



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I867287 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：111112957

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

A61K31/4545(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/06 印度

202111016193

2021/05/17 印度

202111022098

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：陳 燕 CHEN, YAN (US)；庫米 古德溫 瓦密 KUMI, GODWIN KWAME (US)；黃 奧綴斯 HUANG, AUDRIS (US)；奈爾 薩第什 喀薩文 NAIR, SATHEESH KESAVAN (IN)；辛普凱德 巴哈瑞特 丁卡爾 SHIMPUKADE, BHARAT DINKAR (IN)；彭美特薩 蘇芮許 巴布 維什瓦 克里希納 PENMETSA, SURESH BABU VISHWA KRISHNA (IN)；巴洛格 詹姆士 艾倫 BALOG, JAMES AARON (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 202140441A

WO 2019/191112A1

WO 2020/165833A1

WO 2020/165834A1

審查人員：葉士緯

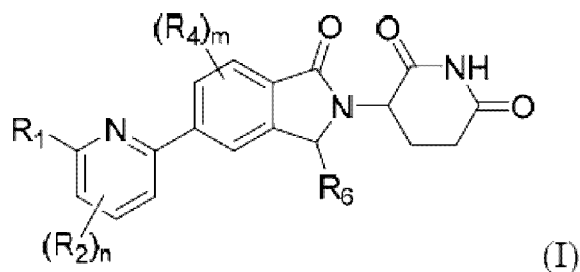
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 129 頁

(54)名稱

經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物

(57)摘要

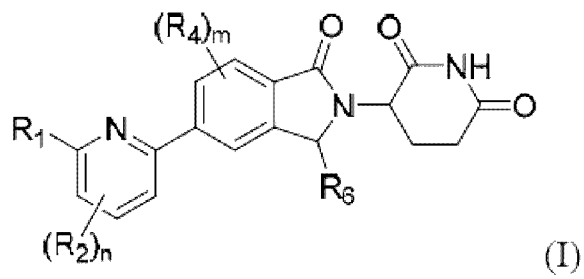
本發明揭示式(I)化合物：



或其鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 m 及 n 係定義於本文中。本發明亦揭示使用此等化合物抑制 Helios 蛋白之方法，及包含此等化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療病毒感染及增殖性病

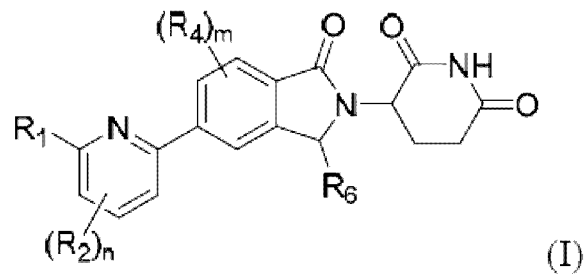
症，諸如癌症。

Disclosed are compounds of Formula (I):



or a salt thereof, wherein R_1 , R_2 , R_4 , R_6 , m , and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit Helios protein, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

特徵化學式：





公告本

I867287

【發明摘要】

【中文發明名稱】

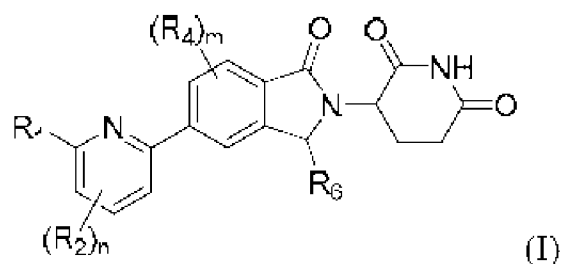
經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物

【英文發明名稱】

PYRIDINYL SUBSTITUTED OXISOINDOLINE COMPOUNDS

【中文】

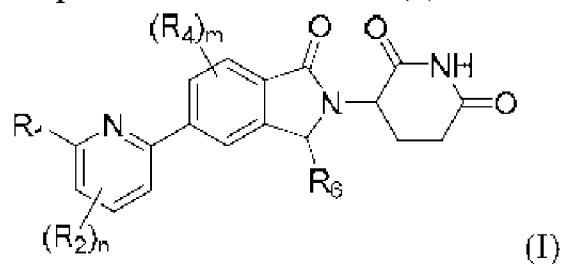
本發明揭示式(I)化合物：



或其鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 m 及 n 係定義於本文中。本發明亦揭示使用此等化合物抑制Helios蛋白之方法，及包含此等化合物之醫藥組合物。此等化合物可用於治療病毒感染及增殖性病徵，諸如癌症。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula (I):



or a salt thereof, wherein R_1 , R_2 , R_4 , R_6 , m , and n are defined herein. Also disclosed are methods of using such compounds to inhibit Helios protein, and pharmaceutical compositions comprising such compounds. These compounds are useful in the treatment of viral infections and proliferative disorders, such as cancer.

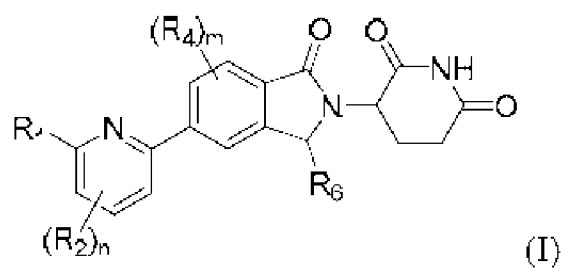
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物

【英文發明名稱】

PYRIDINYL SUBSTITUTED OXOISOINDOLINE COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上關於抑制Helios蛋白之經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物。本文中提供經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物，包含此等化合物之組合物，及其使用方法。本發明進一步關於包含根據本發明之至少一種化合物之醫藥組合物，其可用於治療增殖性病徵(諸如癌症)及病毒感染。

【先前技術】

【0002】 調節性T細胞(Treg)於控制自身耐受及免疫穩態中起著必要作用，該控制經由在面對各種免疫及發炎反應時維持抑制活性及無能。通過保留穩定、無能及抑制性表現型，Treg減弱過度免疫反應及預防或改善自身免疫。許多報導已記載，Treg於人類腫瘤組織中之存在。研究證實，Treg之數目與T細胞浸潤至腫瘤及生存之間之明確負相關(Curiel等人，2004, *Nat. Med.* 10: 942-949；Viguier等人，2004, *J. Immuno.* 1173:1444-1453；Beyer等人，2006, *Blood* 108: 804-811；Zou等人，2006, *Nat. Rev. Immunol.* 6: 295-307)，這暗示Treg於防止有效抗腫瘤免疫之發展中之潛在關鍵作用。累積之證據指示，在啮齒動物及人類中，Foxp3+CD25+CD4+Treg主要浸潤至腫瘤及顯然阻礙對腫瘤細胞之免疫反應。一旦藉由特異性抗原活化，Treg就以抗原非特異性及旁觀者方式活體

外抑制響應T細胞(Takahashi等人, 1998, *Int Immunol.* 10:1969–80; Thornton 等人, 1998, *J Exp. Med.* 188:287-96)。Foxp3+CD25+CD4+Treg顯然能抑制寬範圍之抗腫瘤免疫反應, 涉及CD4+輔助T細胞、CD8+ T細胞、自然殺手細胞及自然殺手T細胞(Tanaka等人, 2017, *Cell Research* 27:109-118)。CD25+CD4+Treg之腫瘤內耗盡誘導建立之腫瘤之消退, 其中改變在腫瘤位點處之細胞激素環境(Yu等人, 2005, *J Exp Med.* 201: 779-91)。此外, 與含有Treg之T-細胞轉移相比, Treg耗盡之CD4+ T細胞之轉移顯著增強抗腫瘤免疫反應(Antony等人, 2005, *J Immunol* 174:2591-601)。藉由腫瘤衍生之自抗原或腫瘤相關抗原活化之腫瘤浸潤性Treg可相似抑制特異性抗腫瘤免疫反應。關鍵因子控制Treg分化之活性之調節可代表用於治療某些疾病(包括癌症及病毒感染)之潛在治療策略。

【0003】 FoxP3+CD4 Treg係明顯穩定的。研究仍演進為理解於擴增後在發炎、感染或自體免疫期間確保其表現型穩定性之遺傳機制。負責維持Treg之穩定免疫抑制表現型之轉錄因子(TF)可有助於此過程。Helios (IKZF2)基因(TF之Ikaros家族之一成員)不同於其他Ikaros家族成員, 基於其藉由經歷陰性選擇之胸腺細胞以及藉由CD4及CD8 T細胞之調節譜系之選擇性表現。Helios藉由兩種調節性T-細胞譜系FoxP3+CD4+及Ly49+CD8+ Treg表現, 該等Treg對維持自身耐受必需(Kim等人, 2015, *Science* 350:334-339; Sebastian等人, 2016, *J Immunol* 196:144-155)。有趣的是, 最近研究表明, 雖然Helios針對穩態下之Treg活性很大程度上可有可無, 但是在發炎背景下FoxP3+ CD4 Treg之遺傳程式藉由Helios之控制對維持穩定表現型及強化抑制功能係必需的(Thornton等人, 2010, *J*

Immunol. 184:3433-3441 ; Kim等人，2015)。Helios藉由Treg之表現被證實於其在面對強烈發炎反應時維持抑制性且無能表現型之能力中係關鍵的。IL-2R α -STAT5路徑之活化被證實為確保Treg生存及穩定性之關鍵貢獻者(Kim等人，2015)。Helios藉由發揮顯性淋巴細胞內在抑制於維持FoxP3+ CD4 Treg之表現型中起著不可或缺作用以防止在存在來自有皮屑小鼠之高度活化之自體反應性T細胞下之自體免疫性疾病，該等T細胞不具有FoxP3叉頭域。利用Helios $-/-$ 有皮屑BM但是非Helios $+/+$ 有皮屑BM細胞重新構成之骨髓(BM)嵌合體快速發展自體免疫(Kim等人，2015)。此等觀察結果指示，Helios對自體反應性T細胞選擇、分化及功能之重要貢獻。藉由Treg發揮之免疫抑制可阻礙抗腫瘤免疫反應。Helios於FoxP3+ CD4 Treg中之選擇性缺乏導致增加之Treg不穩定性及腫瘤內CD4 Treg轉化為效應T細胞(Teff)。腫瘤內Treg之不穩定性可增加腫瘤內之Teff細胞之數目，由於Treg轉化及降低之Treg抑制活性的組合結果。此外，於Helios缺乏之腫瘤內Treg中觀察到缺乏IL-2反應，其導致經活化Treg之數目減少及亦可有助於增加腫瘤內Teff活性。腫瘤細胞與浸潤免疫細胞之間之相互作用導致發炎介體(包括TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1及TGF- β)之分泌及局部發炎性環境之形成(Kim等人，2015)。

【0004】 Helios缺乏之Treg之譜系不穩定性亦伴隨減少之FoxP3表現及導致藉由產生促發炎性細胞激素獲取效應子表現型。Helios缺乏之Treg於腫瘤-組織微環境中之效應細胞轉化係與控制Teff表現型之基因之表現增加相關聯(Yates等人，2018, *PNAS*, 2018, 115: 2162-2167)。藉由Helios缺乏獲取不穩定表現型僅於腫瘤微環境(TME)中發生，但是不在外周淋巴器官中發生(Nakagawa等人，2016, *PNAS* 113: 6248-6253)。在慢

性發炎性TME中，Treg中之Helios缺乏可藉由上調T輔助細胞相關之TF及效應細胞激素急劇緩和與T輔助細胞分化相關之抑制之遺傳程式。Helios缺乏之Treg之此等遺傳變化於具有高自身抗原親和力之Treg亞群體中最明顯，如由增強之GITR/PD-1表現及對自身抗原之反應性增加所示。其組合效應可促進於TME中Treg至Teff之表現型轉化，與增加之T-細胞受體(TCR)接合及藉由Treg之共刺激受體表現，這表明作為Treg轉化之主要特徵之基因表現之更改係免疫環境依賴性(Yates等人，2018)。

【0005】 FoxP3+ CD4 Treg中之Helios表現減少可允許記憶Treg細胞轉化為Teff細胞，該Teff細胞以針對腫瘤抗原之特異性表現自體反應性T-細胞受體。更改之Treg基因特徵可在生長腫瘤之慢性發炎條件中經選擇性誘導。Helios缺乏之Treg可顯示傾向針對自體肽/MHC之高親和力之TCR庫，其可促進TME中之穩健活化(Yates等人，2018)。鑑於CD4 Treg中之TCR之自體反應性與習知T細胞相比增加，Treg之轉化可產生高度強效效應CD4 T細胞，伴隨TME內之減弱之Treg介導之抑制。更有效策略可取決於將腫瘤內Treg選擇性轉化成Teff細胞而不影響系統性Treg群體之方法。作為維持Treg尺寸及對不同免疫擾動反應之功能穩定性的關鍵角色，Helios之藥理學干預可與加強目前腫瘤免疫療法之策略相關。因為Treg轉化為Teff可侷限於發炎性腫瘤內微環境，所以靶向Helios之基於抗體或小分子之方法可導致改善之Treg依賴性癌症免疫療法。重要的是，Helios缺乏之Treg之轉化僅於腫瘤之局部發炎性環境內發生。此方法可不激起與Treg之全身減少相關之自體免疫副作用。因此，特別利用腫瘤內Treg表現型之Helios依賴性控制之策略代表改善癌症免疫療法之重要前景。此外，亦報導移除Foxp3+Treg以增強疫苗誘導之抗腫瘤T-細胞反應(Nishikawa

等人，2010, *Int. J. Cancer* 127: 759-767)，這表明減少Helios含量於加強癌症疫苗之功效中可係有益。

【0006】除了抗腫瘤免疫療法外，在病毒感染期間，Treg細胞可限制因過度發炎所致之免疫病理學，又潛在抑制有效抗病毒T細胞反應及促進病毒持久性(Schmitz等人，2013, *PLOS Pathogens* 9: e1003362)。小鼠經淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒之慢性(但是非急性)感染導致Foxp3+ Treg之顯著擴增，這暗示某些感染劑可藉由活化及擴增Treg來逃避宿主免疫反應之潛在機制(Punkosdy等人，2011, *PNAS* 108: 3677-3682)。治療效益可藉由在與慢性病毒感染相關之背景中降低經活化Treg中之Helios含量來達成。

【0007】存在對可用作Helios蛋白之抑制劑之化合物的需求。

【發明內容】

【0008】本發明提供式(I)之經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物或其鹽，其可用於降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度。

【0009】本發明亦提供醫藥組合物，其包含式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之載劑。

【0010】本發明亦提供一種藉由降低Helios蛋白活性來治療疾病或病症之方法，該方法包括向患者投與式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽。

【0011】本發明亦提供製備式(I)化合物及/或其鹽之方法及中間體。

【0012】本發明亦提供式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，其

用於療法中。

【0013】 本發明亦提供式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度以控制Treg分化之藥劑，用於治療某些疾病，包括癌症及病毒感染。

【0014】 式(I)化合物及包含式(I)化合物之組合物可用於治療、預防或治癒病毒感染及各種增殖性病徵，諸如癌症。包含此等化合物之醫藥組合物可用於治療、預防或減慢各種治療領域之疾病或病徵(諸如病毒感染及癌症)之進展。

【0015】 本發明之此等及其他特徵將隨著本發明繼續以擴展形式闡述。

【實施方式】

【0016】

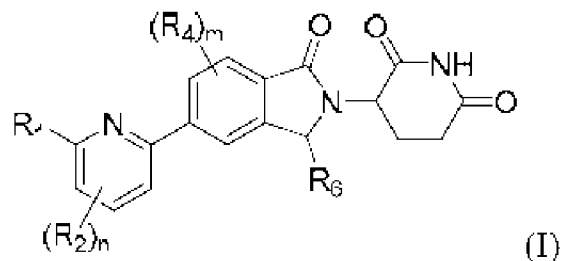
交互參照

本申請案主張2021年4月6日申請之印度臨時申請案序列號202111016193及2021年5月17日申請之印度臨時申請案序列號202111022098的權益，各者之全文經併入本文中。

【0017】 申請者已發現經取代之側氧基異吡啶啉化合物，其藉由促進Helios蛋白與對應E3泛素連接酶複合物(Cullin4-Cereblon，CUL4-CRBN)之間之相互作用來抑制Helios蛋白。此等化合物降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度以控制Treg分化。此等化合物可用於治療某些疾病，包括癌症及病毒感染。提供化合物可用作具有所需穩定性、生物可利用率、治療指數及對其可成藥性

重要之毒性值之藥物。

【0018】 本發明之第一態樣提供至少一種式(I)化合物：



或其鹽，其中：

R_1 為 $-NH_2$ 或 $-NH(CH_3)$ ；

各 R_2 獨立地為 F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或環丙基；

各 R_4 獨立地為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ；

R_6 為氫、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基；

m 為 0、1、2 或 3；且

n 為 0、1、2 或 3；

附帶條件為當 R_6 為氫時， m 為 1、2 或 3。

【0019】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ 。

【0020】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH(CH_3)$ 。

【0021】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為 F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或環丙基。

【0022】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為 F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【0023】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

【0024】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為F、Cl、-CN、-CH₃或-CF₃。

【0025】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為-CN、-CH₃或-CF₃。

【0026】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為F、-CN、-CH₃或-CF₃。

【0027】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為F、-CN或-CH₃。

【0028】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為0、1或2。

【0029】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為0或1。

【0030】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為1或2。

【0031】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為0。

【0032】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為1。

【0033】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中n為2。

【0034】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為-CN、-CH₃或-CF₃；且n為0、1或2。包含於此實施例中為其中n為1或2之化合物。

【0035】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為-CN、-CH₃或-CF₃；且n為0或1。包含於此實施例中為其中n為1之化合物。

【0036】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為-

CN、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；且 n 為2。

【0037】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為CN或 $-\text{CH}_3$ ；且 n 為1或2。包含於此實施例中為其中 n 為1之化合物。亦包含於此實施例中為其中 n 為2之化合物。

【0038】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_2 獨立地為 $-\text{CH}_3$ ；且 n 為1或2。包含於此實施例中為其中 n 為1之化合物。亦包含於此實施例中為其中 n 為2之化合物。

【0039】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 獨立地為F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

【0040】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 獨立地為F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

【0041】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 獨立地為F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

【0042】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 獨立地為F或 $-\text{CH}_3$ 。

【0043】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 為F。包含於此實施例中為其中 m 為1之化合物。亦包含於此實施例中為其中 m 為2之化合物。

【0044】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中各 R_4 為 $-\text{CH}_3$ 。包含於此實施例中為其中 m 為1之化合物。亦包含於此實施例中為其中 m 為2之化合物。

【0045】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 m 為0、1或2。

【0046】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 m 為0或1。

【0047】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 m 為1或2。

【0048】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 m 為1、2或3。

【0049】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 m 為1。

【0050】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫；且 m 為1、2或3。

【0051】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫；且 m 為1或2。

【0052】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫；且 m 為1。

【0053】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫；且 m 為2。

【0054】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫；且 m 為3。

【0055】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫； m 為1；且 R_4 為F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。包含於此實施例中為其中 R_4 為F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 之化合物。亦包含於此實施例中為其中 R_4 為F、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 之化合物。另外，包含於此實施例中為其中 R_4 為F或 $-CH_3$ 之化合物。

【0056】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫； m 為1；且 R_4 為F。

【0057】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫； m 為1；且 R_4 為 $-CH_3$ 。

【0058】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為氫； m 為1

或2；且 R_4 為F或 $-CH_3$ 。

【0059】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基。

【0060】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

【0061】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

【0062】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基或 $-CF_3$ 。

【0063】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基。

【0064】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_3$ 。

【0065】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

【0066】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

【0067】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基；且 m 為0。

【0068】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ ；且 m 為0。

【0069】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ；且 m 為0。

【0070】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基或 $-CF_3$ ；且 m 為0。

【0071】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 C_{1-2} 烷基；且 m 為0。

【0072】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_3$ ；且 m 為0。

【0073】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CF_3$ ；且 m 為0。

【0074】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_6 為 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ ；且 m 為0。

【0075】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ 或 $-NH(CH_3)$ ；各 R_2 獨立地為 $-CN$ 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ；各 R_4 獨立地為 F 或 $-CH_3$ ； R_6 為氫或 $-CH_3$ ； m 為0或1；且 n 為1或2；附帶條件為當 R_6 為氫時， m 為1。

【0076】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ ；各 R_2 獨立地為 $-CN$ 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ； R_4 為 F 或 $-CH_3$ ； R_6 為氫或 $-CH_3$ ； m 為0或1；且 n 為1或2；附帶條件為當 R_6 為氫時， m 為1。

【0077】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH(CH_3)$ ；各 R_2 獨立地為 $-CN$ 或 $-CH_3$ ； R_4 為 F 或 $-CH_3$ ； R_6 為氫或 $-CH_3$ ； m 為0或1；且 n 為1或2；附帶條件為當 R_6 為氫時， m 為1。

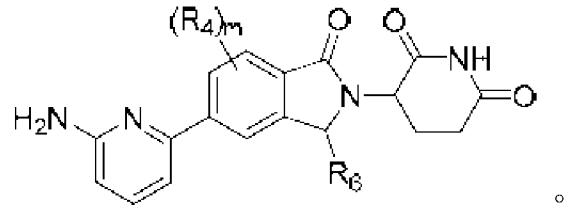
【0078】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ ；各 R_2 獨立地為 $-CN$ 、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ ；各 R_4 獨立地為 F 或 $-CH_3$ ； R_6 為 $-CH_3$ ； m 為1；且 n 為1或2。包含於此實施例中為其中各 R_2 為 $-CH_3$ 之化合物。

【0079】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ ；各 R_2 獨立地為 $-CN$ 或 $-CH_3$ ； R_4 為 F 或 $-CH_3$ ； R_6 為氫； m 為1；且 n 為1或2。

