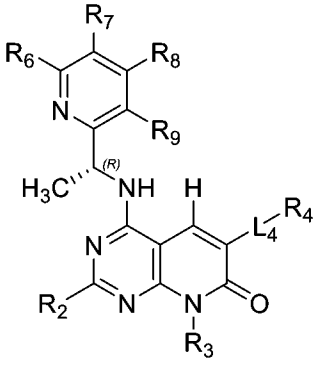
R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經-R_{10}取代之 C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10}取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

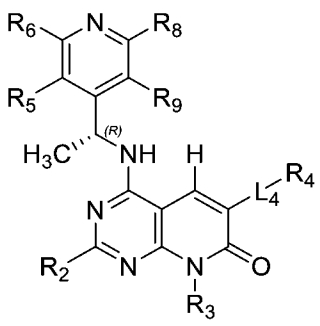
R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至

8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

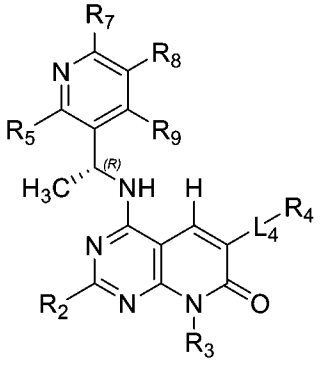
【請求項 6】　如請求項 1 之化合物，其具有式(IV-a)、式(IV-b)或式(IV-c)之結構，



(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2、R_3、L_4及 R_4如請求項 1 中所定義；

R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9係獨立地選自由以下組成之群：H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、-OH、鹵素、$-NO_2$、-CN、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、$-C(O)R_{10}$、$-CO_2R_{10}$、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：-OH、視情況經-R_{10}取代之 C_{1-6}烷基、鹵素、$-NO_2$、側氧基、-CN、$-R_{10}$、$-OR_{10}$、$-NR_{11}R_{12}$、$-SR_{10}$、$-S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-S(O)_2R_{10}$、$-NR_{10}S(O)_2NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)_2R_{11}$、$-S(O)NR_{11}R_{12}$、$-S(O)R_{10}$、$-NR_{10}S(O)NR_{11}R_{12}$、$-NR_{10}S(O)R_{11}$、3 員至 8 員環烷基、視情況經 R_{10}取代之 3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基，或任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成視情況經

取代之 3 員至 14 員稠合環；

R_{10}、R_{11}及 R_{12}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基、3 員至 14 員雜環基、$-OR_{13}$、$-SR_{13}$、鹵素、$-NR_{13}R_{14}$、$-NO_2$及-CN；且

R_{13}及 R_{14}在每次出現時係獨立地選自 H、D、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基，其中各 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、4 員至 8 員環烯基、C_{2-6}炔基、3 員至 8 員環烷基及 3 員至 14 員雜環基獨立地視情況經-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$或-CN 取代。

【請求項 7】　如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

【請求項 8】　如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為經鹵素及-OH 取代之 C_{1-6}烷基。

【請求項 9】　如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為鹵素，且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

【請求項 10】 如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一至三者為$-NH_2$。

【請求項 11】 如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者

為-NH_2；且 R_5、R_6、R_7、R_8及 R_9中之一者為經鹵素取代之 C_{1-6}烷基。

【請求項 12】 如請求項 4 至 6 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中任兩個相鄰 R^5、R^6、R^7、R^8及 R^9形成 3 員至 14 員稠合環，其中該稠合環經鹵素取代。

【請求項 13】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為 H。

【請求項 14】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為 C_{1-6}烷基。

【請求項 15】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為經 5 員至 6 員雜環基取代之 C_{1-6}烷基。

【請求項 16】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為經-NHR_{2a}取代之 C_{1-6}烷基，其中 R_{2a}為 C_{1-6}烷基或 3 員至 6 員雜環基。

【請求項 17】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為經-OR_{2a}取代之 C_{1-6}烷基，其中 R_{2a}為 C_{1-6}烷基。

【請求項 18】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為-NHR_{2a}，其中 R_{2a}為 C_{1-6}烷基。

【請求項 19】 如請求項 1 至 12 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_2為-OR_{2a}，其中 R_{2a}為 C_{1-6}烷基。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_3 為 C_{1-3} 烷基。

