201927787

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201927787 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：107135636 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
*A61K31/5377 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
*A61K31/541 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/10/10 美國 62/570,381

(71)申請人：美商錫羅斯製藥公司 (美國) SYROS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：張毅 ZHANG, YI (CN)；奧斯珍 凱薩琳 AUSTGEN, KATHRYN (US)；蕭奇 克勞迪歐 艾蒙度 CHUAQUI, CLAUDIO EDMUNDO (US)；馬羅基克 哥倫 MALOJCIC, GORAN (HR)；辛可 威廉 SINKO, WILLIAM (US)；關 慧平 GUAN, HUIPING AMY (US)；薩瓦 翠西 羅蒂 SAVOIE, TRACEY LODIE (US)；希柏萊特 史蒂芬妮 CIBLAT, STEPHANE (CA)；詹姆士 克林 JAMES, CLINT (CA)；夏林 亞曼丁 XOLIN, AMANDINE (FR)；柏納德 希梵 BERNARD, SYLVAIN (CA)；多西 馬來 DOSHI, MALAY (CA)；瑪利諾 傑森 J MARINEAU, JASON J. (US)；摩比斯 大衛 MOEBIUS, DAVID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：3 共 292 頁

(54)名稱

吡咯並三嗪化合物及抑制ＴＡＭ激酶之方法

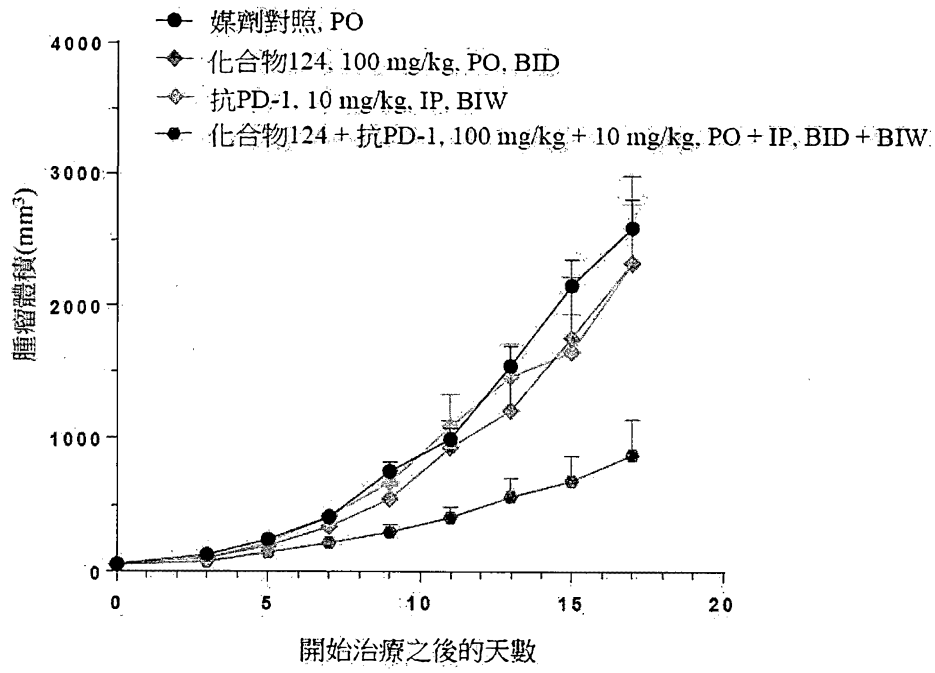
PYRROLOTRIAZINE COMPOUNDS AND METHODS OF INHIBITING TAM KINASES

(57)摘要

本文描述化合物、製備此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組成物及藥物、以及使用此類化合物治療癌症之方法。

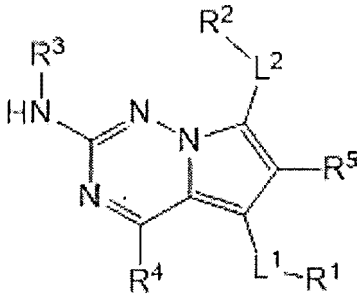
Described herein are compounds, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions, and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat cancer.