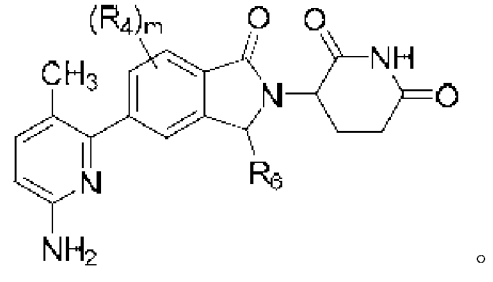
【0080】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中 R_1 為 $-NH_2$ 或 $-$

NH(CH₃)；各R₂獨立地為-CH₃；R₄為F；R₆為氫或-CH₃；m為0或1；且n為1或2；附帶條件為當R₆為氫時，m為1。

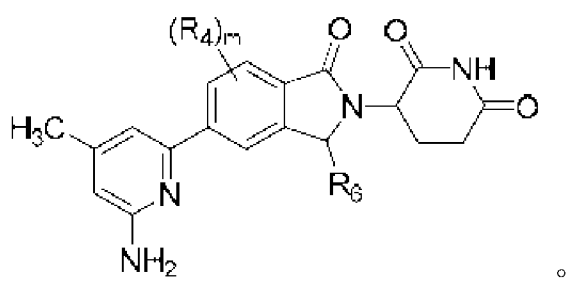
【0081】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



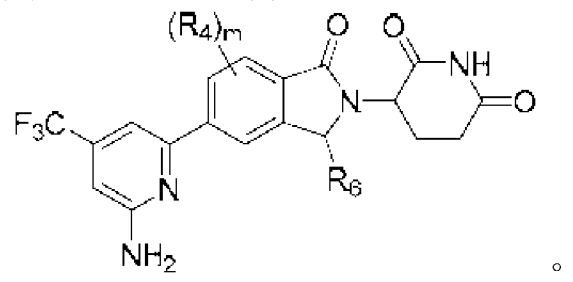
【0082】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



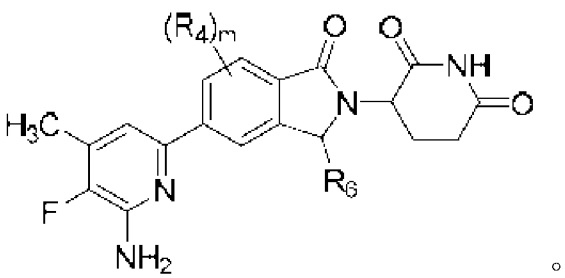
【0083】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



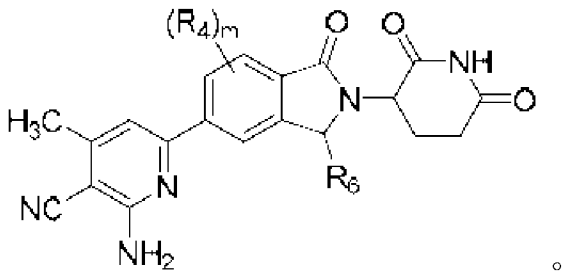
【0084】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



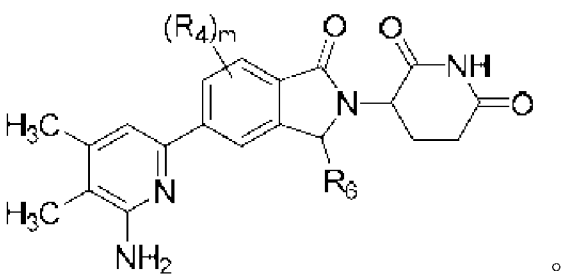
【0085】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



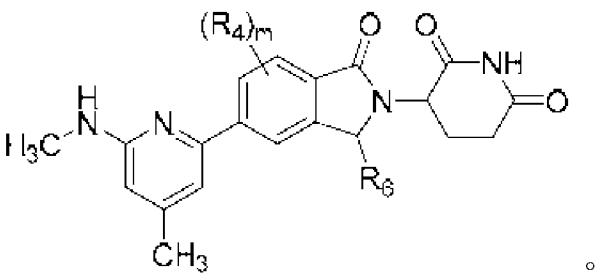
【0086】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



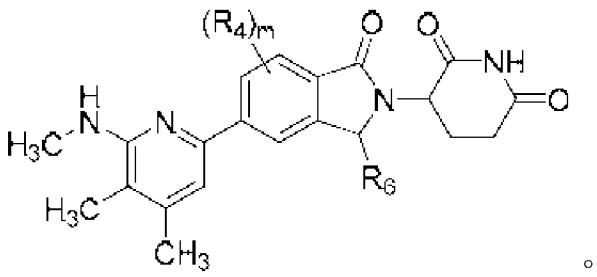
【0087】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



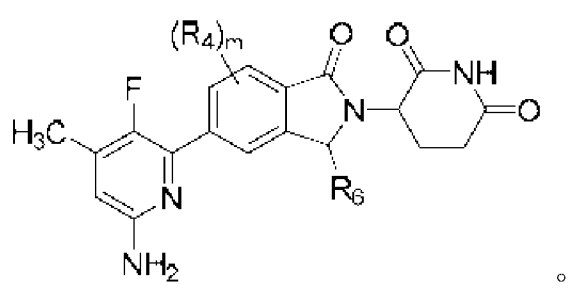
【0088】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



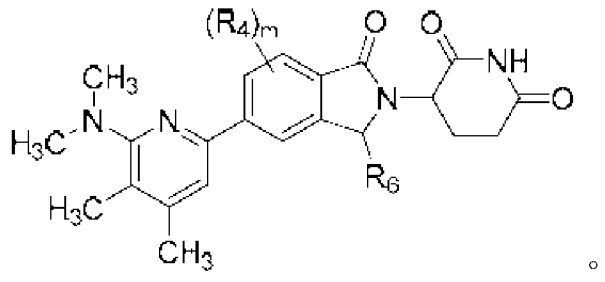
【0089】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



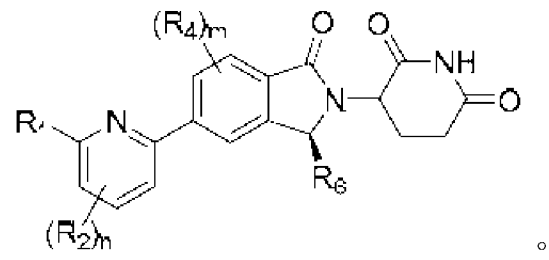
【0090】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



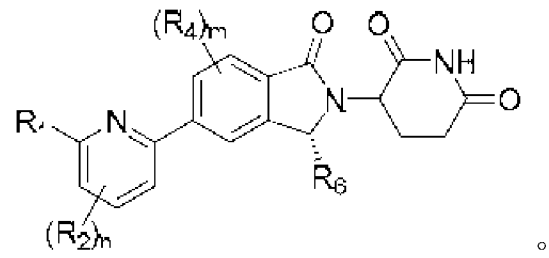
【0091】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



【0092】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



【0093】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其具有結構：



【0094】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為：2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(1)；2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(2)；2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(3)；3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(4)；3-(5-(6-胺基-4-(三氟乙基)

吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5)；3-(4-氟-5-(4-甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(6)；3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(7)；3-((*S*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(8)；3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(9)；2-胺基-6-((3*S*)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(10)；2-胺基-6-((3*R*)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(11)；3-((*S*)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(12)；3-((*R*)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13)；6-((3*S*)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(14)；6-((3*R*)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(15)；3-((*S*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(16)；3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(17)；3-(5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(18)；3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(19)；3-(5-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(20)；3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(21-22)；2-胺基-6-((3*R*)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(23)；3-((*R*)-5-(6-胺基-4-甲基吡

啉-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(24)；3-((*R*)-5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(25)；3-((*R*)-5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(26)；3-((*R*)-5-(6-胺基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(27)；(*R*)-3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(28)；3-((*R*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(29)；或3-((*S*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30)。

【0095】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為3-((*R*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【0096】 一個實施例提供式(I)化合物或其鹽，其中該化合物為3-((*S*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。

【0097】 本發明可在不背離其精神或基本屬性下以其他特定形式體現。本發明包含本文中指定之本發明之態樣及/或實施例之所有組合。應瞭解，本發明之任何及所有實施例可結合任何其他實施例採用以描述另外實施例。亦應瞭解，該等實施例之各個別要素意欲與來自任何實施例之任何及所有其他要素組合以描述另外實施例。

【0098】 本發明之特徵及優點可藉由一般技術者在閱讀下列實施方式後更容易理解。應瞭解，出於清楚原因，上文及下文在分開實施例之背

景下描述之本發明之某些特徵亦可經組合以形成單一實施例。相反，出於簡潔原因，在單一實施例之背景下描述之本發明之各種特徵亦可經組合以便形成其子組合。本文中識別為示例性或較佳之實施例意欲係說明性且非限制性。

【0099】 除非本文中另有明確指定，否則以單數進行之提及物亦可包含複數。例如，「一(a/an)」可係指一個或一或多個。

【0100】 如本文中所用，短語「化合物及/或其鹽」係指至少一種化合物、至少一種化合物之鹽、或其組合。例如，式(I)化合物及/或其鹽包含式(I)化合物；兩種式(I)化合物；式(I)化合物之鹽；式(I)化合物及一或多種式(I)化合物之鹽；及兩種或更多種式(I)化合物之鹽。

【0101】 除非另有指定，否則假設具有不滿足價之任何原子具有足以滿足價之氫原子。

【0102】 本文中闡述之定義優先於以引用的方式併入本文中之任何專利、專利申請案及/或專利申請公開案中闡述之定義。

【0103】 下文列出用於描述本發明之各種術語之定義。此等定義適用於該等術語，因為其在整篇本說明書中個別或作為更大基團之部分使用(除非其原本受限於特定實例)。

【0104】 整篇本說明書，基團及其取代基可藉由熟習此項技術者選擇以提供穩定部分及化合物。

【0105】 根據此項技術中所用之慣例，



係用於本文中結構式中以描述為部分或取代基至核或主鏈結構之連接點之鍵。

【0106】如本文中所用，術語「鹵基」及「鹵素」係指F、Cl、Br及I。

【0107】術語「氰基」係指基團-CN。

【0108】術語「胺基」係指基團-NH₂。

【0109】術語「側氧基」係指基團=O。

【0110】如本文中所用，術語「烷基」係指含有(例如) 1至12個碳原子，1至6個碳原子及1至4個碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基二者。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，n-丙基及i-丙基)、丁基(例如，n-丁基、i-丁基、sec-丁基及t-丁基)及戊基(例如，n-戊基、異戊基、新戊基)、n-己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。當數字於符號「C」後之下標中出現時，該下標更具體限定特定基團可含有之碳原子之數目。例如，「C₁₋₄烷基」表示具有1至4個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。

【0111】如本文中所用，術語「氟烷基」意欲包含經一或多個氟原子取代之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基二者。例如，「C₁₋₄氟烷基」意欲包含經一或多個氟原子取代之C₁、C₂、C₃及C₄烷基。氟烷基之代表性實例包括(但不限於) -CF₃及-CH₂CF₃。

【0112】本發明之化合物包含於本發明化合物中出現之原子之所有同位素。同位素包括具有相同原子數但是不同質量數之彼等原子。經由一般實例且非限制性，氫之同位素包含氘(D)及氚(T)。碳之同位素包含¹³C及¹⁴C。本發明之同位素標記化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文中所述彼等之方法，使用適宜同位素標記試劑代替原本採用之非標記試劑來製備。

【0113】本文中採用短語「醫藥上可接受」係指在健全醫學判斷之範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或與合理效益/風險比相稱之其他問題或併發症之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0114】式(I)化合物可形成鹽，該等鹽亦於本發明之範圍內。除非另有指定，否則提及本發明化合物應理解為包含提及其一或多種鹽。術語「鹽」表示與無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。此外，術語「鹽」可包含兩性離子(內鹽)，例如，當式(I)化合物含有鹼性部分(諸如胺或吡啶或咪唑環)，及酸性部分(諸如羧酸)時。醫藥上可接受(即，無毒生理上可接受)之鹽係較佳，諸如，例如，可接受之金屬及胺鹽，其中陽離子不顯著促進鹽之毒性或生物活性。然而，例如，在製備期間可採用之分離或純化步驟中之其他鹽可係可用，及因此，涵蓋於本發明之範圍內。式(I)化合物之鹽可(例如)藉由使式(I)化合物與一定量之酸或鹼(諸如當量)於諸如其中鹽沉澱者之介質中或於水性介質中反應，接著凍乾來形成。

【0115】示例性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如與乙酸或三鹵乙酸，例如三氟乙酸形成之彼等)、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽(與鹽酸形成)、氫溴酸鹽(與溴化氫形成)、氫碘酸鹽、馬來酸鹽(與馬來酸形成)、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽(與甲磺酸形成)、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽

(諸如與硫酸形成之彼等)、磺酸鹽(諸如本文中提及彼等)、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate/tosylate)、十一酸鹽及類似者。

【0116】 示例性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉、鋰及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣及鎂鹽；鋇、鋅及鋁鹽；與有機鹼(例如，有機胺)，諸如三烷基胺(諸如三乙胺)、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-苄基- β -苯乙胺、1-二苯羥甲胺、N,N'-二苄基乙-二胺、脫氫橐胺、N-乙基哌啶、苄胺、二環己胺或相似醫藥上可接受之胺之鹽及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及類似者)之鹽。鹼性含氮基團可經諸如以下之試劑季銨化：低碳數烷基鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如，硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苄基及苯乙基溴化物)及其他。

【0117】 式(I)化合物可呈非晶型固體或結晶固體提供。可採用凍乾以提供呈固體之式(I)化合物。

【0118】 應進一步瞭解，式(I)化合物之溶劑化物(例如，水合物)亦於本發明之範圍內。術語「溶劑化物」意指式(I)化合物與一或多種溶劑分子(無論有機或無機)之物理締合。此物理締合包含氫鍵結。於某些實例中，例如，當將一或多種溶劑分子併入結晶固體之晶格中時，溶劑化物將能分離。「溶劑化物」包含溶液相及可分離溶劑化物二者。示例性溶劑化物包括水合物、乙醇酸鹽、甲醇酸鹽、異丙酸鹽、乙腈溶劑化物及乙酸乙酯溶劑化物。溶劑化之方法係此項技術中已知。

【0119】 各種形式之前藥係此項技術中熟知及述於Rautio, J.等人，*Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018)中。

【0120】 此外，繼式(I)化合物之製備後，可將其分離及純化以獲得含有等於或大於99%之重量之量之式(I)化合物的組合物(「實質上純」)，然後將其如本文中所述使用或調配。本文中亦考慮此「實質上純」式(I)化合物作為本發明之部分。

【0121】 「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足以穩健以自反應混合物生存分離至可用純度，及調配成有效治療劑之化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

【0122】 術語「Helios抑制劑」係指能降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度以控制Treg分化之劑。Helios抑制劑可為可逆或不可逆抑制劑。

【0123】 如本文中所用，「Helios」蛋白係指為鋅指蛋白之Ikaros家族之成員的蛋白。於人類中，Helios藉由IKZF2基因編碼。Helios亦稱作IKAROS家族鋅指2、ANF1A2、ZNF1A2、ZNFN1A2、鋅指蛋白亞科1A, 2及Ikaros家族鋅指蛋白2。此蛋白家族之成員包含Ikaros、Helios、Aiolos、Eos及Pegasus。如本文中所用，Helios蛋白包含各種同功異型物，其包含以下所列之同功異型物1至5。

同功異型物1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGER
PFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCSYACRRRDALT
GHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHEKERCHNYLQNVSMEEA
GQVMSSHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRK

SSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELMQSHMMDQAINN
AITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRET
ADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQS
YQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGE
QIRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHMGCCHGYRDPLECNICGYRSQDRY
EFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 1)

同功異型物2 (UniProt Q9UKS7-2)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHS
GEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRS
SLEEHKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSSHVPPMEDCKEQEPIMDNNI
SLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMN
LTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQERE
ASPSNSCLDSTDSESSHDDHQS YQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHMGC
CHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 2)

同功異型物4 (UniProt Q9UKS7-4)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHS
GEKPFKCPFCSYACRRRDALTGHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRS

SLEEHEKERCHNYLQNVSMEEAAGQVMSHHGEKLMRFSYPDIHFDMN
LTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREA
SPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHM
GCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 3)

同功異型物6 (UniProt Q9UKS7-6)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGKCLKDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGER
PFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSSGEKPFCPSYACRRRDALT
GHLRTHSVGKPHKCNYCGRSYKQRSSLEEHEKERCHNYLQNVSMEEA
GQVMSHHDS (SEQ ID NO: 4)

同功異型物7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSHM
TSTNSVKLEMQSDEECDRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVAD
NRKVQELQGEGGIRLPNGER**PFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHS**
GEKPFCPSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPIMDNNIS
LVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNL
TYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAP
VISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREA
SPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNPKRKQSPAYMKEDVKAL
DTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFLDHVMTIHM

CHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (SEQ ID NO: 5)

【0124】 以上所列之「Helios」同功異型物1、2、4、6及7包含降解決定子FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (加粗及加下劃線)。降解決定子為於調節蛋白質降解速率中起作用之蛋白質的一部分。

【0125】 如本文中所用，「Eos」蛋白藉由IKZF4基因編碼，及亦稱作IKAROS家族鋅指4、ZNFN1A4、鋅指蛋白亞科1A, 4、Ikaros家族鋅指蛋白4及KIAA1782。「Eos」蛋白包含藉由下列兩種人類同功異型物1 (Q9H2S9-1)及2 (Q9H2S9-2)編碼之同功異型物：

同功異型物1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVVRTPGSHRQGKDNLERDPSGGCVPDFL
PQAQDSNHFIMESLFCESSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNSQHSSPSR
SLSANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCD
GSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERPF
HCNQCGASFTQKGNLLRHIKLHSGEKPFKCPFCNYACRRRDALTG
HLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHLKERCHNYLQSLST
EAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRST
PQKFVGEKQMRFSLSDLPLYDVNSGGYEKDVELVAHHSLEPGFGSSLA
FVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLELPGSREAGE
GPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGV
VSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLR
VVGESGEPVKAFKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRDPFECNICGY
HSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 7)

同功異型物2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQGSGDSSLEKEFLGAPVGPSVSTPNS
 QHSSPSRSLSANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSE
 PLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKLKCDVCGMVCIGPNVLMVHKRS
 HTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH**SGEKPFKCPFCNYACRR
 RDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYCGRSYKQQSTLEEHKERCHN
 YLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSL
 TKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSDLPYDVNSGGYEKDVELVAHHSLE
 PGFGSSLAFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQPLPGRLEL
 PGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESEN
 HEDRVAGVVSLPQGPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGT
 PGPSKEVLRVVGESGEPVKAFAKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRD
 PFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (SEQ ID NO: 8)

【0126】 以上所列之「Eos」蛋白同功異型物1及2包含降解決定子 FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLH (SEQ ID NO: 6) (加粗及加下劃線)，其與「Helios」蛋白之降解決定子相同。

【0127】 如本文中所用，「Ikaros」蛋白藉由IKZF1基因編碼。Ikaros亦稱作IKAROS家族鋅指1、ZNFN1A1、鋅指蛋白亞科1A, 1、Ikaros家族鋅指蛋白1、IK1、淋巴轉錄因子LyF-1、Hs.54452、PPP1R92、蛋白磷酸酶1、調節亞單元92、PRO0758、CVID13及CLL相關抗原KW-6。Ikaros蛋白包含藉由胺基酸序列Q13422-1、Q13422-2、Q13422-3、Q13422-4、Q13422-7及Q13422-8編碼之同功異型物。Ikaros蛋白亦包含藉由胺基酸序列Q13422-5及Q13422-6編碼之同功異型物。

【0128】如本文中所用，「Aiolos」蛋白藉由IKZF3基因編碼。Aiolos蛋白亦稱作IKAROS家族鋅指3、ZNFN1A3、鋅指蛋白亞科1A, 3、Ikaros家族鋅指蛋白3及AIO。Aiolos蛋白包含藉由胺基酸序列Q9UKT9-1、Q9UKT9-3、Q9UKT9-4、Q9UKT9-6、Q9UKT9-7、Q9UKT9-8、Q9UKT9-9及Q9UKT9-14編碼之同功異型物。Aiolos蛋白亦包含藉由胺基酸序列Q9UKT9-2、Q9UKT9-5、Q9UKT9-10、Q9UKT9-11、Q9UKT9-12及Q9UKT9-13、Q9UKT9-15及Q9UKT9-16編碼之同功異型物。

【0129】如本文中所用，「Pegasus」蛋白亦稱作IKAROS家族鋅指5、ZNFN1A5、鋅指蛋白亞科1A, 5及Ikaros家族鋅指蛋白5。Pegasus藉由IKZF5基因編碼。

【0130】如本文中所用，術語「接觸」係指將指定部分一起帶入活體外系統或活體內系統。例如，使Helios蛋白與式(I)化合物「接觸」包括向具有Helios蛋白之個體或患者(諸如人類)投與本發明之化合物，以及例如將式(I)化合物引入含有細胞之樣品或含有Helios蛋白之經純化製劑。

【0131】如本文中所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係指在個體上進行之任何類型之干預或處理，或向個體投與活性劑，目標為逆轉、減輕、改善、抑制、或減慢下來或防止與疾病相關之症狀、併發症、病狀或生化標記之進展、發展、嚴重度或復發。相比之下，「預防(prophylaxis/prevention)」係指向未患有疾病之個體投與以防止疾病發生。「治療(treat/treating/treatment)」不包含預防(prophylaxis/prevention)。

【0132】「治療上有效量」意欲包含本發明化合物單獨之量或所主

張化合物之組合之量或本發明化合物與有效降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度或有效治療或預防病毒感染及增殖性病徵(諸如癌症)之其他活性成分組合之量。

【0133】 如本文中所用，術語「細胞」意欲係指活體外、離體或活體內細胞。於一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣品之部分。於一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養中之細胞。於一些實施例中，活體內細胞為於生物體(諸如哺乳動物)中生活之細胞。