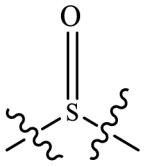
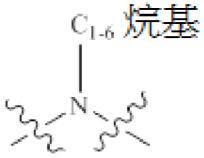
【請求項 21】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_3 為經-OH 取代之 C_{1-3} 烷基。

【請求項 22】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_3 為 H。

【請求項 23】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_3 為環丙基。

【請求項 24】 如請求項 1 至 19 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_3 為 3 員至 6 員雜環基。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 L_4 係選自由以下組成之群：

鍵 、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH$(CH_2)_o$-、-NH-、-S-、-$S(O)_2$-、  、  、-$(CH_2)_p$-及-O-；其中 o 為 0、1 或 2；且其中 p 為 1 至 6 之數目。

【請求項 26】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 L_4 為鍵。

【請求項 27】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 L_4 為-C(O)-。

【請求項 28】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 L_4 為-$(CH_2)_p$-。

【請求項 29】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 係選自由以下組成之群：H、C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基；其中各 C_{1-6} 烷基、3 員至 14 員環烷基、3 員至 14 員環烯基、3 員至 14 員雜環基、6 員至 10 員芳基及 5 員至 10 員雜芳基視情況經以下取代：C_{1-6} 烷基 $-OR_{4a}$、=O、鹵素、$-C(O)R_{4a}$、$-C(OO)R_{4a}$、$-C(O)NR_{4b}R_{4c}$、-CN、$-NR_{4b}R_{4c}$、3 員至 6 員環烷基、3 員至 7 員雜環基、6 員至 10 員芳基或 5 員至 10 員雜芳基。

【請求項 30】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 為 3 員至 14 員雜環基。

【請求項 31】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 為經 3 員至 6 員雜環基取代之 3 員至 14 員雜環基。

【請求項 32】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 為經 C_{1-6} 烷基取代之 3 員至 14 員雜環基。

【請求項 33】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 為經 3 員至 6 員環烷基取代之 3 員至 14 員雜環基。

【請求項 34】 如請求項 1 至 28 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、異構物、前藥或互變異構物，其中 R_4 為經=O 取代之 3 員至 14 員雜環基。

【請求項 35】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合

物、互變異構物或異構物，其係選自由合集 1 之化合物組成之群。

【請求項 36】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其係選自由合集 2 之化合物組成之群。

【請求項 37】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其係選自由合集 3 之化合物組成之群。

【請求項 38】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其係選自由合集 4 之化合物組成之群。

【請求項 39】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其係選自由合集 5 之化合物組成之群。

【請求項 40】 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物，其係選自由表 A 之化合物組成之群。

【請求項 41】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 42】 一種抑制個體中 SOS1 之方法，其包括向該個體投與如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【請求項 43】 一種抑制細胞中 SOS1 與 RAS 家族蛋白之相互作用或抑制細胞中 SOS1 與 RAC1 之相互作用的方法，其包括向該細胞投與如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【請求項 44】 一種治療或預防疾病之方法，其中治療或預防該疾病係以抑制 SOS1 與 RAS 家族蛋白之相互作用或抑制 SOS1 與 RAC1 之相互作用為特徵，

該方法包括向有需要之個體投與有效量之如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【請求項 45】 一種在有需要之個體中治療或預防癌症之方法，其包括向該個體投與有效量之如請求項 1 至 40 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構物或異構物。

【請求項 46】 如請求項 44 或 45 之方法，其中該疾病或癌症係選自由以下組成之群：胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、血液癌、膽管癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、子宮癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌、急性骨髓性白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宮頸癌、頭頸部鱗狀細胞癌、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴球性白血病、肝細胞癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、神經膠質母細胞瘤、腎癌及肉瘤。

【請求項 47】 如請求項 44 之方法，其中該疾病為 RAS 蛋白家族病變。

【請求項 48】 如請求項 47 之方法，其中該 RAS 蛋白家族病變係選自由以下組成之群：1 型神經纖維瘤病(NF1)、努南氏症候群(Noonan Syndrome，NS)、努南氏症候群伴隨多發性雀斑(NSML)、毛細管畸形-動靜脈畸形症候群(CM-AVM)、科斯特羅症候群(Costello Syndrome，CS)、心臟-面部-皮膚症候群(CFC)、雷吉士症候群(Legius Syndrome)及遺傳性齒齦纖維瘤病。

【請求項 49】 如請求項 45 或 46 之方法，其中該癌症包含 Ras^{MUT} 或 $NF1^{LOF}$ 突變。