指定代表圖：


媒劑對照, PO
化合物124, 100 mg/kg, PO, BID
抗PD-1, 10 mg/kg, IP, BIW
化合物124 + 抗PD-1, 100 mg/kg + 10 mg/kg, PO + IP, BID + BIW
腫瘤體積(mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
開始治療之後的天數

【圖 3】

特徵化學式：


R2
L2
R3
HN
N
N
R5
N
R4
L1
R1

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】吡咯並三嗪化合物及抑制 TAM 激酶之方法

【英文發明名稱】PYRROLOTRIAZINE COMPOUNDS AND METHODS OF INHIBITING TAM KINASES

【技術領域】

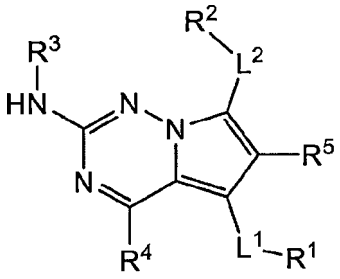
無

【先前技術】

【0001】 TAM 受體酪胺酸激酶(TYRO3、AXL、及 MERTK；「TAM 激酶」)構成受體酪胺酸激酶(RTK)家族，該等激酶在正常巨噬細胞生理中起若干重要作用，包括細胞介素分泌之調節及凋亡細胞之清除。TAM 激酶亦經提出為癌症療法中之新興靶標(參見例如 Akalu 等人, *Immunol. Rev.* **276(1)**:165-177, 2017)。

【發明內容】

【0002】 本揭露提供由結構式 I 表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$L^1$ 為鍵、-O-、$-S(O)_2-$、$-N(R^6)-$、$-N(R^6)-C(O)-*$、$-C(O)-N(R^6)-*$、$-N(R^6)-S(O)_2-*$、$-S(O)_2-N(R^6)-*$、$-O-C(O)-*$、$-C(O)-O-*$、$-O-C(O)-N(R^6)-*$、$-NR^6-C(O)-NR^6-*$、或$-(C_1-C_6$ 烷基$)-P(O)-*$，其中「*」為至 $R^1$ 之連接點；

$R^1$ 為氫、$-C_1-C_6$ 烷基、$-(C_0-C_6$ 伸烷基$)$-芳基、$-(C_0-C_6$ 伸烷基$)$-雜芳基、$-(C_0-C_6$ 伸烷基$)$-雜環基、或$-(C_0-C_6$ 伸烷基$)$-碳環基，其中 $R^1$ 之任何烷基或伸烷基部分視情況經至多 6 個(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個)經獨立選擇之單價

取代基取代，且 $R^1$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個(例如，1 個、2 個、3 個、或 4 個)獨立取代基取代；

$L^2$ 為鍵、-O-、$-S(O)_2-$、$-N(R^6)-$、$-N(R^6)-C(O)-$†、$C(O)-N(R^6)-$†、$-N(R^6)-S(O)_2-$†、$-S(O)_2-N(R^6)-$†、-O-C(O)-†、$-O-C(O)-N(R^6)-$†、$-N(R^6)-C(O)-NR^6-$†、或-($C_1$-$C_6$烷基)-P(O)-†，其中「†」為至 $R^2$ 之連接點；

$R^2$ 為氫、-$C_1$-$C_6$烷基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_6$伸烷基)-碳環基，其中 $R^2$ 之任何烷基或伸烷基部分視情況經至多 6 個(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個)經獨立選擇之單價取代基取代，且 $R^1$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個(例如，1 個、2 個、3 個、或 4 個)經獨立選擇之取代基取代；

$R^3$ 為氫、-$C_1$-$C_8$烷基、-$C_2$-$C_8$烯基、-$C_2$-$C_8$炔基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-碳環基、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_8$伸烷基)-雜芳基，其中 $R^3$ 之任何烷基、烯基、炔基、或伸烷基部分視情況經至多 6 個(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個)經獨立選擇之單價取代基取代，且 $R^3$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個(例如，1 個、2 個、3 個、或 4 個)經獨立選擇之取代基取代；

$R^4$ 為氫、鹵素、-CN、4 至 8 員雜環基、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$鹵烷基、-$C_3$-$C_8$環烷基、-O-($C_1$-$C_6$烷基)、-O-($C_1$-$C_6$鹵烷基)、或-O-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中該環烷基及雜環基視情況經至多 4 個經獨立選擇之取代基取代；