【0134】 術語「患者」包含人類及接受治療性或預防性治療之其他哺乳動物個體。

【0135】 術語「個體」包含任何人類或非人類動物。例如，本文中所揭示之方法及組合物可用於治療患有癌症之個體。非人類動物包括所有脊椎動物，例如，哺乳動物及非哺乳動物，包括非人類靈長類動物、綿羊、犬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。於一個實施例中，該個體為人類個體。

【0136】 如本文中所用，短語「醫藥上可接受之載劑」意指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸)，或涉及將主體化合物自身體之一個器官或部分攜帶或轉運至身體之另一器官或部分之溶劑封裝材料。各載劑在與調配物之其他成分相容之意義上必須係「可接受」，包括(即)佐劑、賦形劑或媒劑，諸如稀釋劑、防腐劑、填料、流動調節劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，取決於投

與模式之性質及劑型；且對患者無害。

【0137】術語「醫藥組合物」意指包含本發明之化合物與至少一種另外醫藥上可接受之載劑組合之組合物。

【0138】

功用

式(I)化合物可用於治療癌症。

【0139】於一個實施例中，本發明提供式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽，其立體異構體或其互變異構體及附加治療劑之組合製劑同時、分開或依序用於治療及/或預防與Helios蛋白之活性相關之多種疾病或病症。該組合製劑可用於降低細胞中之Helios蛋白含量、Helios活性程度及/或Helios表現程度以控制Treg分化。

【0140】式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物可用於治療或預防與Helios蛋白之活性相關聯之任何疾病或病狀。此等包括病毒及其他感染(例如，皮膚感染、GI感染、泌尿道感染、泌尿生殖感染、全身感染)及增殖性疾病(例如，癌症)。式(I)化合物及包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物可向動物，較佳地哺乳動物(例如，家養動物、貓、犬、小鼠、大鼠)，及更佳地人類投與。可使用任何投與方法以向患者遞送化合物或醫藥組合物。於某些實施例中，式(I)化合物或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係經口投與。於其他實施例中，式(I)或包含至少一種式(I)化合物之醫藥組合物係非經腸投與。

【0141】式(I)化合物可選擇性降低細胞中之Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度以控制Treg分化。例如，式(I)化合物可用於選擇性降低細胞中之Helios活性程度及/或抑制Helios表現程

度以控制需要藉由投與抑制量之式(I)化合物或其鹽來降低Helios蛋白含量、降低Helios活性程度及/或抑制Helios表現程度之細胞或個體中之Treg分化。

【0142】 於一個態樣中，該(等)式(I)化合物在投與免疫腫瘤學劑之前依序投與。於另一態樣中，式(I)化合物與免疫腫瘤學劑同時投與。於又一態樣中，式(I)化合物於投與免疫腫瘤學劑後依序投與。

【0143】 於另一態樣中，式(I)化合物可與免疫腫瘤學劑共同調配。

【0144】 免疫腫瘤學劑包括(例如)小分子藥物、抗體或其他生物或小分子。生物免疫腫瘤學劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞激素。於一個態樣中，該抗體為單株抗體。於另一態樣中，該單株抗體係人源化或人類。

【0145】 於一個態樣中，該免疫腫瘤學劑為(i)刺激性(包含共刺激)受體之促效劑或(ii) T細胞上之抑制性(包含共抑制)信號之拮抗劑，其二者均導致放大抗原特異性T細胞反應(通常稱作免疫檢查點調節劑)。

【0146】 某些刺激性及抑制性分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體之一個重要家族為B7家族，其包含B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配位體之另一家族為結合至同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包含CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、

XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1, 淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0147】於一個態樣中，T細胞反應可藉由式(I)化合物及以下中之一或多者之組合刺激：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如，免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4，及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0148】可與式(I)化合物組合用於治療癌症之其他劑包括NK細胞上之抑制性受體之拮抗劑或NK細胞上之活化受體之促效劑。例如，式(I)化合物可與KIR之拮抗劑(諸如利魯單抗(lirilumab))組合。

【0149】組合療法之又其他劑包括抑制或耗盡巨噬細胞或單核細胞之劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249、WO13/169264、WO14/036357)。

【0150】於另一態樣中，式(I)化合物可與下列中之一或多者使用：連接積極共刺激受體之促效劑、衰減通過抑制性受體之信號之阻斷劑、拮抗劑及系統性增加抗腫瘤T細胞之頻率之一或多種劑、克服腫瘤微環境內

之不同免疫抑制路徑(例如，阻斷抑制性受體接合(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、耗盡或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達利珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠耗盡)、抑制代謝酶(諸如IDO)或逆轉/防止T細胞無能或耗盡)之劑及在腫瘤位點處觸發先天性免疫活化及/或發炎之劑。

【0151】 於一個態樣中，該免疫腫瘤學劑為CTLA-4拮抗劑，諸如拮抗性CTLA-4抗體。適宜CTLA-4抗體包括(例如) YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美木單抗(tremelimumab)。

【0152】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為PD-1拮抗劑，諸如拮抗性PD-1抗體。適宜PD-1抗體包括例如 OPDIVO™ (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA™ (派姆單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。免疫腫瘤學劑亦可包括匹地利珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，儘管已質疑其對PD-1結合之特異性。靶向PD-1受體之另一方法為由PD-L2 (B7-DC)之細胞外域稠合至IgG1之Fc部分組成的重組蛋白(稱作AMP-224)。

【0153】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為PD-L1拮抗劑，諸如拮抗性PD-L1抗體。適宜PD-L1抗體包括例如 MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO207/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0154】 於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為LAG-3拮抗劑，諸如拮抗性LAG-3抗體。適宜LAG3抗體包括例如 BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)，或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO09/44273)。

【0155】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD137 (4-1BB)促效劑，諸如促效性CD137抗體。適宜CD137抗體包括例如烏瑞蘆單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

【0156】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為GITR促效劑，諸如促效性GITR抗體。適宜GITR抗體包括例如 BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021、WO09/009116) 及 MK-4166 (WO11/028683)。

【0157】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為IDO拮抗劑。適宜IDO拮抗劑包括例如 INCB-024360 (WO206/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、吲哚莫德(indoximod)，或NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0158】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40促效劑，諸如促效性OX40抗體。適宜OX40抗體包括例如 MEDI-6383或MEDI-6469。

【0159】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為OX40L拮抗劑，諸如拮抗性OX40抗體。適宜OX40L拮抗劑包括例如 RG-7888 (WO06/029879)。

【0160】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD40促效劑，諸如促效性CD40抗體。於又一實施例中，該免疫腫瘤學劑為CD40拮抗劑，諸如拮抗性CD40抗體。適宜CD40抗體包括例如蘆卡木單抗(lucatumumab)或達西組單抗(dacetuzumab)。

【0161】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為CD27促效劑，諸如促效性CD27抗體。適宜CD27抗體包括(例如)伐立魯單抗(varlilumab)。

【0162】於另一態樣中，該免疫腫瘤學劑為MGA271 (至B7H3)

(WO11/109400)。

【0163】 組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及通過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0164】 可利用式(I)化合物治療之癌症之類型包括(但不限於)腦癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、胰癌、前列腺癌、結腸癌、血液癌、肺癌及骨癌。此等癌症類型之實例包括神經母細胞瘤、腸癌(諸如直腸癌、結腸癌、熟習腺瘤性息肉癌及遺傳性非息肉性結腸直腸癌)、食道癌、唇癌、喉癌、咽癌、舌癌、唾腺癌、胃癌、腺癌、髓樣甲狀腺癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨膜癌、胰癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、尿道癌、黑色素瘤、腦瘤(諸如膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、髓母細胞瘤及外周

神經外胚瘤)、霍奇金氏(Hodgkin)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T-細胞白血病淋巴瘤、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底細胞瘤、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑色素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤因氏(Ewing)肉瘤及漿細胞瘤。

【0165】 一或多種另外醫藥劑或治療方法，諸如，例如，抗病毒劑、化療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞激素療法(例如，IL2及GM-CSF)及/或酪胺酸激酶抑制劑可視情況與式(I)化合物組合使用用於治療Helios蛋白相關之疾病、病症或病狀。該等劑可呈單一劑型與本發明化合物組合，或該等劑可呈單獨劑型同時或依序投與。

【0166】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)烷基化劑(包括不限於氮芥、乙烯亞胺衍生物、磺酸烷酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如烏拉莫司汀(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(CYTOXAN™)、異環磷醯胺、美法崙(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三伸乙基硫代磷胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、羅莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0167】 於治療黑色素瘤中，與式(I)化合物組合使用之適宜劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況與其他化療藥物，諸如卡莫司汀(BCNU)及

順鉑(cisplatin)一起；「Dartmouth方案」，其由DTIC、BCNU、順鉑及他莫昔芬(tamoxifen)組成；順鉑、長春鹼(vinblastine)及DTIC、替莫唑胺或YERVOY™之組合。式(I)化合物亦可與免疫療法藥物，包括細胞激素，諸如干擾素 α 、介白素2及腫瘤壞死因子(TNF)組合治療黑色素瘤。

【0168】 式(I)化合物亦可與疫苗療法組合用於治療黑色素瘤。抗黑色素瘤疫苗在某些方面與抗病毒疫苗相似，其用於預防由病毒(諸如脊髓灰質炎(polio)、麻疹(measles)及流行性腮腺炎(mumps))引起之疾病。可將稱作抗原之變弱之黑色素瘤細胞或黑色素瘤細胞之部分注射至患者中以刺激身體之免疫系統以破壞黑色素瘤細胞。

【0169】 侷限於手臂或腿之黑色素瘤亦可利用包含一或多種式(I)化合物之劑之組合使用高溫隔離肢體灌注技術治療。此治療協定暫時將涉及肢體之循環自身體之其餘部分分離及注射高劑量之化療劑至滋養肢體之動脈，因此對腫瘤區域提供高劑量而不將內部器官暴露於原本可引起嚴重副作用之此等劑量。通常將流體升溫至38.9°C至40°C。美法崙為此化療程序中最常用之藥物。此可利用稱作腫瘤壞死因子(TNF)之另一劑提供。

【0170】 適宜化療劑或其他抗癌劑包括(例如)抗代謝劑(包括不限於葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫氨酶抑制劑)，諸如胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatine)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0171】 適宜化療劑或其他抗癌劑進一步包括(例如)某些天然產物及其衍生物(例如，長春花生物鹼、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴啟動素及表鬼臼毒素)，諸如長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛

(vindesine)、博來黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(paclitaxel) (Taxol)、光神黴素(mithramycin)、脫氧助間型黴素(deoxyco-formycin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、L-天冬醯胺酶、干擾素(尤其IFN-a)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0172】 其他細胞毒性劑包括諾維本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、卡培他濱(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)及屈洛昔芬(droloxafine)。

【0173】 亦適宜為細胞毒性劑，諸如表葉毒素(epidophyllotoxin)、抗腫瘤酶、拓撲異構酶抑制劑、丙卡巴嗪(procarbazine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、鉑配合複合物(諸如順鉑及卡鉑(carboplatin))、生物反應調節劑、生長抑制劑、抗激素治療劑、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、替加氟(tegafur)及造血生長因子。

【0174】 其他抗癌劑包括抗體治療劑，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、共刺激分子(諸如CTLA-4、4-1BB及PD-1)之抗體或細胞激素(IL-10或TGF- β)之抗體。

【0175】 其他抗癌劑亦包含阻斷免疫細胞遷移之彼等，諸如趨化因子受體(包括CCR2及CCR4)之拮抗劑。

【0176】 其他抗癌劑亦包含增強免疫系統之彼等，諸如佐劑或授受性T細胞轉移。

【0177】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA疫苗及重組病毒。

【0178】 本發明之醫藥組合物可視情況包含至少一種信號轉導抑制劑(STI)。「信號轉導抑制劑」為選擇性抑制癌細胞之正常功能中之信號路徑中之一或多個重要步驟的劑，從而導致細胞凋亡。適宜STI包括(但不限於)：(i) bcr/abl激酶抑制劑，諸如，例如，STI 571 (GLEEVEC™)；(ii) 表皮生長因子(EGF)受體抑制劑，諸如，例如，激酶抑制劑(IRESSA™，SSI-774)及抗體(Imclone：C225 [Goldstein等人，*Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)]，及Abgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受體抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑(FTI)，諸如，例如，L-744,832 (Kohl等人，*Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995))；(iv) Akt家族激酶或Akt路徑之抑制劑，諸如，例如，雷帕黴素(rapamycin) (參見，例如，Sekulic等人，*Cancer Res.*, 60:3504-3513 (200))；(v)細胞週期激酶抑制劑，諸如，例如，夫拉平度(flavopiridol)及UCN-O1 (參見，例如，Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (203))；及(vi) 磷脂酰肌醇激酶抑制劑，諸如，例如，LY294002 (參見，例如，Vlahos等人，*J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994))。或者，至少一種STI及至少一種式(I)化合物可於分開醫藥組合物中。於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種STI可同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種STI，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或STI時，該等化合物可以任何順序投與。

【0179】 本發明進一步提供用於治療患者之慢性病毒感染之醫藥組合物，其包含至少一種式(I)化合物，視情況，至少一種化療藥物，及視情況，至少一種抗病毒劑於醫藥上可接受之載劑中。

【0180】亦提供一種藉由投與有效量之以上醫藥組合物來治療患者之慢性病毒感染之方法。

【0181】於本發明之特定實施例中，至少一種式(I)化合物及至少一種化療劑同時或依序向患者投與。換言之，可首先投與至少一種式(I)化合物，可首先投與至少一種化療劑，或可同時投與至少一種式(I)化合物及至少一種STI。另外，當使用超過一種式(I)化合物及/或化療劑時，該等化合物可以任何順序投與。相似地，與投與式(I)化合物相比，任何抗病毒劑或STI亦可在任一點投與。

【0182】可使用本發明組合治療治療之慢性病毒感染包括(但不限於)由以下引起之疾病：C型肝炎病毒(HCV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、單純性疱疹病毒(HSV)、艾巴(Epstein-Barr)氏病毒(EBV)、水痘帶狀疱疹病毒、柯薩奇病毒、人類免疫缺陷病毒(HIV)。

【0183】考慮與式(I)化合物組合使用之適宜抗病毒劑可包括核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0184】適宜NRTI之實例包括齊多夫定(zidovudine) (AZT)、地達諾新(didanosine) (ddl)、紮西他濱(zalcitabine) (ddC)、司他夫定(stavudine) (d4T)、拉米夫定(lamivudine) (3TC)、阿巴卡韋(abacavir) (1592U89)、阿德福韋酯(adeфовir dipivoxil) [雙(POM)-PMEA]、洛布卡韋(lobucavir) (BMS-180194)、BCH-I0652、恩曲他濱(emitricitabine) [(-)-FTC]、 β -L-FD4 (亦稱作 β -L-D4C及稱作 β -L-2',3'-二脫氧基-5-氟-胞苷)、DAPD((-)- β -D-2,6-二氨基-嘌呤二噁茂烷)、及洛德諾新(lodenosine) (FddA)。典型適宜NNRTI包括奈韋拉平(nevirapine) (BI-RG-587)、地拉

韋定(delaviradine) (BHAP, U-90152)、依法韋崙(efavirenz) (DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮)、及(+)-胡桐素(calanolide) A (NSC-675451)及B。典型適宜蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(saquinavir) (Ro 31-8959)、利托那韋(ritonavir) (ABT-538)、茛地那韋(indinavir) (MK-639)、奈非那韋(nelfnavir) (AG-1343)、安普那韋(amprenavir) (141W94)、拉西那韋(lasinavir) (BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378及AG-1549。其他抗病毒劑包括脛基脲、利巴韋林(ribavirin)、IL-2、IL-12、噴他夫西(pentafuside)及Yissum項編號11607。

【0185】 組合療法意欲包含以依序方式投與此等治療劑，即，其中各治療劑在不同時間投與，以及以實質上同時方式投與此等治療劑或該等治療劑中之至少兩者。實質上同時投與可(例如)藉由向個體投與具有固定比率之各治療劑之單一劑型或以針對治療劑各者之多個單一劑型來實現。各治療劑之依序或實質上同時投與可藉由任何適宜途徑實現，包括(但不限於)口服途徑、靜脈內途徑、肌肉內途徑及通過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。例如，所選組合之第一治療劑可藉由靜脈內注射投與，而組合之其他治療劑可經口投與。或者，例如，所有治療劑可經口投與或所有治療劑可藉由靜脈內注射投與。組合療法亦可包含以與其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之進一步組合投與如上所述之治療劑。在組合療法進一步包含非藥物治療之情況下，該非藥物治療可在任何適宜時間進行，只要達成來自治療劑及非藥物治療之組合之共同作用之有益效果。例如，在適宜情況下，當自投與治

療劑暫時移除非藥物治療可能幾天或甚至幾週時，仍達成有益效果。

【0186】

醫藥組合物

本發明亦提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配之式(I)化合物中的一或多者，及視情況，上述一或多種附加治療劑。

【0187】 式(I)化合物可藉由任何適宜途徑，較佳地以適於此途徑之醫藥組合物之形式，及以針對意欲治療有效之劑量投與。該等化合物及式(I)化合物之組合物可針對本文中所述用途中之任一者藉由任何適宜方式投與，例如，口服，諸如錠劑、膠囊(其各者包含持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酹劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥懸浮液)、糖漿及乳液；經舌下；經頰；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸注技術(例如，呈無菌可注射水性溶液或非水性溶液或懸浮液)；經鼻，包括向鼻膜投與，諸如藉由吸入噴霧；經局部，諸如以乳霜或軟膏之形式；或經直腸，諸如以栓劑之形式。其可單獨投與，但是一般與基於所選投與途徑及標準醫藥實務選擇之醫藥載劑投與。

【0188】 針對口服投與，該醫藥組合物可呈(例如)錠劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體之形式。該醫藥組合物較佳地以含有特定量之活性成分之劑量單位之形式製備。例如，該醫藥組合物可呈包含約0.1至1000 mg，較佳地約0.25至250 mg，及更佳地約0.5至100 mg之範圍之量之活性成分的錠劑或膠囊提供。針對人類或其他哺乳動物之適宜每日劑量可取決於患者之狀況及其他因素廣泛變化，但是可使用常規方法測定。

【0189】 本文中涵蓋之任何醫藥組合物可(例如)經由任何可接受且適宜口服製劑經口遞送。示例性口服製劑包括(但不限於)例如，錠劑、片劑、口含錠、水性及油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬及軟膠囊、液體膠囊、糖漿及酞劑。意欲用於口服投與之醫藥組合物可根據此項技術中已知用於製造意欲用於口服投與之醫藥組合物之任何方法製備。為提供醫藥上可口的製劑，根據本發明之醫藥組合物可含有選自甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑及防腐劑之至少一種劑。

【0190】 錠劑可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造錠劑之至少一種無毒醫藥上可接受之賦形劑混合來製備。示例性賦形劑包括(但不限於)例如惰性稀釋劑，諸如，例如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣及磷酸鈉；造粒及崩解劑，諸如，例如，微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉及藻酸；黏合劑，諸如，例如，澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮及阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。另外，錠劑可未經塗覆，或藉由已知技術塗覆以掩蓋不愉快品嘗藥物之壞口味，或延遲活性成分於胃腸道中之崩解及吸收，從而使活性成分之效應持續更長時間。示例性水溶性味道掩蓋材料包括(但不限於)羥丙基-甲基纖維素及羥丙基-纖維素。示例性時間延遲材料包括(但不限於)乙基纖維素及乙酸丁酸纖維素。

【0191】 硬明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其鹽與至少一種惰性固體稀釋劑(諸如，例如，碳酸鈣、磷酸鈣及高嶺土)混合來製備。

【0192】 軟明膠膠囊可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種水溶性載劑(諸如，例如，聚乙二醇)

及至少一種油性介質(諸如，例如，花生油、液體石蠟及橄欖油)混合來製備。

【0193】 水性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與適用於製造水性懸浮液之至少一種賦形劑混合來製備。適用於製造水性懸浮液之示例性賦形劑包括(但不限於)例如，懸浮劑，諸如，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、藻酸、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，諸如，例如，天然產生之磷脂，例如，卵磷脂；環氧烷烴與脂肪酸之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯硬脂酸酯；環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物，諸如，例如，十七乙烯-氧基鯨蠟醇；環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯山梨醇單油酸酯；及環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯之縮合產物，諸如，例如，聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有至少一種防腐劑，諸如，例如，對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯；至少一種著色劑；至少一種調味劑；及/或至少一種甜味劑，包括(但不限於)例如，蔗糖、糖精及阿斯巴甜。

【0194】 油性懸浮液可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽懸浮於植物油(諸如，例如，花生油、橄欖油、芝麻油及椰子油)或礦物油(諸如，例如，液體石蠟)中來製備。油性懸浮液亦可含有至少一種增稠劑，諸如，例如，蜂蠟、硬石蠟及鯨蠟醇。為提供可口油性懸浮液，可將上文已述之甜味劑中之至少一者及/或至少一種調味劑添加至油性懸浮液中。油性懸浮液可進一步含有至少一種防腐劑，包括(但不限於)例如，抗氧化劑，諸如，例如，丁基化羥基苯甲醚及 α -生

育酚。

【0195】可分散粉末及顆粒可(例如)藉由將至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽與至少一種分散劑及/或潤濕劑、至少一種懸浮劑、及/或至少一種防腐劑混合來製備。以上已描述適宜分散劑、潤濕劑及懸浮劑。示例性防腐劑包括(但不限於)例如，抗氧化劑，例如，抗壞血酸。此外，可分散粉末及顆粒亦可含有至少一種賦形劑，包括(但不限於)例如，甜味劑、調味劑及著色劑。