$R^5$ 為氫、鹵素、-CN、4 至 8 員雜環基、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-O-($C_1$-$C_6$烷基)、-O-($C_1$-$C_6$鹵烷基)、或-O-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中該環烷基及雜環基視情況經至多 4 個經獨立選擇之取代基取代；且

$R^6$ 為氫、-$C_1$-$C_6$烷基、芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基，其中 $R^6$ 視情況經至多 4 個經獨立選擇之取代基取代。

【0003】 在一些實施例中，本文所述之化合物及/或組成物可用於至少於感興趣的部位處(例如，於組織中、於細胞中、於次細胞位置中等等)抑制 TAM 激酶。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物可用於抑制細胞增殖。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物可用於抑制一或多種激酶(諸如 TAM 激酶家族之激酶)之活性。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物可用於抑制一或多種激酶(諸如，MERTK、AXL、及 TYRO3)之活性。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物具有對 TAM 激酶相對於對 FLT3 增加的特異性。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物可用於抑制 TAM 激酶但不抑制 FLT3(例如，實質上不抑制 FLT3)。

【0004】 在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物與細胞(諸如癌細胞)接觸及/或向細胞投與。在一些實施例中，癌細胞可為以下之細胞：乳癌、卵巢癌、神經膠質母細胞瘤、胰管腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)、血癌(例如，白血病或淋巴瘤)、胃癌、前列腺癌、垂體腺瘤、黑色素瘤、或橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，該化合物及/或組成物向對查核點抑制劑具有抗性的癌症投與。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物與查核點抑制劑共同投與。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物向與升高之髓樣浸潤相關聯之癌症投與。

【圖式簡單說明】

【0005】 圖 1 為示範性式 I 化合物之表。

【0006】 圖 2 為顯示圖 1 之化合物之 $^{1}H$ NMR 光譜峰值、質譜分析值、及用於製備各化合物之一般合成方案之表。

【0007】 圖 3 為說明在投與單獨化合物 124(如圖 1 所示)、單獨抗 PD-1 抗體、或以組合形式的該兩種試劑之後對腫瘤體積的影響的圖。

【實施方式】

## 相關申請案之交互參照

【0008】 本申請案主張 2017 年 10 月 10 日申請之美國臨時專利申請案第 62/570,381 號之申請日期之優先權，該案之全部內容特此以全文引用之方式併入本文。

【0009】 「TAM 受體」(以 TYRO3、AXL、及 MERTK 命名)為受體酪胺酸激酶(RTK)家族，其在正常巨噬細胞生理學中起重要作用，包括細胞介素分泌之調節及凋亡細胞之清除。TAM 激酶之特徵在於：在細胞外 N-端之兩個免疫球蛋白樣域(其介導配體結合)及兩個纖網蛋白 III 型域；單程跨膜域；及含有酪胺酸激酶域之細胞質尾部。TAM 激酶表現於許多系統中，包括神經系統、生殖系統、血管系統、及免疫系統(Rothlin 等人, *Annu. Rev. Immunol.* **33**:355-391, 2015)。在有利於存在於腫瘤微環境中之免疫抑制的巨噬細胞亞組(主要限於抗發炎 M2 巨噬細胞)中，免疫系統內之表現為異質的。藉由抑制腫瘤浸潤巨噬細胞上之 TAM 激酶，可以減少免疫抑制性環境，從而增加效應殺手免疫細胞功能並促進腫瘤衰退。

【0010】 目前 CD8+ T 細胞定向免疫療法及自然殺手(NK)細胞定向免疫療法已顯示出前景但僅在有限百分比的患者中。此限制之原因尚不清楚，但可能是免疫抑制性環境抑制功效。因為 M2 巨噬細胞相當有利於此環境，所以逆轉 M2 表現型可以增加對 CD8+ T 細胞定向免疫療法及 NK 細胞定向免疫療法的反應性。因此，我們預期本文所揭示之 TAM 激酶抑制劑可用於治療查核點抑制劑已顯示有限的功效且具體而言存在高髓樣浸潤的癌症。單獨或以與查核點抑制劑組合之形式使用本文所揭示之 TAM 激酶抑制劑治療癌症之方法在本發明之範疇內且在下文進一步討論，癌症包括胰管腺癌、卵巢癌、三陰性乳癌(TNBC)、神經膠質母細胞瘤、及結腸直腸癌。

【0011】 除上文所提及之表現概況之外，已報導多個人類癌症類型中之一或多種 TAM 激酶之過表現或異位表現，該等癌症類型包括腦癌(例如，神經膠質母細胞瘤)、乳癌(例如，TNBC)、結腸及結腸直腸癌、胃癌、白血病、肝癌、肺癌(例如，NSCLC)、淋巴瘤、卵巢癌、垂體腺瘤、前列腺癌、腎癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌(例如，黑色素瘤)、及甲狀腺惡性腫瘤(參見例如 Graham 等人, *Nature Reviews Cancer* **14(12)**:769-785, 2014 及 Linger 等人, *Adv. Cancer Res.* **100**:35, 2008)。MERTK 在至少一些癌細胞中之過表現導致增加的存活及對凋亡的抗性，從而導致腫瘤形成(Nguyen 等人, *J. Biol. Chem.* **289(37)**:25737-25749, 2014；及 Linger 等人, *Blood* **122(9)**:1599-1609, 2013)。升高的 TAM 激酶表現亦與癌症進展、對靶向療法之抗性、及轉移相關聯(參見例如，Debruyne 等人, *Oncogene* **35(28)**:3681-3691, 2016；Giles 等人, *Mol. Cancer Ther.* **12(11)**:2541-2558, 2013；及 Meyer 等人, *Sci. Signal.* **6(287)**, 2013)。至少一份報導已指出 NK 細胞中之 TAM 激酶傳訊促進轉移(Paolino 等人, *Nature* **407(7493)**:508-512, 2014)。儘管本發明之組成物及方法不限於藉由任何具體作用機制達成有益治療結果的那些，但是可能是，至少一些抗腫瘤活性係由 NK 細胞上 TAM 激酶傳訊之抑制引起。

【0012】 除非上下文另外明確指出，否則以下定義適用於本文所述之組成物及方法。一般熟習此項技術者應清楚，該等定義適用於此等術語之語法變體，其中一些於下文具體提及(例如，投與(administration 及 administering))。化學元素係根據元素週期表, CAS 版,Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版加以識別。此外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry,」 Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry,」第 5 版, Smith 及 March 編, John Wiley & Sons, New York, 2001。

【0013】 術語「約」當關於值使用時表示所說明之值之加或減 10%內(例如，所說明之值之加或減 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、或 10%內)

之任一值或值之範圍。例如，約 10 mg 之劑量意謂低達比 10 mg 小 10% (9 mg)之任一劑量、高達比 10 mg 多 10% (11 mg)之任一劑量、及其之間的任一劑量或劑量範圍(例如，9-11 mg、9.1-10.9 mg、9.2-10.8 mg、等等)。

【0014】 術語「投與(administration)」及其變體，諸如「投與(administering)」，通常指代本文所述之化合物或含有該化合物之組成物(例如，醫藥組成物)向受試者(例如，人類患者)或系統(例如，離體維持之基於細胞或組織的系統)之投與。一般熟悉此項技術者應意識到，在適當的情況下，多種途徑可用於向受試者或系統投與。例如，投與途徑可為口服投與(例如，藉由吞咽醫藥組成物)或腸胃外投與。更特定言之，投與途徑可為支氣管投與(例如，藉由支氣管滴入)、經口投與(例如，口服)、經皮投與(其可為或包含向真皮或皮內的局部應用、皮間投與、或透皮投與)、胃內或腸內投與(即，分別為向胃或腸直接投與)、髓內投與、肌肉內投與、鼻內投與、腹膜內投與、鞘內投與、靜脈內(或動脈內)投與、室內投與、藉由向特定器官應用或注射(例如，肝內)來投與、黏膜(例如，口腔黏膜、直腸黏膜、舌下黏膜、或陰道黏膜)投與、皮下投與、氣管投與(例如，藉由氣管內滴入)、或眼部投與(例如，局部投與、結膜下投與、或玻璃體內投與)。投與可涉及間歇性給藥(例如，時間上分開的複數個劑量)及/或週期性給藥(例如，由共同的一段時間分開的劑量(例如，每隔若干小時、每天、每週、每週兩次、等等)。在其他實施例中，投與可涉及連續給藥(例如，灌注)達選定的一段時間。