【0196】至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽之乳液可(例如)呈水包油乳液製備。包含式(I)化合物之乳液之油相可以已知方式自己知成分構成。油相可藉由(但不限於)例如植物油(諸如，例如，橄欖油及花生油)、礦物油(諸如，例如，液體石蠟)及其混合物提供。雖然該相可僅包含乳化劑，但是其可包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。適宜乳化劑包括(但不限於)例如，天然產生之磷脂，例如，大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯，諸如，例如，脫水山梨糖醇單油酸酯；及偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如，例如，聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。較佳地，包含親水性乳化劑連同充當穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包含油及脂肪二者。一併考慮，具有或不具有穩定劑之該(等)乳化劑組成所謂之乳化蠟，及該蠟與油及脂肪一起組成所謂之乳化軟膏基，其形成乳霜調配物之油性分散相。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及/或抗氧化劑。適用於本發明之調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween 60、Span 80、鯨蠟硬脂醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、二硬脂酸甘油酯單獨或與蠟、或此項技術中熟知之其他物質。

【0197】 式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽亦可(例如)經由任何醫藥上可接受且適宜可注射形式經靜脈內、經皮下及/或經肌肉內遞送。示例性可注射形式包括(但不限於)例如，包含可接受媒劑及溶劑(諸如，例如，水、林格氏(Ringer's)溶液及等滲氯化鈉溶液)之無菌水性溶液、無菌水包油微乳液及水性或油性懸浮液。

【0198】 用於非經腸投與之調配物可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液之形式。此等溶液及懸浮液可自無菌粉末或顆粒使用用於口服投與之調配物提及之載劑或稀釋劑中之一或多者或藉由使用其他適宜分散或潤濕劑及懸浮劑來製備。可將化合物溶解於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜基醇、氯化鈉、黃耆膠及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投與模式於醫藥技術中熟知且廣泛已知。活性成分亦可呈與適宜載劑，包括鹽水、右旋糖或水，或與環糊精(即，Captisol)、共溶劑增溶(即，丙二醇)或膠束增溶(即，Tween 80)之組合物藉由注射投與。

【0199】 無菌可注射製劑亦可為含於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，呈含於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習慣採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，發現脂肪酸(諸如油酸)用於可注射劑之製備中。

【0200】 無菌可注射水包油微乳液可(例如)藉由以下製備：1)將至少一種式(I)化合物溶解於油相(諸如，例如，大豆油及卵磷脂之混合物)中；2)將含有油相之式(I)與水及甘油混合物組合；及3)將該組合處理，以

形成微乳液。

【0201】 無菌水性或油性懸浮液可根據此項技術中已知方法製備。例如，無菌水性溶液或懸浮液可利用無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如，例如，1,3-丁二醇)製備；及無菌油性懸浮液可利用無菌無毒可接受之溶劑或懸浮介質(諸如，例如，無菌固定油，例如，合成單甘油酯或二甘油酯；及脂肪酸，諸如，例如，油酸)製備。

【0202】 醫藥上可接受之載劑係根據一般技術者之權限內之許多因素調配。此等包括(不限於)：正在調配之活性劑之類型及性質、待投與含劑組合物之個體、組合物之意欲投與途徑、及正在靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質二者，以及各種固體及半固體劑型。此等載劑可包含許多不同成分及除了活性劑之添加劑，此等另外成分出於一般技術者熟知之各種原因(例如，穩定活性劑、黏合劑等)包含於調配物中。適宜醫藥上可接受之載劑及涉及其選擇之因素之描述見於各種易得資源，諸如，例如，Allen, L. V. Jr. 等人，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2卷)，第22版(2012), Pharmaceutical Press中。

【0203】 可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自乳化藥物遞送系統(SEDDES) (諸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸鹽)、用於醫藥劑型之表面活性劑(諸如 Tween、聚乙氧基化蓖麻油(諸如 CREMOPHOR™ 表面活性劑(BASF))或其他相似聚合物遞送基質)、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫

酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。環糊精(諸如 α -、 β -及 γ -環糊精)或經化學改性之衍生物(諸如羥烷基環糊精，包括2-及3-羥丙基環糊精)或其他增溶衍生物亦可有利地用於增強本文所述式之化合物之遞送。

【0204】 本發明之醫藥活性化合物可根據習知配藥方法處理以產生向患者(包括人類及其他哺乳動物)投與之醫藥劑。醫藥組合物可經歷習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。錠劑及丸劑可另外利用腸塗層製備。此等組合物亦可包含佐劑，諸如潤濕劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0205】 出於治療目的，本發明之活性化合物一般與適於指定投與途徑之一或多種佐劑組合。若經口投與，則可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮及/或聚乙烯醇混合，及然後製錠或封裝用於方便投與。此等膠囊或錠劑可含有控制釋放調配物，如可以含於羥丙基甲基纖維素中之活性化合物之分散液提供。

【0206】 投與之化合物之量及利用本發明之化合物及/或組合物治療病狀之劑量方案取決於各種因素，包括個體之年齡、體重、性別、醫療狀況、疾病類型、疾病嚴重度、投與途徑及頻率及所採用之特定化合物。因此，劑量方案可廣泛變化，但是可使用標準方法常規確定。約0.001至100 mg/kg體重，較佳地約0.0025與約50 mg/kg體重之間及最佳地約0.005至

10 mg/kg 體重之每日劑量可係適宜。每日劑量可以每天1至4個劑量投與。其他給藥時程表包含每週一個劑量及每兩天週期一個劑量。

【0207】 本發明之醫藥組合物包含至少一種式(I)化合物及/或至少一種其醫藥上可接受之鹽，及視情況選自任何醫藥上可接受之載劑、佐劑及媒劑之另外劑。本發明之替代組合物包含本文中所述之式(I)化合物或其前藥，及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0208】 本發明亦包含可用於(例如)治療或預防Helios蛋白相關疾病或病症及本文中提及之其他疾病之醫藥套組，其包含含有醫藥組合物之一或多個容器，該醫藥組合物包含治療上有效量之式(I)化合物。若所需，則此等套組可進一步包含各種習知醫藥套組組件中之一或多者，諸如，例如，具有一或多種醫藥上可接受之載劑之容器、另外容器，如對熟習此項技術者顯而易見。作為插入物或標籤之指示待投與之組分之量、投與指導方針、及/或將組分混合之指導方針的說明書亦可包含於套組中。

【0209】 本發明之化合物之劑量方案當然將取決於諸如以下之已知因素變化：特定劑之藥效動力學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康、醫療狀況及體重；症狀之性質及程度；合併治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能及所需效應。

【0210】 經由一般指導方針，當用於指定效應時，各活性成分之每日口服劑量範圍為約0.001至約5000 mg/天，較佳地約0.01至約1000 mg/天及最佳地約0.1至約250 mg/天。經靜脈內，在恆定速率輸注期間之最佳劑量範圍為約0.01至約10 mg/kg/分鐘。式(I)化合物可以單次每日劑量投與，或總每日劑量可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與。

【0211】 該等化合物通常與相對於意欲投與形式，例如，口服錠

劑、膠囊、酞劑及糖漿適宜選擇之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(本文中統稱作醫藥載劑)混合投與，且與習知醫藥實務一致。

【0212】適用於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約200毫克活性成分/劑量單位。於此等醫藥組合物中，活性成分一般以基於組合物之總重量計約0.1至95重量%之量存在。

【0213】用於口服投與之典型膠囊含有式(I)化合物中之至少一者(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。將混合物通過60目篩及封裝至1號明膠膠囊中。

【0214】典型可注射製劑藉由將式(I)化合物中之至少一者(250 mg)無菌放入小瓶中，無菌冷凍乾燥及密封。針對使用，將小瓶之內容物與2 mL生理鹽水混合，以產生可注射製劑。

【0215】本發明於其範圍內包含包含活性成分、治療上有效量之式(I)化合物中之至少一者單獨或與醫藥載劑組合之醫藥組合物。視情況，式(I)化合物可單獨，與其他式(I)化合物組合，或與一或多種其他治療劑(例如，抗癌劑或其他醫藥活性物質)組合使用。

【0216】不管所選投與途徑，可以適宜水合物形式使用之式(I)化合物及/或本發明之醫藥組合物藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥上可接受之劑型。

【0217】可改變本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水平以便獲得一定量之活性成分，其有效達成對特定患者、組合物及投與模式之治療反應而對患者無毒。

【0218】所選劑量水平將取決於各種因素，包括所採用之特定式(I)化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、正在採用之特定

化合物之排洩速率或代謝、吸收速率及程度、治療之持續時間、與所採用之特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、正在治療之患者之年齡、性別、體重、狀況、一般健康及先前醫療史及醫療技術中熟知之類似因素。

【0219】 一般熟習此項技術之醫生或獸醫可容易確定所需醫藥組合物之有效量及開處方。例如，醫生或獸醫可以低於為達成治療效應所需之含量開始醫藥組合物中採用之式(I)化合物之劑量及逐漸增加劑量直至達成效應。

【0220】 一般而言，式(I)化合物之適宜每日劑量將為有效產生治療效應之最低劑量之化合物的量。此有效劑量一般取決於上述因素。一般地，式(I)化合物針對患者之口服、靜脈內、腦室內及皮下劑量範圍為約0.01至約50 mg/kg體重/天。

【0221】 若所需，則活性化化合物之有效每日劑量可在整天以適宜間隔分開投與之兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量，視情況，以單位劑型投與。於本發明之某些態樣中，給藥為一次投與/天。

【0222】 雖然式(I)化合物可單獨投與，但是較佳地呈醫藥調配物(組合物)投與化合物。

【0223】 當與式(I)化合物組合採用時，以上其他治療劑可(例如)以Physicians' Desk Reference (PDR)中所指示或如由一般技術者以其他方式測定之彼等量使用。於本發明之方法中，此等其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。

【0224】

製備方法

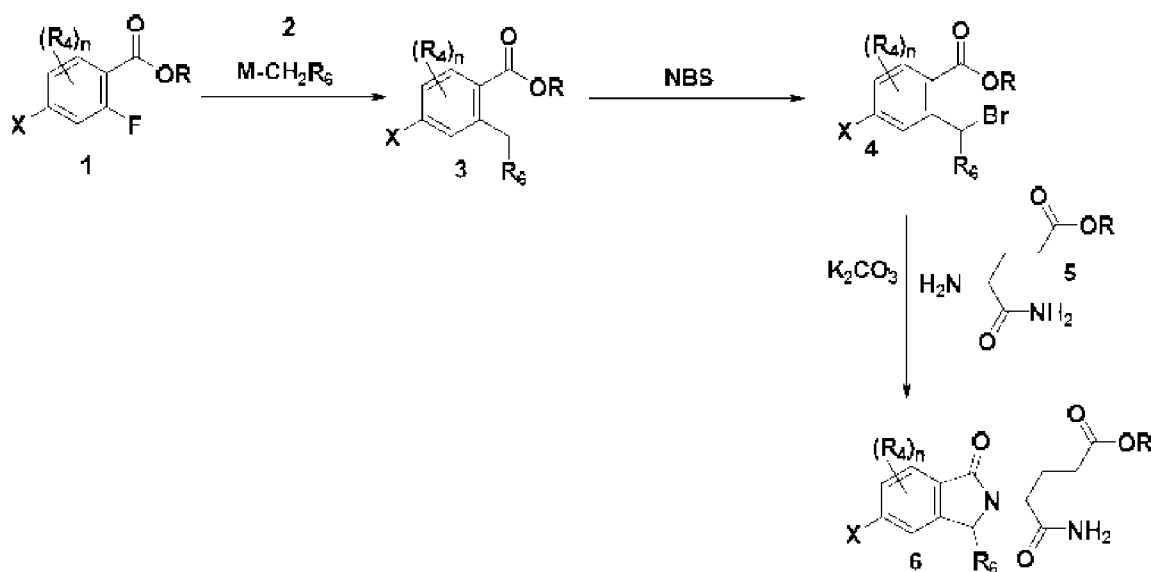
本發明之化合物可以熟習有機合成技術者熟知之許多方法製備。本發明之化合物可使用下述方法，連同合成有機化學技術中已知之合成方法或如由熟習此項技術者所瞭解之其變型來合成。較佳方法包括(但不限於)下述彼等。本文中引用之所有參考文獻之全文係引用的方式併入本文中。

【0225】 本發明之化合物可使用此節中所述之反應及技術製備。反應係於適於所採用之試劑及材料之溶劑中進行及適用於正在實現之轉化。同樣，於下述合成方法之描述中，應瞭解，選擇所有建議之反應條件，包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗之持續時間及處理程序之選擇為該反應之標準條件，其應容易由熟習此項技術者認識到。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各種部分上存在之官能基必須與建議之試劑及反應相容。與反應條件相容之取代基之此等限制將對熟習此項技術者顯而易見及然後必須使用替代方法。此有時需要判斷以修改合成步驟之順序或選擇一個特定製程方案優於另一者以獲得本發明之化合物。亦應知曉，在計劃此領域之任何合成途徑中之另一主要考量為明智選擇用於保護存在於本發明中所述化合物中之反應性官能基之保護基。對經訓練實務者描述許多替代之權威性報導為Greene及Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*，第4版，Wiley and Sons, 207)。

【0226】 式(I)化合物可參考下列反應圖中所說明之方法製備。如其中所示，最終產物為具有與式(I)相同結構式之化合物。應瞭解，任何式(I)化合物可藉由反應圖藉由適宜選擇試劑與適宜取代產生。溶劑、溫度、壓力及其他反應條件可由一般技術者容易選擇。起始材料係市售或由一般技術者容易製備。化合物之成分係如本文中或本說明書其他地方所定義。

【0227】反應圖1至2中說明本發明中所述化合物之一般途徑，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 及 R_6 先前於文本中定義或為可轉化成最終取代基之官能基。取代基X為離去基團，諸如鹵化物(較佳地I、Br或Cl)或三氟甲磺酸鹽。取代基M為適宜偶合搭檔，諸如硼酸、硼酸酯或錫烷。取代基R為羧酸保護基，諸如第三丁基、甲基、乙基或苄基。如反應圖1中所示，用於製備本發明之化合物之一般程序涉及以經適宜取代之芳基氟**1**開始。當利用適宜親核試劑，諸如中間體**2** (其中M可為MgBr或Li)處理時，可產生經取代之芳基鹵，諸如**3**。鹵化，較佳地溴化可藉由將**3**用諸如N-溴琥珀醯亞胺之試劑處理以得到溴化物**4**來實現。在鹼性條件(諸如碳酸鉀)下將**4**用胺**5**處理將導致二級溴化物之初始置換，接著環化，以得到內醯胺**6**。

反應圖1

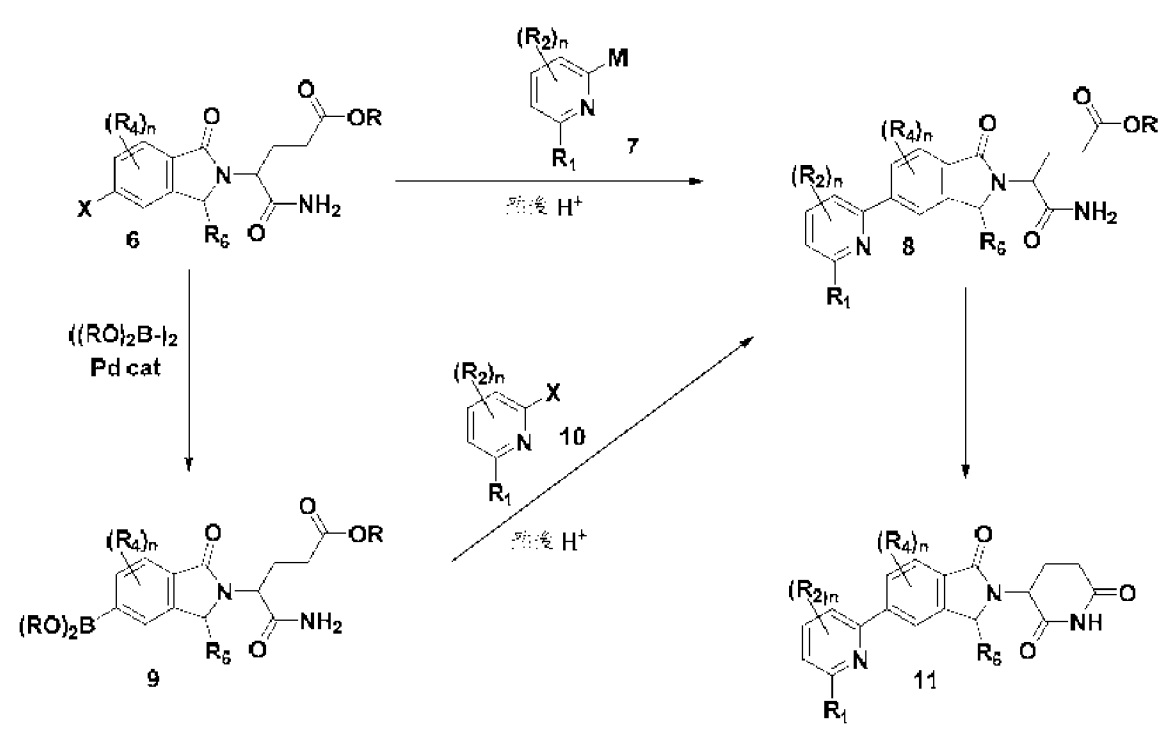


【0228】當M為錫烷時，**6**可與經適宜取代之雜環**7**於施蒂勒(Stille)偶合反應中使用適宜觸媒體系(例如， $Pd(PPh_3)_4$ 或雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)/CuI)聯合，以得到**8**。或者，可藉由熟習此項技術者熟知之條件將**6**轉化成硼酸或硼酸酯**9**。該硼酸或硼酸酯**9**可與經適宜取代之雜環**10**於鈴木-宮浦(Suzuki-Miyaura)偶合反應中使用適宜鈹觸媒(例如， $Pd(PPh_3)_4$ 或

1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II))在存在適宜鹼(例如，碳酸鉀、磷酸鉀或碳酸氫鈉)下聯合，以得到**8**。

【0229】 取決於中間體**8**中之酸保護基**R**之特定選擇，可需要不同條件以將其轉化成化合物**11** (反應圖2)。例如，在**R** = 甲基、乙基或苄基之情況下，使用適宜鹼(例如LiHMDS)於適宜溶劑(例如，四氫呋喃)中鹼誘導之**8**之環化針對將**8**直接轉化為**11**可係較佳。在**R** = 第三丁基之情況下，使用適宜酸(例如，苯磺酸)於適宜溶劑(例如，乙腈)中酸誘導之**12**之環化針對**8**直接轉化為**11**可係較佳。於一些情況下，使用兩步程序可係較佳，首先使用適用於特定酸保護基**R**之條件將對應於**8**之游離羧酸釋放。此等方法為一般熟習有機合成技術者熟知。例如，在**R**=第三丁基之情況下，使用適宜酸(例如，三氟乙酸或鹽酸)之酸性水解可係較佳。在**R**=甲基、乙基或苄基之情況下，使用適宜鹼(例如，LiOH)之鹼性水解可係較佳。於其他情況下，在**R**=苄基之情況下，藉由鈀催化之氫解之作用脫去保護基可係有利的。一旦釋放，羧酸就可朝向藉由側鏈一級醯胺之分子內攻擊藉由亞硫醯氯/二甲基甲醯胺或羰二咪唑/二甲胺基吡啶之作用經活化，以得到**11**。

反應圖2



【0230】

實例

下列實例說明本發明之特定實施例且不限制本發明之範圍。除非另有指定，否則化學縮略語及符號以及科學縮略語及符號具有其通常且習慣含義。以上定義實例及本申請案之其他地方中所採用之另外縮略語。常見中間體一般可用於製備超過一個實例。實例之化合物藉由製備其之實例及步驟(例如，「1-A」表示實例1，步驟A)或在化合物為實例之標題化合物之情況下僅由實例(例如，「1」表示實例1之標題化合物)識別。於一些實例中，描述中間體或實例之替代製法。熟習合成技術之化學家可頻繁地設計替代製法，其基於一或多個考量，諸如更短反應時間、更少昂貴起始物質、容易操作或分離、提高產率、服從催化、避免毒性試劑、專用儀器之可及性及減少之線性步驟數等可係所需。描述替代製法之意圖為進一步使能製備本發明之實例。於一些實例中，實例及申請專利範圍中概述之一些官能基可藉由此項技術中已知之熟知生物電子等排替換來替換，例如，將

羧酸基團用四唑或磷酸酯部分替換。

縮略語

ACN	乙腈
AIBN	2,2-偶氮二異丁腈
n-BuLi	正丁基鋰
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
Hex	己烷
H-Glu(OtBu)-NH ₂ HCl	(4 <i>S</i>)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯

鹽酸鹽

HPLC	高效液相層析法
亨氏(Hunig's)鹼	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
LiHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鋰
MeCN	乙腈
min	分鐘
mL	毫升
NBS	<i>n</i> -溴琥珀醯亞胺

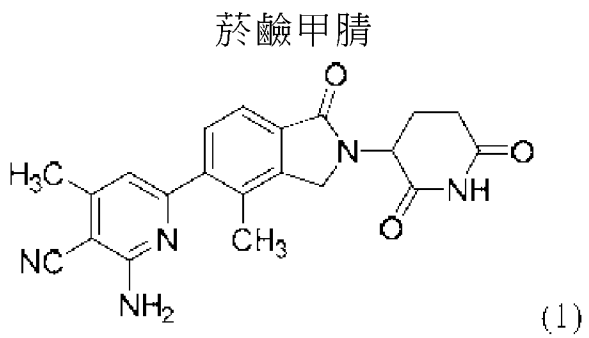
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀
PhSO ₃ H	苯磺酸
PTSOH	對甲苯磺酸
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II)

【0231】 製備型HPLC方法1：XBridge C18，200 mm x 19 mm，5-μm粒子；流動相A：5:95乙腈:水與10-mM乙酸銨；流動相B：95:5乙腈:水與10-mM乙酸銨；梯度：0分鐘保持在15% B下，15至50% B歷時25分鐘，然後在100% B下保持6分鐘；流率：20 mL/min；管柱溫度：25°C。藉由MS信號觸發溶離份收集。