【0015】 術語「脂族」及「脂族基團」意謂經取代或未經取代且完全飽和或具有一或多個不飽和單元的分支、非分支(即，直鏈)、或環狀烴基。環狀脂族基團為單環或雙環烴基，其不為芳族且具有單一至作為其一部分的分子(即，化合物)之連接點。我們可將此類環狀基團稱為「環脂族」、「碳環」、「碳環基」、或「環烷基」。除非另外指定，否則脂族基團含有 1-10 個脂族碳原子(「$C_1$-$C_{10}$」)。本發明化合物中之脂族基團可含有例如 1-6 個脂族碳原子(「$C_1$-$C_6$」)、1-5 個脂

族碳原子(「$C_1$-$C_5$」)、1-4 個脂族碳原子(「$C_1$-$C_4$」)、1-3 個脂族碳原子(「$C_1$-$C_3$」)、或 1-2 個脂族碳原子(「$C_1$-$C_2$」)。在一些實施例中，環脂族烴基具有 3-6 個脂族碳原子(「$C_3$-$C_6$」)。因此，合適的脂族基團包括但不限於經取代或未經取代之烷基、烯基、及炔基、以及其混成物諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基、及(環烷基)烯基。

【0016】 術語「烷基」意謂含有 1 至 10 個碳原子之分支或非分支(即，直)鏈飽和單價烴基。合適的烷基包括甲基、乙基、正丙基及異丙基、正丁基、異丁基、及第三丁基、以及新戊基。術語「伸烷基」意謂分支或非分支(即，直鏈)二價烷基。示範性伸烷基包括-$CH_2$-、-$CH_2CH_2$-、-$CH(CH_3)$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、等等。在一些實施例中，「伸烷基鏈」為聚亞甲基，即-$(CH_2)_n$-，其中 n 為正整數，較佳為 1 至 6(例如，1、2、3、4、5、或 6、或 1-4、1-3、1-2、2-3、等等)。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個氫原子經取代基置換的二價烷基。

【0017】 除非另外指定，否則術語「烯基」意謂含有至少一個碳-碳雙鍵的 2 至 10 個碳原子(「$C_2$-$C_{10}$」)之單價分支或非分支(即，直)鏈。烯基之實例為乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、及其類似基團。術語「伸烯基」意謂二價烯基。經取代之伸烯基鏈為其中一或多個氫原子經取代基置換的含有至少一個雙鍵的二價烯基。

【0018】 術語「炔基」意謂含有至少一個碳-碳三鍵的 2 至 10 個碳原子(「$C_2$-$C_{10}$」)之單價分支或非分支(即，直)鏈。合適的炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、及其類似基團。

【0019】 術語「芳基」及「芳基環」描述具有總計 6 至 14 個環原子(其各自為碳)的單環、雙環、及三環環系統。此外，系統中至少一個環為芳族，且系統中各環含有 3 至 7 個環成員。在某些實施例中，此等術語係指可帶有一或多個取代基之包括但不限於苯基(Ph)、聯苯、萘基、及蒽基的芳環系統。在一些實施例中，

芳環與一或多個非芳環(例如，茚基、萘二甲醯亞胺基(naphthimidyl)、及四氫萘基)稠合。

【0020】 若第一事件或實體之一或多個特徵(例如，其存在、水準、及/或形式)與第二事件或實體之特徵有關，則兩個事件或實體彼此「相關聯」。例如，若第一實體(例如，多肽(例如，TAM 激酶或其組合)、基因表現概況、基因印記(即，具有獨特特徵的基因表現模式的細胞中單一或合併的基因群)、代謝物、或事件(例如，髓樣浸潤))之存在、水準、及/或形式與具體疾病(例如，本文所揭示之癌症)之發生率、嚴重程度、及/或易感性有關，則第一實體與該疾病相關聯。通常在相關群體中評估關聯。若二或更多個實體直接或間接地相互作用，使得其在給定情況下(例如，在生理條件下(例如，在細胞培養物內)維持之細胞內或在醫藥組成物內)為及/或保持彼此物理上靠近，則該二或更多個實體為彼此物理上「相關聯」。彼此物理上相關聯的實體可彼此共價連接或藉由例如氫鍵、凡得瓦力、疏水性相互作用、磁性、或其組合非共價締合。