【0232】

實例1

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基



製備 1A：(S)-5-胺基-4-(5-溴-4-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯。

在0°C下，向含於乙腈(30 ml)中之(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯鹽酸鹽(2.162 g, 6.06 mmol)之懸浮液中添加添加DIPEA (3.018 ml, 17.28 mmol)。於攪拌20分鐘後，將反應混合物用含於MeCN (10 mL)中之4-溴-2-(溴甲基)-3-甲基苯甲酸甲酯(2.650 g, 8.22 mmol)之溶液處理。將反應混合物在0°C下攪拌5分鐘。移除冰浴及允許將反應混合物升溫至室溫及在室溫下攪拌1小時。將反應混合物升溫至60°C及在該溫度下保持過夜。將反應混合物濃縮，溶解於EtOAc中，用水洗滌兩次，然後用1.5M K₂HPO₄洗滌，及亦用鹽水洗滌，及然後經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。將物質使用矽膠及利用30至100% EtOAc/Hex溶離純化。將所得物質用8 mL乙醚研磨，以獲得33.7%產率之標題產物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.92 (dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.41-2.14 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

【0233】

製備1B：(S)-5-胺基-4-(4-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向乾燥燒瓶中放入(S)-5-胺基-4-(5-溴-4-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(300 mg, 0.730 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊環) (278 mg, 1.094 mmol)及乙酸鉀(214 mg, 2.188 mmol)及用氮沖洗。將固體懸浮於二噁烷(10 mL)中及用氮氣流脫氣5分鐘，同時攪拌。將反應混合物用Pd(dppf)Cl₂ (16.02 mg, 21.88 μmol)處理。將燒瓶脫氣5分鐘，密封及在氮氣下加熱至60°C持續18小時。將反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，及經MgSO₄乾燥。將其濃

縮及藉由40 g矽膠管柱藉由ISCO，利用0至40% B/DCM (其中B= 15% EtOH/EtOAc+0.1% TEA)溶離純化，以得到99%產率之產物。MS (ES): $m/z = 459.3 [M+H]^+$ 。

【0234】

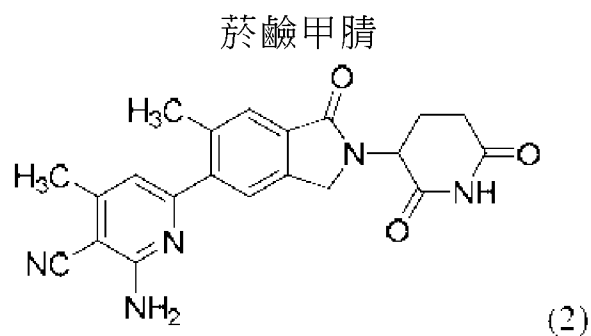
實例1：

向2 mL微波小瓶中放入2-胺基-6-溴-4-甲基菸鹼甲腈(12 mg，0.057 mmol)、(S)-5-胺基-4-(4-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(28.5 mg，0.062 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (1.106 mg，1.698 μmol)、二噁烷(1.5 mL)及K₃PO₄水溶液(0.075 mL，0.226 mmol)。將小瓶密封及將空氣用氮氣置換。將反應混合物在120°C下微波15分鐘。於冷卻至室溫後，將反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，及分離有機層及濃縮。將所獲得之殘留物溶解於1 mL含於MeCN中之PhSO₃H溶液(1.44 g/40 mL)中及在120°C下微波10分鐘。將物質濃縮至乾，及將殘留物溶解於1.9 mL DMSO中，及藉由製備型HPLC方法1純化，以得到49%產率之標題化合物。MS (ES): $m/z = 390.3 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.03 (s, 1 H) 7.66 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 6.91 (s, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 5.18 (br dd, *J*=13.43, 5.19 Hz, 1 H) 4.52 (br d, *J*=17.09 Hz, 1 H) 4.35 (br d, *J*=17.40 Hz, 1 H) 2.91-3.01 (m, 1 H) 2.65 (br d, *J*=16.78 Hz, 1 H) 2.47 (br dd, *J*=13.12, 4.27 Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.03-2.10 (m, 1 H)。

【0235】

實例2

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基



製備2A：4-溴-2-(溴甲基)-5-甲基苯甲酸甲酯。

在室溫下，向4-溴-2,5-二甲基苯甲酸(5.0 g, 21.82 mmol)之溶液中添加SOCl₂ (31.66 mL, 436 mmol)及攪拌2小時。使用LCMS證實醯基氯之形成，及然後濃縮至乾。在室溫下添加甲醇(30 mL)及攪拌0.5小時及然後再次濃縮至乾。向所獲得之甲酯中添加CCl₄ (180 mL)，接著1-溴吡咯啶-2,5-二酮(4.08 g, 22.92 mmol)及然後AIBN (0.108 g, 0.654 mmol)。將所得混合物加熱至80°C，同時攪拌過夜。於冷卻至室溫後，將混合物濃縮，溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，及經MgSO₄乾燥。LCMS顯示兩個主要峰。將所獲得之區域異構體之混合物(5.4 g)用於下個步驟。

【0236】

製備2B：(S)-5-胺基-4-(5-溴-6-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向含於乙腈(100 mL)中之4-溴-2-(溴甲基)-5-甲基苯甲酸甲酯(5.4 g, 16.76 mmol)之懸浮液中添加(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯HCl (4.00 g, 16.76 mmol)，接著亨氏鹼(5.84 mL, 33.52 mmol)。於室溫下攪拌1小時後，將反應混合物放入40°C浴中及在該溫度下攪拌6天。將反應混合物冷卻至室溫及用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘留物藉由ISCO [120 g管柱]，利用EtOAc/DCM自0至

100% 溶離純化，以獲得 2.80 g 所需化合物。此外，將兩種其他副產物 ((S)-5-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)胺基)甲基)-4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯及 (S)-5-胺基-4-(((2-((R)-1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二氧戊-2-基)-6-溴-3-側氧基異吡啶啉-5-基)甲基)胺基)-5-側氧基戊酸第三丁酯)分離。MS (ES): $m/z = 411.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.70 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H) 6.31 (br s, 1 H) 5.36 (br s, 1 H) 4.90 (dd, $J=8.68, 6.34$ Hz, 1 H) 4.51 (d, $J=16.98$ Hz, 1 H) 4.41 (d, $J=16.98$ Hz, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 2.21-2.43 (m, 3 H) 2.12-2.19 (m, 1 H) 1.44 (s, 9 H)。

【0237】

製備 2C：(S)-5-胺基-4-(6-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向 40 mL 壓力小瓶中放入 (S)-5-胺基-4-(5-溴-6-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯 (600 mg, 1.458 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊環) (556 mg, 2.188 mmol) 及乙酸鉀 (430 mg, 4.376 mmol) 及用氮氣沖洗。將固體懸浮於二噁烷 (20 mL) 中及用氮氣流脫氣 5 分鐘，同時攪拌。將反應混合物用 $Pd(dppf)Cl_2$ (32.02 mg, 0.044 mmol) 處理及脫氣 5 分鐘。將小瓶密封，及在氮氣下加熱至 95°C 持續 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，用鹽水洗滌，及經 $MgSO_4$ 乾燥。將濾液濃縮及藉由 40 g 矽膠管柱藉由 ISCO，利用 (0% 至 40% B/DCM，其中 B = 15% EtOH/EtOAc + 0.1% TEA) 溶離純化，以得到 95% 產率之標題化合物。MS (ES): $m/z = 459.3$ $[M+H]^+$ 。

【0238】

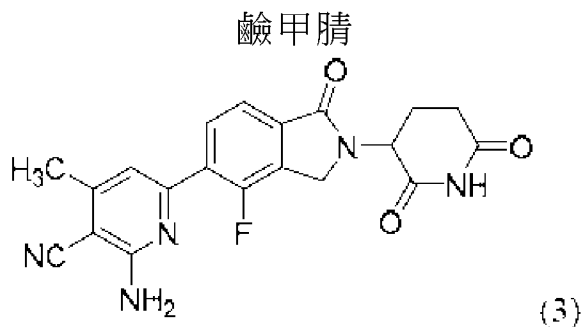
實例2：

向2 mL微波小瓶中放入2-胺基-6-溴-4-甲基菸鹼甲腈(12 mg, 0.057 mmol)、(S)-5-胺基-4-(6-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(28.5 mg, 0.062 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (1.106 mg, 1.698 μmol)、二噁烷(1.5 mL)及K₃PO₄水溶液(0.075 mL, 0.226 mmol)。將小瓶密封及將空氣用氮氣置換。將反應混合物在120°C下微波15分鐘。於冷卻至室溫後，將反應混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，及分離有機層及濃縮。將所獲得之殘留物溶解於1 mL含於MeCN中之PhSO₃H溶液(1.44 g/40 mL)中及在120°C下微波10分鐘。將混合物濃縮至乾，及將殘留物溶解於1.7 mL DMSO中，及藉由製備型HPLC方法1純化，以得到35%產率之標題化合物。MS (ES): m/z = 390.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.97-11.02 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 5.13 (dd, *J*=13.31, 5.18 Hz, 1 H) 4.39-4.51 (m, 1 H) 4.28-4.39 (m, 1 H) 2.87-2.98 (m, 1 H) 2.58-2.65 (m, 1 H) 2.51 (d, *J*=1.74 Hz, 3 H) 2.42-2.46 (m, 1 H) 2.41 (br s, 3 H) 2.39-2.40 (m, 1 H) 1.99-2.06 (m, 1 H)。

【0239】

實例3

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟-1-側氧基異吡啶啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈



中間體3A：5-溴-4-氟-3-羥基異苯并呋喃-1(3*H*)-酮

在0°C下，向經攪拌之含於THF (150 mL)中之2,2,6,6-四甲基哌啶(7.07 mL, 41.6 mmol)之溶液中添加2.5M *n*-BuLi之己烷溶液(16 mL, 40.0 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。在-50°C下，向此中逐滴添加含於無水THF (100 mL)中之4-溴-3-氟苯甲酸(3.5 g, 15.98 mmol)之溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌3小時。在-50°C添加無水DMF (2.48 mL, 32.0 mmol)及使反應混合物達到室溫及攪拌16小時。將反應用1.5 N HCl (100 mL)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及在減壓下蒸發。將殘留物藉由急驟層析法(SiO₂, 120 g管柱, 0至50% EtOAc/石油醚)純化，以得到呈黃色固體之5-溴-4-氟-3-羥基異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(1.0 g, 23%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間0.48 min, [M+H]⁺ 245.1, 247.1; ¹H NMR (400 MHz, 乙腈-*d*₃) δ 7.93 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H)。

【0240】

中間體3B：(S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

在0°C下，向經攪拌之含於DMF (30 mL)中之5-溴-4-氟-3-羥基異苯并呋喃-1(3*H*)-酮(1.7 g, 6.88 mmol)及(S)-4,5-二胺基-5-側氧基戊酸第三丁酯HCl (1.67 g, 8.26 mmol)之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.65 g, 17.21 mmol)。允許使反應混合物達到室溫及攪拌48小時。將反應混合物用冰水(50 mL)稀釋及將所得白色固體過濾及在減壓下乾燥，以得到呈白色固體之(S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基

戊酸第三丁酯(1.6 g, 50%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.39 min, $[M+H]^+$ 413.9, 415.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 4.77-4.59 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

【0241】

中間體3C: (S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

將2-胺基-6-氯-4-甲基菸鹼甲腈(50 mg, 0.30 mmol)及六甲基二錫(0.093 mL, 0.45 mmol)於甲苯(2 mL)中之經攪拌溶液用氬氣沖洗5分鐘, 接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) (9.72 mg, 0.015 mmol)。將反應混合物在100°C攪拌2小時, 冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮, 得到粗產物。 $[M+H]^+$ 298.2。向粗產物於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加(S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(98 mg, 0.24 mmol)。將反應混合物用氬氣沖洗5分鐘, 添加雙(三苯基膦)氯化鈹(II) (16.60 mg, 0.024 mmol), 及將反應混合物在100°C加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 及將濾液在減壓下濃縮, 得到粗產物, 將其藉由急驟層析法(SiO_2 , 80 g管柱, 0至100% B (B = 15% EtOH/EtOAc, 0.5% TEA)/氯仿)純化, 得到(S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(60 mg, 40.7%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.35 min, $[M+H]^+$ 468.3。

【0242】

實例3：

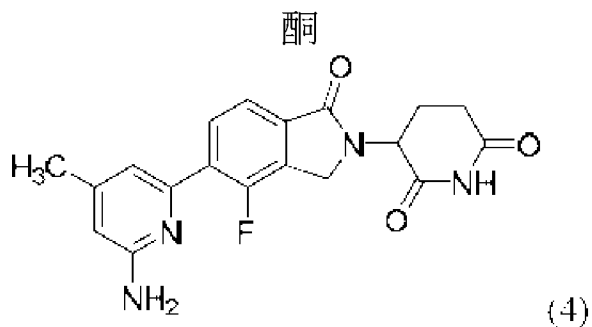
向中間體3C (60 mg, 0.13 mmol)於乙酸(2 mL)中之經攪拌溶液中添加苯磺酸(20.30 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物在微波照射下加熱至150°C持續10分鐘。在減壓下移除揮發物，及將所得粗產物經由製備型LC-MS (管柱：Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m粒子；流動相A：0.1%三氟乙酸於水中；流動相B：乙腈；梯度：10至40% B歷時20分鐘，然後在100% B保持5分鐘；流率：15 mL/min)純化。將所需溶離份凍乾，得到2-胺基-6-(2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(15 mg, 29%產率)。LCMS (方法G)：滯留時間1.62 min, $[M+H]^+$ 394.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 8.01 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.14 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.74-4.38 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 1H)。

【0243】一般程序2：將經攪拌之含於二噁烷(5 mL/mmol)中之中間體3B (1 eq.)及芳基錫烷試劑(1 eq.)之溶液用氫氣沖洗5分鐘。添加雙(三苯基膦)氯化鈾(II) (0.1 eq.)及將反應混合物在100°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土墊過濾及將濾液在減壓下濃縮。將粗物質轉移至微波小瓶中，添加 $PhSO_3H$ (2 eq.)及乙酸(5 mL/mmol)及將混合物在微波反應器中在150°C下加熱10分鐘。將混合物濃縮及將殘留物藉由製備型HPLC純化。

【0244】

實例4

3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)嘧啶-2,6-二



中間體4A：4-甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺

將經攪拌之含於甲苯(5 mL)中之6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(75 mg, 0.382 mmol)及六甲基二錫(0.119 mL, 0.57 mmol)之溶液用氬氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (12.4 mg, 0.02 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到4-甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺(130 mg, 89%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.62 min, $[M+H]^+$ 273.1。

【0245】

實例4：

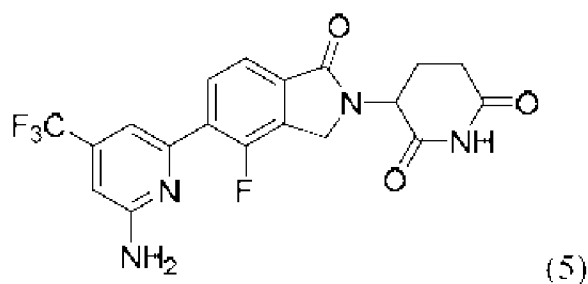
施蒂勒偶合及環化藉由下列一般程序2利用製備4A及製備3B實現。

MS (ES): $m/z = [M+H]^+$ 369.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.02 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.15 (dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.62 (br d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H)。

【0246】

實例5

3-(5-(6-胺基-4-(三氟乙基)吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



中間體5A：

將經攪拌之含於甲苯(5 mL)中之6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(75 mg, 0.382 mmol)及六甲基二錫(0.119 mL, 0.57 mmol)之溶液用氫氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (12.4 mg, 0.02 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到4-(三氟甲基)-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺(130 mg, 89%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.92 min, $[M+H]^+$ 327.1。

【0247】

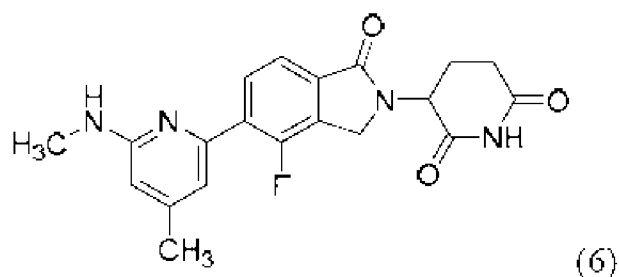
實例5：

施蒂勒偶合及環化藉由下列一般程序1利用中間體5A及中間體3B實現。MS (ES): $m/z = [M+H]^+$ 423.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.02 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H), 5.15 (dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 1H)。

【0248】

實例6

3-(4-氟-5-(4-甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



中間體6A：*N*,4-二甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺

將經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之6-氯-*N*,4-二甲基吡啶-2-胺(100 mg, 0.64 mmol)及六甲基二錫(0.199 mL, 0.96 mmol)之溶液用氬氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) (20.8 mg, 0.032 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到*N*,4-二甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺(250 mg, 55.0%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.29 min, $[M+H]^+$ 287.1。

【0249】

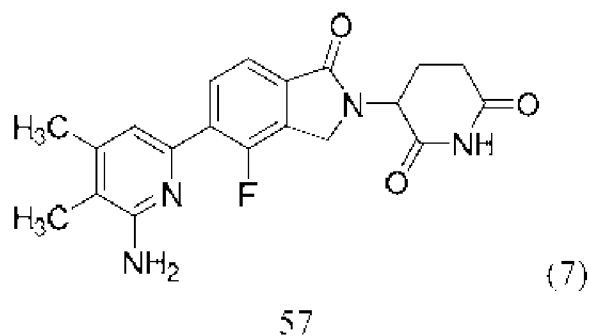
實例6：

施蒂勒偶合及環化藉由下列一般程序2利用中間體6A及中間體3B實現。MS (ES): $m/z = [M+H]^+$ 383.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.58 (br s, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.82-4.40 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H)。19/19

【0250】

實例7

3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



中間體7A：3,4-二甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺

將經攪拌之含於甲苯(3 mL)中之6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺(75 mg, 0.48 mmol)及六甲基二錫(0.149 mL, 0.72 mmol)之溶液用氫氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (15.6 mg, 0.024 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到3,4-二甲基-6-(三甲基錫烷基)吡啶-2-胺(150 mg, 55.0%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.16 min, $[M+H]^+$ 287.2。

【0251】

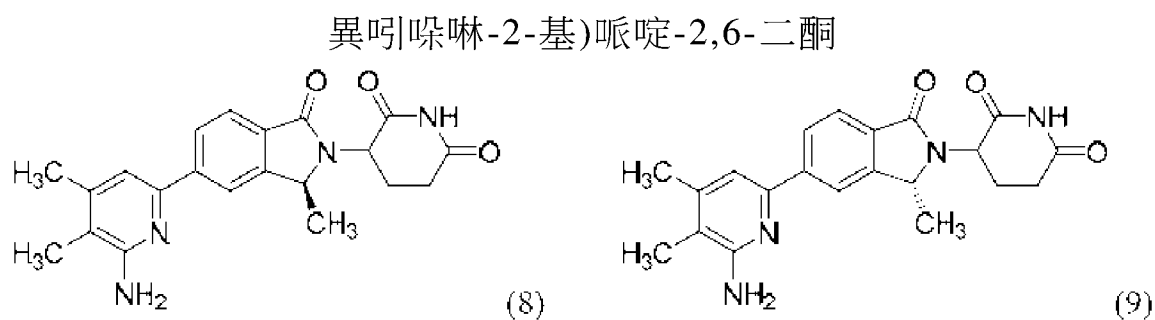
實例7：

施蒂勒偶合及環化藉由下列一般程序1利用中間體7A及中間體3B實現。MS (ES): $m/z = [M+H]^+$ 383.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 8.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.14 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.71-4.34 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【0252】

實例8及9

3-((*S*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮及3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基



中間體8A：4-溴-2-乙基苯甲酸

在-78°C下，於15分鐘內向含於無水THF (100 mL)中之4-溴-2-氟苯甲酸(5 g, 22.83 mmol)之溶液中添加1M乙基溴化鎂之THF溶液(22.83 mL, 68.5 mmol)。將反應混合物緩慢升溫至室溫及在氮氣氛圍下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至0°C。將反應利用逐滴添加MeOH (15 mL)淬滅。將反應混合物在減壓下濃縮。將所得殘留物分配在EtOAc與2M HCl水溶液之間。分離層及將水層用EtOAc萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到粗產物。將粗產物藉由急驟層析法(SiO₂, 80 g管柱, 0至30% EtOAc/石油醚)純化，以得到4-溴-2-乙基苯甲酸(4 g, 76%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間2.49 min, [M+H]⁺ 228.8, 230.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0253】

中間體8B：4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

向經攪拌之含於DMF (40 mL)中之4-溴-2-乙基苯甲酸(4.0 g, 17.46 mmol)及Cs₂CO₃ (11.38 g, 34.9 mmol)之混合物中添加碘甲烷(2.18 mL, 34.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌14小時，通過矽藻土墊過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO₂, 80 g管柱, 0至50%

EtOAc/石油醚)純化，以得到呈無色油之4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.3 g，78%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0254】

中間體8C：4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯

向經攪拌之含於苯(40 mL)中之4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(3.0 g，12.34 mmol)之溶液中添加NBS (3.29 g，18.51 mmol)，接著添加AIBN (0.405 g，2.47 mmol)。將反應混合物在85°C下加熱15小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋，用飽和10%硫代硫酸鈉溶液及鹽水溶液洗滌。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO₂，40 g管柱，0至30% EtOAc/石油醚)純化，以得到4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(2.1 g，53%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0255】