【0021】 術語「結合(binding)」及其變體(諸如「bound」及「bind(s)」)通常指代二或更多個實體(例如，醫藥組成物內之化合物及試劑或化合物及其在細胞內的靶標)之共價或非共價締合。當兩個實體彼此物理上接觸(例如，透過化學鍵)時發生「直接」結合，而當至少一個實體物理上接觸一或多個中間實體，該一或多個中間實體使該至少一個實體與另一實體(例如，在複合物內)物理上靠近時發生間接結合。可在多種情境下(例如，在完全或部分單離中或在更複雜、天然存在、或模型系統中(例如，在組織、器官、或細胞中))評估結合。

【0022】 術語「生物活性」描述試劑(例如，本文所述之化合物)在生物系統或其模型中(例如，在人類、其他動物、或體外維持之系統中)產生可觀察到的生物效應或結果。此一試劑之「生物活性」可由該試劑與靶標(例如，TAM 激酶)之間的結合引起，且其可導致生物途徑或事件(例如，細胞活性(例如，免疫刺激)

或增殖)之調節(例如，誘導、增強、或抑制)。生物活性之存在及視情況其程度可使用偵測與生物活性相關聯之中間或下游產物或事件的已知及/或標準方法來評估。

【0023】 術語「生物樣品」係指獲自或來源於感興趣的生物來源(例如，組織或有機體(例如，動物或人類患者)或細胞培養物)的樣本。生物樣本可含有生物細胞、組織或流體、或其任何組合。例如，生物樣本可為或可包含：腹水；血液；血細胞；一或多種體液，其任一者可包括或不包括細胞；骨髓；腦脊髓液(CSF)；糞便；撓曲液(flexural fluid)；自由浮動核酸(free floating nucleic acid)；婦科液(gynecological fluid)；免疫浸潤物；淋巴；腹膜液；血漿；唾液；痰；手術獲得之樣品；自皮膚或黏膜(例如，鼻部、嘴巴、或陰道中)刮下或擦拭之組織；組織或細針生檢樣本；尿液；洗出液或灌洗液，諸如導管灌洗液或支氣管肺泡灌洗液；或其他體液、組織、分泌物、及/或排泄物。生物樣本可包括癌細胞或免疫細胞，諸如 NK 細胞及/或巨噬細胞，其存在於許多組織及器官中，包括脾及淋巴結。樣本內的細胞(例如，NK 細胞、巨噬細胞、及癌細胞)可獲自意欲進行治療的個體。以其所獲得的形式使用之樣本可稱為「一級」樣本，且經進一步操作(例如，藉由添加或移除樣本之一或多種組分)之樣本可稱為「二級」或「經加工」樣本。此類經加工樣本可含有或富含具體細胞型(例如，TAM 激酶表現細胞，諸如巨噬細胞或腫瘤細胞)、細胞組成部分(例如，膜部分)、或細胞物質(例如，一或多種細胞蛋白，包括 TAM 激酶、DNA、或 RNA(例如，mRNA)中之一或多者，其可經受擴增)。

【0024】 術語「癌症」係指其中細胞表現出異常生長表現型的疾病，該異常生長表現型之特徵在於喪失細胞增殖之控制至對患有該疾病之患者有害的程度。癌症可藉由其起源之組織類型(組織學類型)及/或藉由體內首先發展癌症的原發部位進行分類。基於組織學類型，癌症一般分為 6 大類：癌、肉瘤、骨髓

瘤、白血病、淋巴瘤、及混合類型。如本文所述進行治療之癌症可為此等類型中之任一者且可包含具有癌前期(例如，良性)、惡性、轉移前、轉移、及/或非轉移性的細胞。患有惡性腫瘤或惡性病變之患者患有癌症。本揭露特別識別出可與其教示尤其相關的某些癌症，且此等癌症中之一或多者之特徵可為實體腫瘤或血液腫瘤，血液腫瘤亦可稱為血癌(例如，本文所述之類型)。儘管並非所有癌症均表現為實體腫瘤，但是我們可互換地使用術語「癌細胞」及「腫瘤細胞」來指代任何惡性細胞。