中間體8D：(4*S*)-5-胺基-4-(5-溴-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向經攪拌之含於乙腈(30 mL)中之4-溴-2-(1-溴乙基)苯甲酸甲酯(1.0 g，3.11 mmol)及H-Glu(OtBu)-NH₂ HCl (0.754 g，3.73 mmol)之溶液中添加DIPEA (2.71 mL，15.53 mmol)。將所得反應混合物在85°C下加熱15小時。將反應混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO₂，40 g管柱，0至10% MeOH/DCM)純化，以得到呈半固體之

(4S)-5-胺基-4-(5-溴-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(650 mg, 51%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.45 min, $[M+H]^+$ 411.3, 413.3。

【0256】

中間體8E: 5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

將經攪拌之含於甲苯(6 mL)中之6-氯-3,4-二甲基吡啶-2-胺(200 mg, 1.28 mmol)及六甲基二錫(544 mg, 1.66 mmol)之溶液用氬氣沖洗5分鐘, 接著添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II) (83 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時, 冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以得到粗產物。 $[M+H]^+$ 287.0。向含於二噁烷(4 mL)中之此粗產物之溶液中添加5-胺基-4-(5-溴-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(0.289 g, 0.70 mmol)。將反應混合物用氬氣沖洗5分鐘。添加雙(1,2-雙(二苯基膦基)乙烷)鈮(0) (0.063 g, 0.07 mmol)及將反應混合物在100°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 過濾及將濾液在減壓下濃縮, 以得到粗產物, 將其藉由急驟層析法(SiO_2 , 80 g管柱, 0至100% B (B = 15% EtOH / EtOAc + 0.5% TEA)/氯仿)純化, 以得到5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(110 mg, 34.6%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.40 min, $[M+H]^+$ 453.3。

【0257】

中間體8F: 3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)吡啶-2,6-二酮

向經攪拌之含於乙腈(5 mL)中之5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(110 mg, 0.243 mmol, 34.6%產率)之溶液中添加對甲苯磺酸(84 mg, 0.442 mmol)。將反應混合物在微波照射下加熱至120°C持續30分鐘。在減壓下移除揮發物及將粗產物經由製備型HPLC (管柱: Hypersil gold c18 (19 X 250 mm), 5 μ m, 流動相A- 10 mM乙酸銨/水, 流動相B: ACN, 流率: 20 mL T/B%: 0/20, 18/80, 19/100, 21/100, 22/20, 24/20)純化。將所需溶離份凍乾, 以得到3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮。LCMS (方法D): 滯留時間2.15 min, $[M+H]^+$ 379.0。

【0258】

實例8及9:

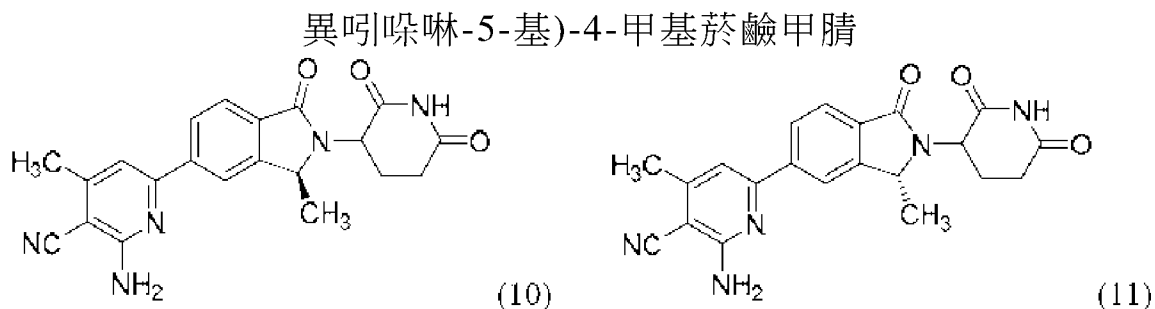
使3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100 mg)經歷SFC分離(管柱 Welk-01(R,R)(250*4.6) mm, 5 μ m; % CO₂: 45%; 共溶劑%: 含5 mM乙酸銨之甲醇及乙腈(1:1); 流率: 4 g/min; 溫度: 30°C; UV: 237 nm), 將在2.64 min滯留時間溶離之第一峰溶離份濃縮至乾及凍乾, 得到3-((S)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(12 mg, 15%產率)。LCMS (方法D): 滯留時間2.112 min, $[M+H]^+$ 379.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10-10.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.93-4.67 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H), 及將在4.03 min滯留時間溶離之第二峰溶離份濃縮至乾及

凍乾，得到3-((R)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(8 mg，10%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間 2.162 min， $[M+H]^+$ 379.0； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00-10.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.84-4.68 (m, 2H), 2.91-2.65 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 3H)。

【0259】

實例10及11

2-胺基-6-((3S)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈及2-胺基-6-((3R)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基



中間體10A及11A：

將經攪拌之含於甲苯(10 mL)中之2-胺基-6-氯-4-甲基菸鹼甲腈(300 mg，1.790 mmol)及1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷(762 mg，2.327 mmol)之溶液用氬氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II) (117 mg，0.179 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物。 $[M+H]^+$ 298.0。將該粗物質溶解於二噁烷中，添加中間體8D (0.695 g，1.689 mmol)。將反應混合物用氬氣沖洗5分鐘及添加雙(二苯基膦基)乙烷)鈹(0) (0.153 g，0.169 mmol)。將反應混合物加熱至100°C及攪拌16小時。將反應混合物

冷卻至室溫，過濾及將濾液在減壓下濃縮，以得到粗產物，將其藉由急驟層析法(SiO_2 ，80 g 管柱，0 至 100% B (B = 15% EtOH / EtOAc，0.5% TEA)/氯仿)純化，以得到5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，0.431 mmol，25.5% 產率)。LCMS (方法A)：滯留時間 1.47 min， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.3。

【0260】

實例10及11：

向經攪拌之含於乙腈(10 mL)中之5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg，0.431 mmol)之溶液中添加對甲苯磺酸(164 mg，0.863 mmol)。將反應混合物在微波照射下加熱至120°C持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，及將所得粗產物藉由製備型HPLC (管柱：Hypersil gold c18 (19 X 250 mm)，5 μm ，流動相A-含10 mM乙酸銨之水；流動相B：ACN，流率：20 mL T/B%：0/20，18/80，19/100，21/100，22/20，24/20)純化。將所需溶離份凍乾，以得到呈非對映異構體之混合物之2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈LCMS (方法D)：滯留時間1.66 min， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.2。將該等非對映異構體藉由SFC (管柱 Welk-01(R,R)(250*4.6) mm，5 μm ；% CO_2 ：45%；共溶劑%：含5 mM乙酸銨之甲醇及乙腈(1:1)；流率：4 g/min；溫度：30°C；UV：237 nm)分離，將在2.28 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到2-胺基-6-((3S)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(20 mg，12% 產率)。

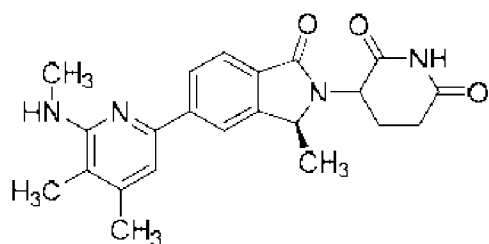
LCMS (方法D)：滯留時間1.64 min， $[M+H]^+$ 390.0； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01-10.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.94-4.68 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.51 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)；及將在3.25 min滯留時間之第二溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到2-胺基-6-((3R)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(20 mg，12%產率)。LCMS (方法D)：滯留時間1.66 min， $[M+H]^+$ 390.0； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01-10.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.84-4.70 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.49 (br d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

【0261】

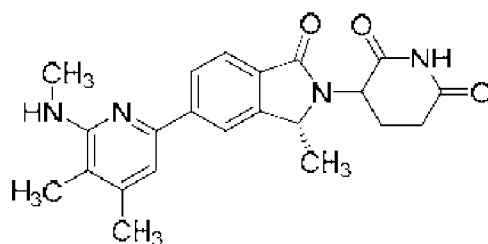
實例12及13

3-((S)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮及3-((R)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-

側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(12)



(13)

中間體12A及13A：

向含於二噁烷(8 mL)中之中間體8D (350 mg，0.764 mmol)之溶液中添加6-氯-N,3,4-三甲基吡啶-2-胺(130 mg，0.764 mmol)，接著添加3M磷酸氫二鉀水(0.764 mL，2.291 mmol)溶液。將反應混合物在室溫下用氮氣

沖洗15分鐘。在氮氣下添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(62.4 mg, 0.076 mmol)及將反應混合物在100°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土墊過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO₂, 24 g管柱, 0至10% MeOH\DCM)純化，以得到呈灰白色固體之(4S)-5-胺基-4-(5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(230 mg, 0.493 mmol, 64.6%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.81 min, [M+H]⁺ 467.4。

【0262】

實例12及13：

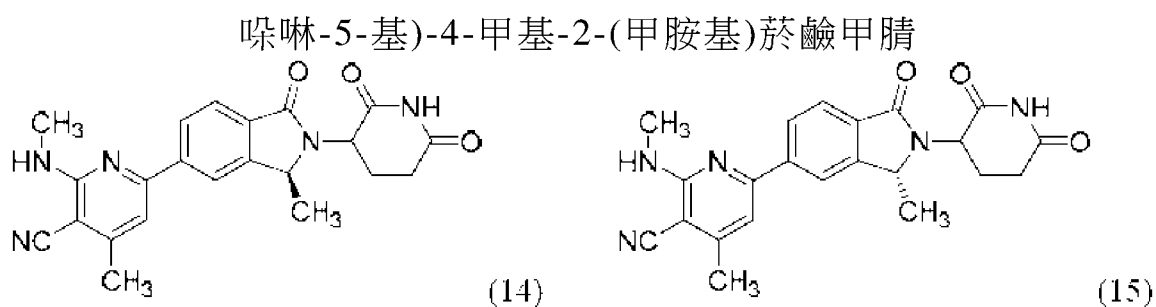
向經攪拌之含於乙酸(1 mL)中之5-胺基-4-(5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(200 mg, 0.429 mmol)之溶液中添加苯磺酸(67.8 mg, 0.429 mmol)。將反應混合物在微波照射下加熱至120°C持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，及將所得粗產物經由製備型HPLC (管柱：X Select CSH C18 (250*20 mm), 5 μm, 流動相：A：10 mM乙酸銨, B：ACN T/B：0/20, 18/85, 20/100, 21/20, 23/20, 流率：20 mL/min)純化。將所需溶離份凍乾，以得到呈非對映異構體之混合物之3-(5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮LCMS (方法A)：滯留時間1.47 min, [M+H]⁺ 393.4。將該等非對映異構體藉由SFC (管柱，Chiralpak IC (250*4.6) mm, 5 μm；%CO₂：45%；%共溶劑：含5 mM乙酸銨之甲醇及乙腈(1:1)；流率：4 g/min；溫度：30°C；UV：237 nm)分離，將在8.65 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到3-((S)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基

異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3 mg, 2%產率), LCMS (方法D): 滯留時間1.743 min, $[M+H]^+$ 393.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07-10.81 (m, 1H), 8.35-8.12 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.03 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.88-4.69 (m, 2H), 2.96 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.49 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)及將在11.18 min滯留時間溶離之第二峰溶離份濃縮至乾及凍乾, 以得到3-((R)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3 mg, 2%產率) LCMS (方法D): 滯留時間1.669 min, $[M+H]^+$ 393.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07-10.81 (m, 1H), 8.35-8.12 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.03 (br d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.88-4.69 (m, 2H), 2.96 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.49 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

【0263】

實例14及15

6-((3S)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈及6-((3R)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲



中間體14A及15A：

向含於二噁烷(8 mL)中之中間體8D (200 mg, 0.436 mmol)之溶液中添加6-氯-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(79 mg, 0.436 mmol), 接著添加

K_3PO_4 (0.291 mL, 0.873 mmol 3M水溶液)。將反應混合物在室溫下用氮氣沖洗15分鐘。在氮氣氛圍下添加Xphos Pd G4 (37.6 mg, 0.044 mmol) 及將反應混合物在80°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土墊過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2 , 24 g管柱, 0至10% MeOH\DCM)純化，以得到呈灰白色固體之(4S)-5-胺基-4-(5-(5-氰基-4-甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(75 mg, 0.157 mmol, 36.0%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.59 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.2。

【0264】

實例14及15：

在室溫下，向含於乙腈(3 mL)中之(4S)-5-胺基-4-(5-(5-氰基-4-甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(60 mg, 0.126 mmol)之溶液中添加苯磺酸(19.87 mg, 0.126 mmol)。將反應混合物於微波反應器中加熱至120°C持續45分鐘。將反應混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮，以得到粗產物。將該粗產物藉由急驟層析法(SiO_2 , 24 g管柱, 0至10% MeOH/DCM)純化，以得到呈灰白色固體之呈非對映異構體之混合物之6-(2-(2,6-二氧吡啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈。LCMS (方法A): 滯留時間1.22 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1。將該等非對映異構體藉由SFC (管柱Welk-01(R,R)(250*4.6) mm, 5 μm ; % CO_2 : 45%; 共溶劑%: 含5 mM乙酸銨之甲醇及乙腈(1:1); 流率: 4 g/min; 溫度: 30°C; UV: 237 nm)分離，將在2.91 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到6-((3S)-2-(2,6-二氧吡啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基-2-

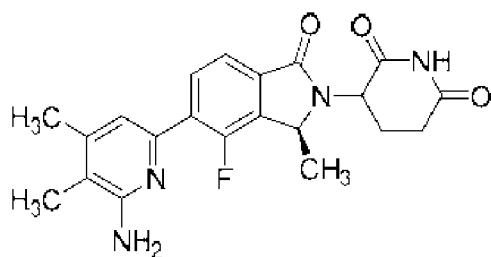
(甲胺基)菸鹼甲腈(6 mg, 12%產率), LCMS (方法D): 滯留時間2.071 min, $[M+H]^+$ 404.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27-10.74 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.87 (q, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 3.00 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.52 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)及將在4.74 min滯留時間溶離之第二峰溶離份濃縮至乾及凍乾, 以得到6-((3R)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(8 mg, 16%產率)。LCMS (方法D): 滯留時間2.063 min, $[M+H]^+$ 404.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08-10.87 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 1H), 4.91-4.71 (m, 2H), 2.99 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0265】

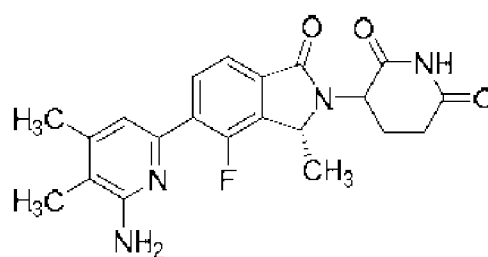
實例16及17

3-((*S*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮及3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-

1-側氧基異吡啶啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



(16)



(17)

中間體16A: 4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸

將於四氫呋喃(40 mL)中之4-溴-2,3-二氟苯甲酸(2.0 g, 8.44 mmol)

之溶液冷卻至 -78°C 及逐滴添加乙基溴化鎂於THF中之1M溶液(8.44 mL, 25.3 mmol)。使反應混合物達到室溫及在氮氣氛圍下攪拌12小時。將反應藉由在 0°C 下逐滴添加MeOH (15 mL)淬滅。在減壓下移除揮發物及將殘留物分配在EtOAc與2M HCl水溶液之間。分離層及用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及在減壓下濃縮，以得到粗產物。將該粗產物藉由急驟層析法(SiO_2 ，40 g管柱，0至80% EtOAc/石油醚)純化，以得到4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸(1 g，48%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間0.69 min， $[\text{M}-\text{H}]^+$ 245.1, 247.1； ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.36 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 2H), 2.95 (qd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 2H), 1.24-1.06 (m, 3H)。

【0266】

中間體16B：4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸甲酯

在室溫下，向經攪拌之含於丙酮(15 mL)中之4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸(0.7 g，2.83 mmol)及 K_2CO_3 (0.783 g，5.67 mmol)之混合物中逐滴添加硫酸二甲酯(0.541 mL，5.67 mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌14小時及通過矽藻土墊過濾。將濾液在真空下濃縮及藉由急驟層析法(SiO_2 ，24 g管柱，0至50% EtOAc/石油醚)純化，以得到呈無色油之4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸甲酯(0.51 g，69%產率)。 ^1H NMR (300 MHz， CDCl_3) δ 7.58-7.51 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (qd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0267】

中間體16C：4-溴-2-(1-溴乙基)-3-氟苯甲酸甲酯

向經攪拌之含於DCE (10 mL)中之4-溴-2-乙基-3-氟苯甲酸甲酯

(0.515 g, 1.972 mmol)之溶液中添加NBS (0.386 g, 2.170 mmol), 接著添加AIBN (0.065 g, 0.394 mmol)。將反應混合物在85°C下加熱15小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋, 用飽和10%硫代硫酸鈉溶液及鹽水溶液洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾及在真空下濃縮。將所得殘留物藉由急驟層析法(SiO_2 , 24 g管柱, 0至30% EtOAc/石油醚)純化, 以得到呈白色固體之4-溴-2-(1-溴乙基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.6 g, 89%產率)。 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- d) δ 7.70-7.53 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 6.16-5.87 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 3H)。

【0268】

中間體16D: (4S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向經攪拌之含於乙腈(15 mL)中之4-溴-2-(1-溴乙基)-3-氟苯甲酸甲酯(0.86 g, 2.53 mmol)及H-Glu(OtBu)- NH_2 HCl (0.845 g, 3.54 mmol)之溶液中添加DIPEA (1.325 mL, 7.59 mmol)。將反應混合物在85°C下加熱15小時。在減壓下移除揮發物及藉由急驟層析法(SiO_2 , 40 g管柱, 0至10% MeOH/DCM)純化, 以得到呈淺黃色固體之(4S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(0.23 g, 21%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.19 min, $[\text{M}+23\text{H}]^+$ 451.3, 453.4。

【0269】

中間體16E: (4S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向經攪拌之含於1,4-二噁烷(20 mL)中之(4S)-5-胺基-4-(5-溴-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(350 mg, 0.815

mmol)之溶液中添加3,4-二甲基-6-(三甲基錫烷)吡啶-2-胺(232 mg, 0.815 mmol)。將混合物用氬氣沖洗5分鐘及添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (57.2 mg, 0.082 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱16小時，冷卻至室溫及用乙酸乙酯稀釋。將混合物用鹽水溶液洗滌及將有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾及在真空下濃縮，得到粗製化合物。將該粗製化合物藉由急驟層析法(SiO₂, 24 g管柱, 0至5% MeOH/DCM)純化，將合併之產物溶離份在減壓下濃縮，以得到呈淺棕色固體之(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(270 mg, 70.4%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.64 min, [M+H]⁺ 471.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (t, J=6.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.30-7.13 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.74 (br d, J=5.3 Hz, 2H), 4.89 (q, J=6.1 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.37 (d, J=2.9 Hz, 9H)。

【0270】

實例16及17:

向經攪拌之含於乙腈(10 mL)中之(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(270 mg, 0.574 mmol)之溶液中添加PTSOH (218 mg, 1.148 mmol)。將反應混合物在120°C下在微波照射下加熱30分鐘。在減壓下移除揮發物及將所得粗產物經由製備型HPLC使用極性有機方法(纖維素-2 [250 x 4.6 mm], 含10 mM乙酸銨之MeOH, 流率: 23 mL/min (等梯度))純化，將在9.73 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到3-((*S*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-

基)哌啶-2,6-二酮(60 mg, 27%產率)。LCMS (方法G): 滯留時間1.83 min, $[M+H]^+$ 397.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10-10.87 (m, 1H), 8.01 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.01 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.73 (br dd, $J=12.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.54 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。將在13.96 min滯留時間之第二溶離峰溶離份濃縮至乾及凍乾, 以得到3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(70 mg, 31%產率)。LCMS (方法G): 滯留時間1.84 min, $[M+H]^+$ 397.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07-10.89 (m, 1H), 8.01 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.89 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J=12.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0271】

方法A: ACQUITY UPLC® BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm ; 流動相A: 95:5水:乙腈與2.5 mM NH_4OAc ; 流動相B: 5:95水:乙腈與2.5 mM NH_4OAc ; 溫度: 40°C; 梯度: 20%B至100%B歷時2分鐘; 流率: 0.7 mL/min; 檢測: MS及UV (220 nm)。

方法B: 管柱: XBridge BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm ; 流動相A: 95:5水:乙腈與10 mM NH_4OAc ; 流動相B: 5:95水:乙腈與10 mM NH_4OAc ; 溫度: 50°C; 梯度: 0%B至100%B歷時3分鐘; 流率: 1.1 mL/min; 檢測: MS及UV (220 nm)。

方法D: 管柱-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 流動相A: 含

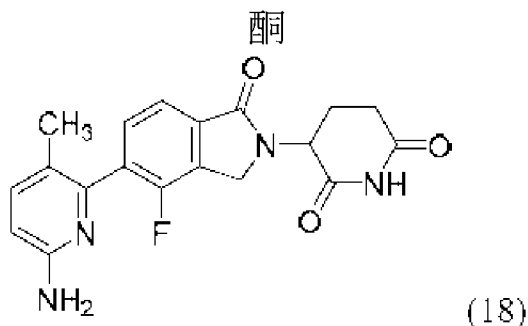
5 mM NH_4COOH 之水；流動相B：乙腈；梯度：10%B至50%B歷時3分鐘，流率：1.0 mL/min；50%B至100%B上至4.1 min，流率：1.0 mL/min；保持直至4.5 min；4.5 min至5.0 min 90%B流率：1.5 mL/min；檢測：MS及UV (220 nm)。

方法G：管柱-Kinetex XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm)；流動相A：含5 mM $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ 之水；流動相B：乙腈；梯度：20%B至100%B歷時4分鐘，流率：1.0 mL/min；保持至4.6 min，流率：1.5 mL/min；保持直至4.7 min；4.7 min至5.0 min 20%B，流率：1.0 mL/min；檢測：MS及UV (220 nm)。

【0272】

實例18

3-(5-(6-氨基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二



實例18係自6-氯吡啶-2-胺及中間體3B使用一般程序2合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μm 粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間0.98 min， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 7.77 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 6.93-

6.87 (m, 1H), 5.17 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.04 (s, 3H)。

【0273】

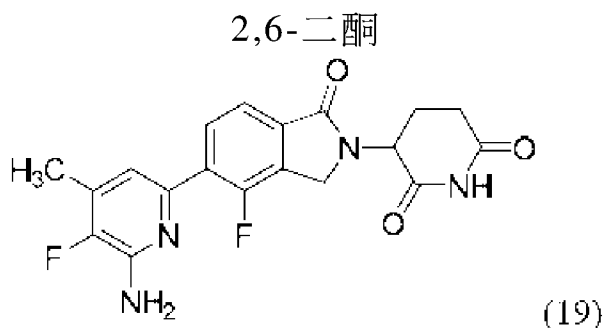
一般程序4：

在室溫下，將芳基鹵(1 eq.)、芳基硼酸頻哪醇酯(1.0 eq.)、碳酸鉀(1.5 eq.)、二噁烷(4 mL/mmol)及水(0.4 mL/mmol)之混合物用氫氣沖洗5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(0.05 eq.)及將反應混合物在110°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋及通過矽藻土墊過濾。將濾液用鹽水溶液洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法純化。將經分離之產物溶解於乙腈中，添加pTSA• H_2O (2 eq.)及將混合物於微波反應器中在120°C下加熱1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫及在減壓下濃縮及將粗產物藉由製備型HPLC純化，以得到所需產物。

【0274】

實例19

3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-



中間體19A及19B：6-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺及6-溴-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺

向含於氯仿(100 mL)及水(100 mL)中之6-溴-4-甲基吡啶-2-胺(2.6 g, 13.90 mmol)之溶液中添加Selectfluor (2.462 g, 6.95 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌48小時。將反應混合物用DCM (200 mL)稀釋，用鹽水溶液洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾及在減壓下濃縮。將所獲得之殘留物藉由急驟層析法(SiO₂, 80 g管柱, 0至30% EtOAc/石油醚)純化，以得到中間體19A：6-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺(600 mg, 19.6%產率)；LCMS (方法A)：滯留時間1.21 min, [M+H]⁺ 207.1。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H)；及中間體19B：6-溴-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺(500 mg, 4.4%產率)；LCMS (方法A)：滯留時間1.14, [M+H]⁺ 207.1；¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 6.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.52-4.22 (m, 2H), 2.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。

【0275】

實例19：

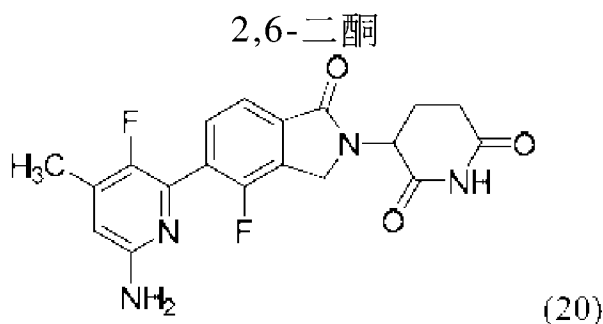
實例19藉由使用一般程序4利用6-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺及(S)-5-胺基-4-(4-氟-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吡啶-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：YMC EXRS 250 mm x 21 mm, 流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法D)：滯留時間1.56 min, [M+H]⁺ 387.15；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.09-7.92 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.32-6.78 (m, 1H), 5.14(dd, $J = 13.8, 5.8$ Hz, 1H), 4.74-4.33 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 22.09-2.05(m, 1H)。

【0276】

實例20

3-(5-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-

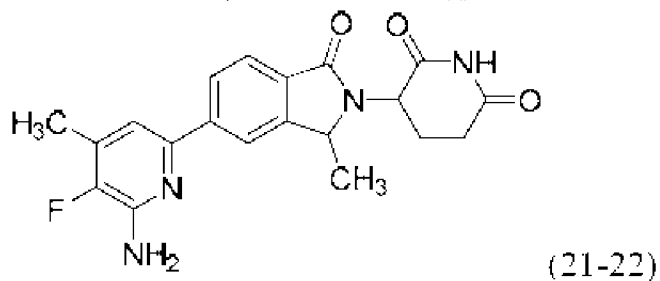


實例20藉由使用一般程序4利用6-溴-5-氟-4-甲基吡啶-2-胺及(S)-5-胺基-4-(4-氟-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.03 min， $[M+H]^+$ 387.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.74-7.57 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.16 (dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H)。

【0277】

實例21及22

3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



中間體21A：(4S)-5-胺基-4-(3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

在室溫下，將含於無水DME (15 mL)中之中間體8D (1.0 g，2.43 mmol)、乙酸鉀(0.239 g，2.43 mmol)及Bispin (0.617 g，2.43 mmol)之混合物用氬氣沖洗10分鐘。在氬氣氛圍下添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.159 g，0.195 mmol)。將小瓶密封及將混合物在90°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土墊過濾及將濾液在減壓下濃縮。將殘留物溶解於乙醚中及通過矽藻土墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到(4S)-5-胺基-4-(3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(1.0 g，90%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.70 min，[M+H]⁺ 459.1。

【0278】

製備21B及22B：(4S)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯

向含於二噁烷(10 mL)中之(4S)-5-胺基-4-(3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(0.241 g，0.527 mmol)之溶液中添加6-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺

(0.09 g, 0.44 mmol), 接著添加碳酸氫鈉(0.5M溶液, 2.195 mL, 1.097 mmol)。在室溫下, 將反應混合物用氮氣沖洗15分鐘, 在氮氣下添加雙(三苯基膦)氯化鈾(II) (0.031 g, 0.044 mmol)及在100°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫, 通過矽藻土墊過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法(SiO_2 , 24 g管柱, 50至100% EtOAc/DCM)純化, 以得到呈非對映異構體之混合物之(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(150 mg)。將該等非對映異構體藉由SFC (管柱Chiral Pak IG (250*4.6) mm, 5 μm ; % CO_2 : 45%; 共溶劑%: 含5 mM乙酸銨之甲醇及乙腈(1:1); 流率: 4 g/min; 溫度: 30°C; UV: 237 nm)分離, 將在3.4 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾, 以得到(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(40 mg, 20%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.41, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.1及將在4.6 min滯留時間溶離之第二峰溶離份濃縮, 以得到(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(50 mg, 25%產率)。LCMS (方法A): 滯留時間1.40, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.4。

【0279】

實例21:

向經攪拌之含於乙腈(10 mL)中之(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(0.04 g, 0.088 mmol)之溶液中添加苯磺酸(0.028 g, 0.175 mmol)。將反應混合物在微波照射下在120°C下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室

溫，在減壓下濃縮及藉由製備型LCMS（管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS（方法B）：滯留時間1.19 min， $[M+H]^+$ 383.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.82-4.67 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0280】

實例22：

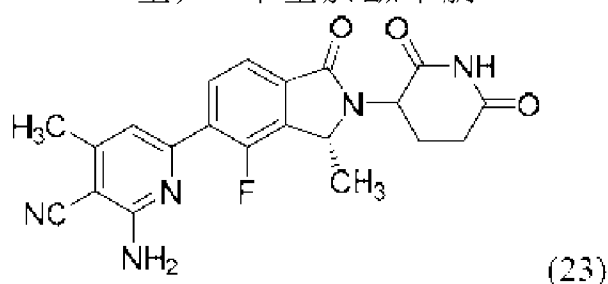
向經攪拌之含於乙腈(10 mL)中之(4*S*)-5-胺基-4-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(0.04 g，0.088 mmol)之溶液中添加苯磺酸(0.028 g，0.175 mmol)。將反應混合物在微波照射下在120°C下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮及將殘留物藉由製備型LCMS（管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS（方法B）：滯留時間1.19 min， $[M+H]^+$ 383.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.26 (br s, 2H), 4.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (br dd, J = 4.3, 11.3 Hz, 1H),

2.83-2.71 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0281】

實例23

2-胺基-6-((3*R*)-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈



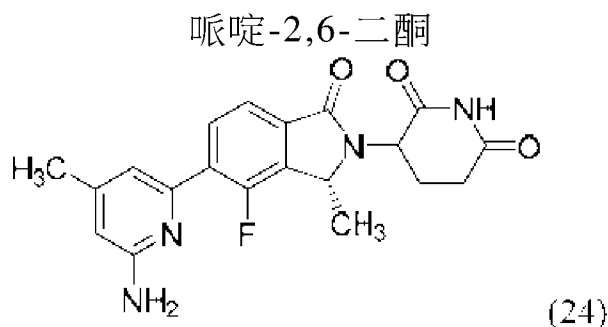
實例23係自2-胺基-6-氯-4-甲基菸鹼甲腈及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.19 min， $[M+H]^+$ 408.0； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.17-7.85 (m, 1H), 7.73-7.52 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.08-4.89 (m, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 3H)。

【0282】

實例24

第 91 頁(發明說明書)

3-((*R*)-5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)

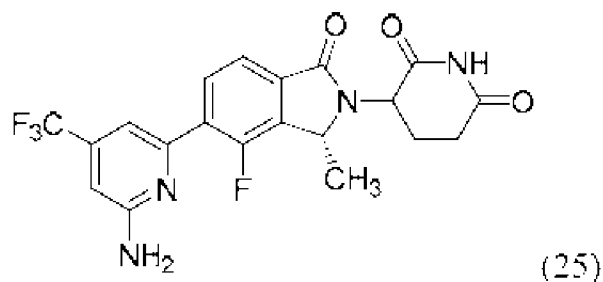


實例24係自6-氯-4-甲基吡啶-2-胺及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, 5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.20 min, $[M+H]^+$ 383.2； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.96 (br d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.71-6.54 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 2.86 (br dd, $J = 4.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.94 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0283】

實例25

3-((*R*)-5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)吡啶-2,6-二酮

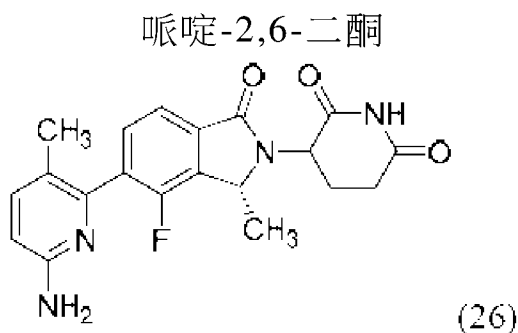


實例25係自6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, 5- μ m 粒子；流動相A：5:95 乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5 乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.39 min, $[M+H]^+$ 438.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.13-7.95 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0284】

實例26

3-((*R*)-5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)

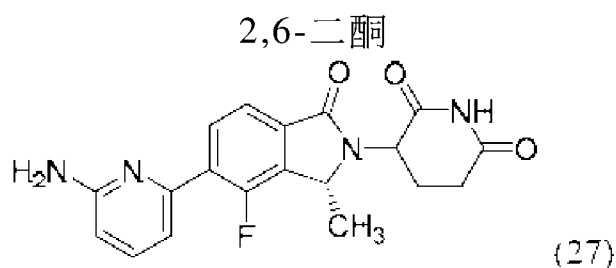


實例26係自6-氯-5-甲基吡啶-2-胺及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, 5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.07 min, $[M+H]^+$ 383.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 6.86 (br dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 5H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0285】

實例27

3-((*R*)-5-(6-胺基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-



實例27係自6-氯吡啶-2-胺及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18, 150 mm x 19 mm, 5- μ m粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟

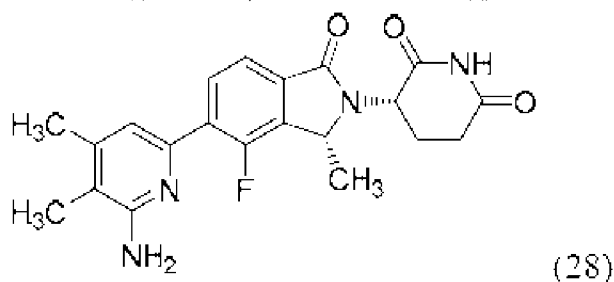
乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.01 min， $[M+H]^+$ 369.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81-7.62 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.93 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0286】

實例28

(*R*)-3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚

啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



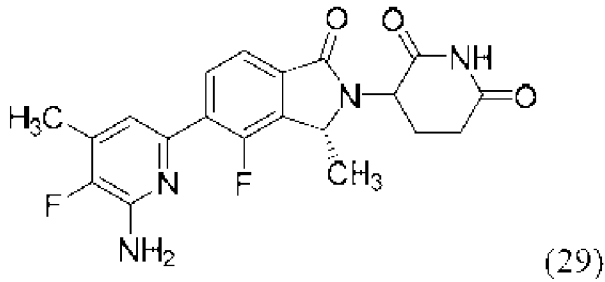
向經攪拌之含於乙腈(4 mL)中之實例17 (250 mg, 0.531 mmol)之溶液中添加TFA (1 mL, 13.81 mmol)。將反應混合物在90°C下加熱2小時。將反應混合物在減壓下濃縮及將粗產物藉由製備型SFC (Chiral Pak IC (250 X 50) mm, 5 μ m; %CO₂: 50%; 共溶劑%: 50%之含5 mM乙酸銨之ACN:MEOH (50:50); 流率: 300.0 g/min; 溫度: 40°C; UV: 240 nm)純化，將在6.9 min滯留時間之第一溶離異構體溶離份濃縮至乾及凍乾，以得到(*R*)-3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(15 mg, 7%產率)。LCMS (方法D)：

滯留時間1.28 min， $[M+H]^+$ 397.1； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97-10.89 (m, 1H), 7.99 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.00 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 4H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0287】

實例29

3-((*R*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



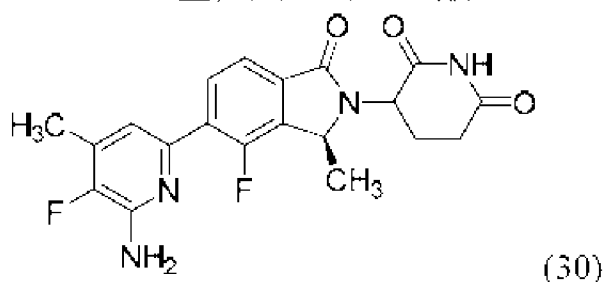
實例29係自6-氯-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺及(*S*)-5-胺基-4-((*R*)-4-氟-3-甲基-1-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)異吲哚啉-2-基)-5-側氧基戊酸第三丁酯(藉由實例2中所示之程序以4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸開始合成)使用一般程序4合成。將粗產物藉由製備型LCMS (管柱：Waters XBridge C18，150 mm x 19 mm，5- μm 粒子；流動相A：5:95乙腈:水與0.1%三氟乙酸；流動相B：95:5乙腈:水與0.1%三氟乙酸；梯度：在10% B下保持0分鐘，10至30% B歷時20分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流率：20 mL/min)純化。LCMS (方法B)：滯留時間1.18 min， $[M+H]^+$ 401.3； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.90 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 4.9, 12.9$ Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H),

2.70-2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0288】

實例30

3-((*S*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮



製備30A：3-氟-4-甲基-6-(三甲基錫烷)吡啶-2-胺

將經攪拌之含於甲苯(3 mL)中之6-溴-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺(0.05 g, 0.24 mmol)及六甲基二錫(0.076 mL, 0.366 mmol)之溶液用氬氣沖洗5分鐘，接著添加[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II) (0.016 g, 0.024 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌15小時，冷卻至室溫及過濾。將濾液在減壓下濃縮，以得到3-氟-4-甲基-6-(三甲基錫烷)吡啶-2-胺(69 mg, 82%產率)。LCMS (方法A)：滯留時間1.68, $[M+H]^+$ 289.2。

【0289】

實例30：

施蒂勒偶合及環化係藉由下列一般程序2利用中間體30A及中間體16D實現。LCMS (方法D)：滯留時間1.17 min, $[M+H]^+$ 401.3； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 2H), 5.01 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 4.9, 11.9$ Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.64-

2.55 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0290】

生物學分析

本發明之化合物之藥理學性質可藉由許多生物學分析證實。下列例示生物學分析已利用本發明之化合物進行。

【0291】

Helios細胞降解分析

將Jurkat細胞於384孔細胞培養板中於40 μ L RPMI + 10% FBS中以80,000個細胞/孔平板接種，之後使用聲學分配技術以添加所關注之化合物。將細胞培養物在37°C及5% CO₂下培育72小時。為便於分析，將細胞培養物以200 rpm旋轉沉降5分鐘及遺棄上清液。於將板振盪以移走細胞集結塊後，在室溫下，將細胞再懸浮於50 μ L固定緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝設置00-5523-00)中持續60分鐘。於離心及遺棄上清液後，在室溫下，將細胞用50 μ L滲透緩衝液(eBioScience FoxP3緩衝設置00-5523-00)滲透10分鐘。於滲透後，將細胞旋轉沉降及將上清液用20 μ L含於1x滲透緩衝液中之螢光標記之抗Helios、Ikaros及Aiolos之抗體或對應同型對照(Ikaros-Alexa488 [Biolegend，目錄號368408，1:50]、Helios-PE [CST，目錄號29360，1:50]、Aiolos-Alexa647 [Biolegend，目錄號371106Biolegend，1:25])更換及將染色反應在室溫下培育1小時；避光。隨後，添加30 μ L 1x滲透緩衝液，之後將細胞離心及遺棄上清液。將經染色細胞再懸浮於25 μ L流動式細胞測量術染色緩衝液(PBS + 0.2%BSA)中及使用Intellicyt Ique Plus流動式細胞儀分析。

表4

實例編號	Helios Jurkat IC ₅₀ (μM)	Ikaros Jurkat IC ₅₀ (μM)
1	1.4	>10
3	0.003	>10
7	0.001	>10
9	0.003	>10
10	0.31	>10
11	0.006	>10
12	0.033	>10
13	2.8	>10
14	1.0	>10
15	0.057	>10
16	0.56	>10
17	0.007	>10
19	0.0035	>10
20	490	>10
21	0.0058	>10
22	0.20	>10
23	0.035	>10
24	0.16	>10
25	1.3	>10
29	0.024	>10
30	0.70	>10

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY)

<120> 經吡啶基取代之側氧基異吲哚啉化合物

<130> 13954-NP

<140> 111112957

<141> 2022-04-05

<150> IN 202111016193

<151> 2021-04-06

<150> IN 202111022098

<151> 2021-05-17

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 526

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
 20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
 35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
 50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val

85

90

95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu

100105110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met

115120125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln

130135140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys

145150155160

Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala

165170175

Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val

180185190

Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg

195200205

Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn

210215220

Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Val Pro Pro

225230235240

Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile Met Asp Asn Asn Ile Ser

245250255

Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile Glu Lys Leu Thr Gly Asn

260265270

Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys

275280285

Leu	Met	Arg	Phe	Ser	Tyr	Pro	Asp	Ile	His	Phe	Asp	Met	Asn	Leu	Thr
290				295				300							
Tyr	Glu	Lys	Glu	Ala	Glu	Leu	Met	Gln	Ser	His	Met	Met	Asp	Gln	Ala
305				310				315				320			
Ile	Asn	Asn	Ala	Ile	Thr	Tyr	Leu	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu	His	Pro	Leu
				325				330				335			
Met	Gln	His	Pro	Pro	Ser	Thr	Ile	Ala	Glu	Val	Ala	Pro	Val	Ile	Ser
				340				345				350			
Ser	Ala	Tyr	Ser	Gln	Val	Tyr	His	Pro	Asn	Arg	Ile	Glu	Arg	Pro	Ile
355								360				365			
Ser	Arg	Glu	Thr	Ala	Asp	Ser	His	Glu	Asn	Asn	Met	Asp	Gly	Pro	Ile
370								375				380			
Ser	Leu	Ile	Arg	Pro	Lys	Ser	Arg	Pro	Gln	Glu	Arg	Glu	Ala	Ser	Pro
385				390								395			
Ser	Asn	Ser	Cys	Leu	Asp	Ser	Thr	Asp	Ser	Glu	Ser	Ser	His	Asp	Asp
				405				410				415			
His	Gln	Ser	Tyr	Gln	Gly	His	Pro	Ala	Leu	Asn	Pro	Lys	Arg	Lys	Gln
				420				425				430			
Ser	Pro	Ala	Tyr	Met	Lys	Glu	Asp	Val	Lys	Ala	Leu	Asp	Thr	Thr	Lys
435								440				445			
Ala	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Lys	Asp	Ile	Tyr	Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Glu
450				455								460			
Gly	Glu	Gln	Ile	Arg	Ala	Phe	Lys	Cys	Glu	His	Cys	Arg	Val	Leu	Phe
465				470								475			
Leu	Asp	His	Val	Met	Tyr	Thr	Ile	His	Met	Gly	Cys	His	Gly	Tyr	Arg

485

490

495

Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr

500505510

Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Thr Phe His

515520525

<210> 2

<211> 500

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

151015

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser

202530

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn

354045

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro

505560

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu

65707580

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val

859095

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg

100105110

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn

115120125

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140

Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160

Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
165 170 175

Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
180 185 190

His Asn Tyr Leu Gln Asn Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met
195 200 205

Ser His His Val Pro Pro Met Glu Asp Cys Lys Glu Gln Glu Pro Ile
210 215 220

Met Asp Asn Asn Ile Ser Leu Val Pro Phe Glu Arg Pro Ala Val Ile
225 230 235 240

Glu Lys Leu Thr Gly Asn Met Gly Lys Arg Lys Ser Ser Thr Pro Gln
245 250 255

Lys Phe Val Gly Glu Lys Leu Met Arg Phe Ser Tyr Pro Asp Ile His
260 265 270

Phe Asp Met Asn Leu Thr Tyr Glu Lys Glu Ala Glu Leu Met Gln Ser
275 280 285

His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu Gly Ala
290 295 300

Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile Ala Glu
305 310 315 320

Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His Pro Asn
325 330 335

Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His Glu Asn
340 345 350

Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg Pro Gln
355 360 365

Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr Asp Ser
370 375 380

Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro Ala Leu
385 390 395 400

Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp Val Lys
405 410 415

Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp Ile Tyr
420 425 430

Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys Cys Glu
435 440 445

His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met
450 455 460

Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr
465 470 475 480

Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu
485 490 495

His Thr Phe His
500

<210> 3
<211> 452
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn
35 40 45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro
50 55 60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu
65 70 75 80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Glu Arg
100 105 110

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
115 120 125

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
130 135 140

Pro Phe Cys Ser Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
145 150 155 160

Leu Arg Thr His Ser Val Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly
165 170 175

Arg Ser Tyr Lys Gln Arg Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys
180 185 190

His	Asn	Tyr	Leu	Gln	Asn	Val	Ser	Met	Glu	Ala	Ala	Gly	Gln	Val	Met
195					200					205					
Ser	His	His	Gly	Glu	Lys	Leu	Met	Arg	Phe	Ser	Tyr	Pro	Asp	Ile	His
210					215					220					
Phe	Asp	Met	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Lys	Glu	Ala	Glu	Leu	Met	Gln	Ser
225					230					235					240
His	Met	Met	Asp	Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Ala	Ile	Thr	Tyr	Leu	Gly	Ala
245					250					255					
Glu	Ala	Leu	His	Pro	Leu	Met	Gln	His	Pro	Pro	Ser	Thr	Ile	Ala	Glu
260					265					270					
Val	Ala	Pro	Val	Ile	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ser	Gln	Val	Tyr	His	Pro	Asn
275					280					285					
Arg	Ile	Glu	Arg	Pro	Ile	Ser	Arg	Glu	Thr	Ala	Asp	Ser	His	Glu	Asn
290					295					300					
Asn	Met	Asp	Gly	Pro	Ile	Ser	Leu	Ile	Arg	Pro	Lys	Ser	Arg	Pro	Gln
305					310					315					320
Glu	Arg	Glu	Ala	Ser	Pro	Ser	Asn	Ser	Cys	Leu	Asp	Ser	Thr	Asp	Ser
325					330					335					
Glu	Ser	Ser	His	Asp	Asp	His	Gln	Ser	Tyr	Gln	Gly	His	Pro	Ala	Leu
340					345					350					
Asn	Pro	Lys	Arg	Lys	Gln	Ser	Pro	Ala	Tyr	Met	Lys	Glu	Asp	Val	Lys
355					360					365					
Ala	Leu	Asp	Thr	Thr	Lys	Ala	Pro	Lys	Gly	Ser	Leu	Lys	Asp	Ile	Tyr
370					375					380					
Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Glu	Gly	Glu	Gln	Ile	Arg	Ala	Phe	Lys	Cys	Glu

385

390

395

400

His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile His Met

405

410

415

Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr

420

425

430

Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu

435

440

445

His Thr Phe His

450

<210> 4

<211> 239

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu

1

5

10

15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser

20

25

30

Thr Pro Asn Gly Gln His Ala Ser Pro Ser His Met Thr Ser Thr Asn

35

40

45

Ser Val Lys Leu Glu Met Gln Ser Asp Glu Glu Cys Asp Arg Lys Pro

50

55

60

Leu Ser Arg Glu Asp Glu Ile Arg Gly His Asp Glu Gly Ser Ser Leu

65

70

75

80

Glu Glu Pro Leu Ile Glu Ser Ser Glu Val Ala Asp Asn Arg Lys Val

85

90

95

Gln Glu Leu Gln Gly Glu Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu
100 105 110

Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met
115 120 125

Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln
130 135 140

Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys
145 150 155 160

Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Ser Tyr Ala
165 170 175

Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val
180 185 190

Gly Lys Pro His Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Arg
195 200 205

Ser Ser Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Asn
210 215 220

Val Ser Met Glu Ala Ala Gly Gln Val Met Ser His His Asp Ser
225 230 235

<210> 5
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Met Glu Thr Glu Ala Ile Asp Gly Tyr Ile Thr Cys Asp Asn Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Glu Arg Glu His Ser Asn Met Ala Ile Asp Leu Thr Ser Ser
20 25 30

Thr	Pro	Asn	Gly	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ser	His	Met	Thr	Ser	Thr	Asn
35			40			45									
Ser	Val	Lys	Leu	Glu	Met	Gln	Ser	Asp	Glu	Glu	Cys	Asp	Arg	Lys	Pro
50			55			60									
Leu	Ser	Arg	Glu	Asp	Glu	Ile	Arg	Gly	His	Asp	Glu	Gly	Ser	Ser	Leu
65			70			75			80						
Glu	Glu	Pro	Leu	Ile	Glu	Ser	Ser	Glu	Val	Ala	Asp	Asn	Arg	Lys	Val
85			90			95									
Gln	Glu	Leu	Gln	Gly	Glu	Gly	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Gly	Glu	Arg
100			105			110									
Pro	Phe	His	Cys	Asn	Gln	Cys	Gly	Ala	Ser	Phe	Thr	Gln	Lys	Gly	Asn
115			120			125									
Leu	Leu	Arg	His	Ile	Lys	Leu	His	Ser	Gly	Glu	Lys	Pro	Phe	Lys	Cys
130			135			140									
Pro	Phe	Cys	Ser	Tyr	Ala	Cys	Arg	Arg	Arg	Asp	Ala	Leu	Thr	Gly	His
145			150			155			160						
Leu	Arg	Thr	His	Ser	Val	Pro	Pro	Met	Glu	Asp	Cys	Lys	Glu	Gln	Glu
165			170			175									
Pro	Ile	Met	Asp	Asn	Asn	Ile	Ser	Leu	Val	Pro	Phe	Glu	Arg	Pro	Ala
180			185			190									
Val	Ile	Glu	Lys	Leu	Thr	Gly	Asn	Met	Gly	Lys	Arg	Lys	Ser	Ser	Thr
195			200			205									
Pro	Gln	Lys	Phe	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Met	Arg	Phe	Ser	Tyr	Pro	Asp
210			215			220									
Ile	His	Phe	Asp	Met	Asn	Leu	Thr	Tyr	Glu	Lys	Glu	Ala	Glu	Leu	Met

225	230	235	240
Gln Ser His Met Met Asp Gln Ala Ile Asn Asn Ala Ile Thr Tyr Leu	245	250	255
Gly Ala Glu Ala Leu His Pro Leu Met Gln His Pro Pro Ser Thr Ile	260	265	270
Ala Glu Val Ala Pro Val Ile Ser Ser Ala Tyr Ser Gln Val Tyr His	275	280	285
Pro Asn Arg Ile Glu Arg Pro Ile Ser Arg Glu Thr Ala Asp Ser His	290	295	300
Glu Asn Asn Met Asp Gly Pro Ile Ser Leu Ile Arg Pro Lys Ser Arg	305	310	315
Pro Gln Glu Arg Glu Ala Ser Pro Ser Asn Ser Cys Leu Asp Ser Thr	325	330	335
Asp Ser Glu Ser Ser His Asp Asp His Gln Ser Tyr Gln Gly His Pro	340	345	350
Ala Leu Asn Pro Lys Arg Lys Gln Ser Pro Ala Tyr Met Lys Glu Asp	355	360	365
Val Lys Ala Leu Asp Thr Thr Lys Ala Pro Lys Gly Ser Leu Lys Asp	370	375	380
Ile Tyr Lys Val Phe Asn Gly Glu Gly Glu Gln Ile Arg Ala Phe Lys	385	390	395
Cys Glu His Cys Arg Val Leu Phe Leu Asp His Val Met Tyr Thr Ile	405	410	415
His Met Gly Cys His Gly Tyr Arg Asp Pro Leu Glu Cys Asn Ile Cys	420	425	430

Gly Tyr Arg Ser Gln Asp Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg
435 440 445

Gly Glu His Thr Phe His
450

<210> 6
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu
1 5 10 15

Leu Arg His Ile Lys Leu His
20

<210> 7
<211> 585
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Met His Thr Pro Pro Ala Leu Pro Arg Arg Phe Gln Gly Gly Gly Arg
1 5 10 15

Val Arg Thr Pro Gly Ser His Arg Gln Gly Lys Asp Asn Leu Glu Arg
20 25 30

Asp Pro Ser Gly Gly Cys Val Pro Asp Phe Leu Pro Gln Ala Gln Asp
35 40 45

Ser Asn His Phe Ile Met Glu Ser Leu Phe Cys Glu Ser Ser Gly Asp
50 55 60

Ser Ser Leu Glu Lys Glu Phe Leu Gly Ala Pro Val Gly Pro Ser Val
65 70 75 80

Ser Thr Pro Asn Ser Gln His Ser Ser Pro Ser Arg Ser Leu Ser Ala
85 90 95

Asn Ser Ile Lys Val Glu Met Tyr Ser Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu
100 105 110

Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu Lys Asp Asp Ser Val Ile Val
115 120 125

Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro
130 135 140

Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys
145 150 155 160

Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile Gly Pro Asn Val Leu Met Val
165 170 175

His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg Pro Phe His Cys Asn Gln Cys
180 185 190

Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn Leu Leu Arg His Ile Lys Leu
195 200 205

His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys
210 215 220

Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His Leu Arg Thr His Ser Val Ser
225 230 235 240

Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser
245 250 255

Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu His Lys Glu Arg Cys His Asn
260 265 270

Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro

275

280

285

Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met Val Pro Asp Ser Met Leu His

290295300

Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu

305310315320

Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln

325330335

Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly

340345350

Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala His His Ser Leu Glu Pro Gly

355360365

Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly Ala Glu His Leu Arg Pro Leu

370375380

Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser

385390395400

Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro

405410415

Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly

420425430

Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser

435440445

Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr Asp Thr Glu Ser Asn His Glu

450455460

Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln

465470475480

Pro	Pro	Pro	Thr	Ile	Val	Val	Gly	Arg	His	Ser	Pro	Ala	Tyr	Ala	Lys	
				485					490						495	
Glu	Asp	Pro	Lys	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Leu	Arg	Gly	Thr	Pro	Gly	Pro	
			500					505						510		
Ser	Lys	Glu	Val	Leu	Arg	Val	Val	Gly	Glu	Ser	Gly	Glu	Pro	Val	Lys	
		515						520					525			
Ala	Phe	Lys	Cys	Glu	His	Cys	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu	Asp	His	Val	Met	
	530					535						540				
Phe	Thr	Ile	His	Met	Gly	Cys	His	Gly	Phe	Arg	Asp	Pro	Phe	Glu	Cys	
545					550					555					560	
Asn	Ile	Cys	Gly	Tyr	His	Ser	Gln	Asp	Arg	Tyr	Glu	Phe	Ser	Ser	His	
				565					570					575		
Ile	Val	Arg	Gly	Glu	His	Lys	Val	Gly								
			580					585								
<210>	8															
<211>	544															
<212>	PRT															
<213>	智人															
<400>	8															
Met	Asp	Ser	Arg	Tyr	Leu	Gln	Leu	Gln	Leu	Tyr	Leu	Pro	Ser	Cys	Ser	
1				5					10					15		
Leu	Leu	Gln	Gly	Ser	Gly	Asp	Ser	Ser	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe	Leu	Gly	
			20					25					30			
Ala	Pro	Val	Gly	Pro	Ser	Val	Ser	Thr	Pro	Asn	Ser	Gln	His	Ser	Ser	
		35					40					45				
Pro	Ser	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asn	Ser	Ile	Lys	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	
	50					55					60					

Asp Glu Glu Ser Ser Arg Leu Leu Gly Pro Asp Glu Arg Leu Leu Glu
65 70 75 80

Lys Asp Asp Ser Val Ile Val Glu Asp Ser Leu Ser Glu Pro Leu Gly
85 90 95

Tyr Cys Asp Gly Ser Gly Pro Glu Pro His Ser Pro Gly Gly Ile Arg
100 105 110

Leu Pro Asn Gly Lys Leu Lys Cys Asp Val Cys Gly Met Val Cys Ile
115 120 125

Gly Pro Asn Val Leu Met Val His Lys Arg Ser His Thr Gly Glu Arg
130 135 140

Pro Phe His Cys Asn Gln Cys Gly Ala Ser Phe Thr Gln Lys Gly Asn
145 150 155 160

Leu Leu Arg His Ile Lys Leu His Ser Gly Glu Lys Pro Phe Lys Cys
165 170 175

Pro Phe Cys Asn Tyr Ala Cys Arg Arg Arg Asp Ala Leu Thr Gly His
180 185 190

Leu Arg Thr His Ser Val Ser Ser Pro Thr Val Gly Lys Pro Tyr Lys
195 200 205

Cys Asn Tyr Cys Gly Arg Ser Tyr Lys Gln Gln Ser Thr Leu Glu Glu
210 215 220

His Lys Glu Arg Cys His Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Ser Thr Glu Ala
225 230 235 240

Gln Ala Leu Ala Gly Gln Pro Gly Asp Glu Ile Arg Asp Leu Glu Met
245 250 255

Val Pro Asp Ser Met Leu His Ser Ser Ser Glu Arg Pro Thr Phe Ile
260 265 270

Asp Arg Leu Ala Asn Ser Leu Thr Lys Arg Lys Arg Ser Thr Pro Gln
275 280 285

Lys Phe Val Gly Glu Lys Gln Met Arg Phe Ser Leu Ser Asp Leu Pro
290 295 300

Tyr Asp Val Asn Ser Gly Gly Tyr Glu Lys Asp Val Glu Leu Val Ala
305 310 315 320

His His Ser Leu Glu Pro Gly Phe Gly Ser Ser Leu Ala Phe Val Gly
325 330 335

Ala Glu His Leu Arg Pro Leu Arg Leu Pro Pro Thr Asn Cys Ile Ser
340 345 350

Glu Leu Thr Pro Val Ile Ser Ser Val Tyr Thr Gln Met Gln Pro Leu
355 360 365

Pro Gly Arg Leu Glu Leu Pro Gly Ser Arg Glu Ala Gly Glu Gly Pro
370 375 380

Glu Asp Leu Ala Asp Gly Gly Pro Leu Leu Tyr Arg Pro Arg Gly Pro
385 390 395 400

Leu Thr Asp Pro Gly Ala Ser Pro Ser Asn Gly Cys Gln Asp Ser Thr
405 410 415

Asp Thr Glu Ser Asn His Glu Asp Arg Val Ala Gly Val Val Ser Leu
420 425 430

Pro Gln Gly Pro Pro Pro Gln Pro Pro Pro Thr Ile Val Val Gly Arg
435 440 445

His Ser Pro Ala Tyr Ala Lys Glu Asp Pro Lys Pro Gln Glu Gly Leu
450 455 460

Leu Arg Gly Thr Pro Gly Pro Ser Lys Glu Val Leu Arg Val Val Gly
465 470 475 480

Glu Ser Gly Glu Pro Val Lys Ala Phe Lys Cys Glu His Cys Arg Ile
485 490 495

Leu Phe Leu Asp His Val Met Phe Thr Ile His Met Gly Cys His Gly
500 505 510

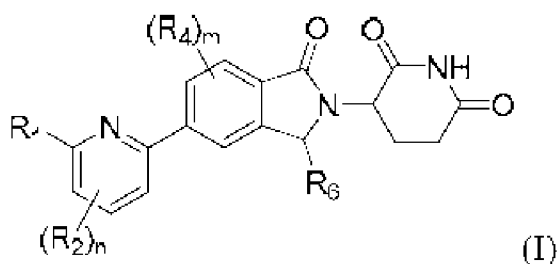
Phe Arg Asp Pro Phe Glu Cys Asn Ile Cys Gly Tyr His Ser Gln Asp
515 520 525

Arg Tyr Glu Phe Ser Ser His Ile Val Arg Gly Glu His Lys Val Gly
530 535 540

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，



其中：

R_1 為 $-NH_2$ 或 $-NH(CH_3)$ ；

各 R_2 獨立地為 F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或環丙基；

各 R_4 獨立地為 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ；

R_6 為氫、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 氟烷基；

m 為 0、1、2 或 3；且

n 為 0、1、2 或 3；

附帶條件為當 R_6 為氫時， m 為 1、2 或 3。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中 R_1 為 $-NH_2$ 。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中 R_1 為 $-NH(CH_3)$ 。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中各 R_2 獨立地為F、-CN、-CH₃或-CF₃。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中 R_6 為C₁₋₂烷基、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃或-CH₂CF₃。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中 R_6 為-CH₃。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中：

R_6 為C₁₋₂烷基、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃或-CH₂CF₃；且

m為0。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中：

R_6 為-CH₃；且

m為0。

【請求項9】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中各 R_4 獨立地為F、-CH₃、-CHF₂或-CF₃。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中：

各 R_4 為F、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

R_6 為氫；且

m 為1或2。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中：

各 R_4 為F或 $-CH_3$ ；

R_6 為氫；且

m 為1或2。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中：

R_4 為F或 $-CH_3$ ；

R_6 為氫；且

m 為1。

【請求項13】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物為：

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶(dioxopiperidin)-3-基)-4-甲基-1-側氧基異吡啶-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(1)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-6-甲基-1-側氧基異吡啶-5-基)-4-

甲基菸鹼甲腈(2)；

2-胺基-6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(3)；

3-(5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(4)；

3-(5-(6-胺基-4-(三氟乙基)吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5)；

3-(4-氟-5-(4-甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(6)；

3-(5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(7)；

3-((S)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(8)；

3-((R)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(9)；

2-胺基-6-((3S)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(10)；

2-胺基-6-((3R)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(11)；

3-((S)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(12)；

3-((R)-5-(4,5-二甲基-6-(甲胺基)吡啶-2-基)-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(13)；

6-((3S)-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(14)；

6-((3R)-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-3-甲基-1-側氧基異吡啶-5-基)-4-甲基-2-(甲胺基)菸鹼甲腈(15)；

3-((S)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(16)；

3-((R)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(17)；

3-(5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(18)；

3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(19)；

3-(5-(6-胺基-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(20)；

3-(5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(21-22)；

2-胺基-6-((3R)-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-5-基)-4-甲基菸鹼甲腈(23)；

3-((R)-5-(6-胺基-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(24)；

3-((R)-5-(6-胺基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-2-基)嘧啶-2,6-二酮(25)；

3-((R)-5-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吡啶-

2-基)哌啶-2,6-二酮(26)；

3-((*R*)-5-(6-胺基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(27)；

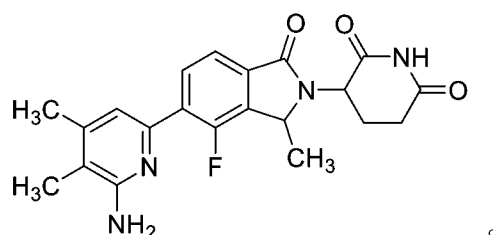
(*R*)-3-((*R*)-5-(6-胺基-4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(28)；

3-((*R*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(29)；或

3-((*S*)-5-(6-胺基-5-氟-4-甲基吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(30)。

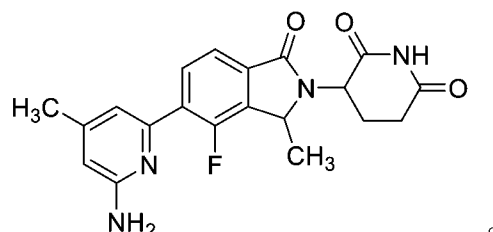
【請求項14】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



【請求項15】

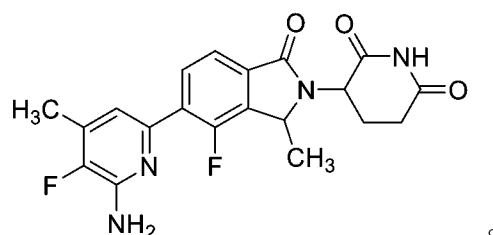
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



【請求項16】

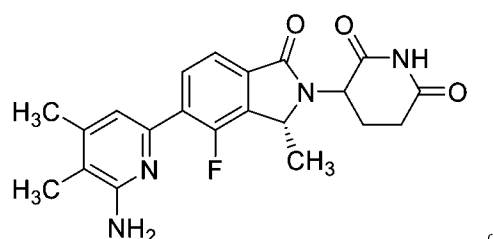
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構

體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



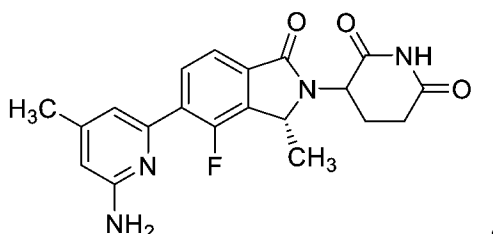
【請求項17】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



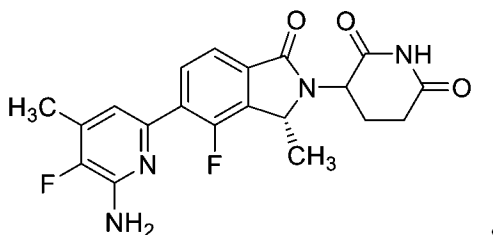
【請求項18】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



【請求項19】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物，其中該化合物具有如下結構：



【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物；及醫藥上可接受之載劑。

【請求項21】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物或如請求項20之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於治療癌症之藥劑。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該癌症選自結腸癌、胃癌、胰癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、腎癌、頭頸癌、淋巴瘤、白血病及黑色素瘤。

【請求項23】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物或如請求項20之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於降低Helios蛋白含量、Helios活性程度或Helios表現程度之藥劑。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中Helios蛋白為由SEQ ID NO: 1、2、3、4或5編碼之胺基酸序列。

【請求項25】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體或水合物或如請求項20之醫藥組合物之用途，其係用於製備用於降低Eos蛋白含量、Eos活性程度或Eos表現程度之藥劑。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中Eos蛋白為由SEQ ID NO: 7或8編碼之胺基酸序列。