【0025】 術語「載劑」係指與化合物或組成物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或其他媒劑。載劑可為無菌或可滅菌液體，諸如水(例如，注射用水)或天然或合成油(例如，基於石油的油或礦物油、動物油、或植物油(例如，花生油、豆油、芝麻油、或芥花籽油))。載劑亦可為固體、包括一或多種固體組分之液體(例如鹽，例如「生理鹽水」)、固體混合物、或液體混合物。

【0026】 術語「可比較的」係指二或更多個項(例如，試劑、實體、情形、條件組、等等)彼此不相同但足夠類似以允許兩者之間的比較，使得一般熟習此項技術者應理解，可基於觀察到之差異或類似性合理地得出結論。在一些實施例中，可比較的條件組、情況、個體、或群體之特徵在於複數個實質上相同的特徵及一個或少量不同的特徵。在上下文中，一般熟習此項技術者應理解，對於視為可比較的二或更多個項而言，在任何給定情況中需要什麼程度的相同性。例如，當兩項共同具有足夠數目及類型的實質上相同的特徵以保證得出合理的結論，即在該等項之情況下獲得之結果或觀察到之現象中之任何差異係由不同的特徵之變化引起或指示該變化時，該兩項為可比較的。在一些實施例中，可比較的項用作「對照」。例如，「對照受試者/群體」可為患有與正治療之個體/群體相同疾病的未治療個體/群體。

【0027】 術語「組合療法」係指其中受試者暴露於而或更多種治療方案(例如，二或更多種治療劑)以治療單一疾病(例如，癌症)的那些情況。該二或更多種方案可同時或依序(例如，藉由相同或不同投與途徑，投與第一方案之所有「劑量」，之後投與第二方案之任何一或多個劑量)投與。為清楚起見，組合療法不需要個別試劑於單一組成物中一起(或甚至必須同時)投與，但是在一些實施例中，二或更多種試劑(例如，本文所述之化合物)可於單一組成物中或甚至作為組合化合物(例如，於單一化學複合物或共價實體中締合)一起投與。

【0028】 術語「化合物」意謂化學化合物(例如，由本文所描繪之結構式表示之化合物、其亞屬、或其種類)。任何給定化合物均可為生物及/或治療活性(例如，當以治療有效量含於醫藥組成物中時)且可以多種形式中之任一種提供及/或利用(例如，用於生物檢定、向患者投與、併入藥物中、或另外如本文所述使用)：除非上下文另外明確指出，否則對「化合物」之提及涵蓋化合物本身、其立體異構形式(例如，光學及/或結構異構物)、互變異構物、或其同位素形式。任何所提及或描繪之結構之立體異構物可為鏡像異構物及非鏡像異構物(例如，順式/反式異構物及構形異構物)。此等異構物包括各不對稱中心之 R 及 S 組態、Z 及 E 雙鍵異構物、及 Z 及 E 構形異構物。含有本發明化合物之單一類型的立體化學異構物、以及鏡像異構、非鏡像異構、及幾何(或構形)混合物之組成物係在本發明之範疇內。當化合物含有同位素取代時，其可為例如以 $^{2}H$ 或 $^{3}H$ 取代 H；以 $^{11}C$、$^{13}C$、或 $^{14}C$ 取代 $^{12}C$；以 $^{13}N$ 或 $^{15}N$ 取代 $^{14}N$；以 $^{17}O$ 或 $^{18}O$ 取代 $^{16}O$；以 $^{36}Cl$ 取代 $^{35}C$；以 $^{18}F$ 取代 $^{19}F$；以 $^{131}I$ 取代 $^{127}I$；等等。此類化合物例如用作分析工具、生物檢定中之探針、及/或根據本發明使用之治療劑或預防劑。具體而言，已知以氘($^{2}H$)同位素取代氫可能減慢代謝、將代謝遷移至化合物上的其他位點、減慢消旋作用、及/或對可為治療有益的化合物之藥物動力學有其他作用。

【0029】 術語「劑型」、「調配物」、及「製劑」用於指代合適於向患者投與之含有化合物或其他生物及/或治療活性試劑之組成物。術語「單位劑型」係指經調配用於向受試者投與之化合物或其他生物及/或治療活性試劑(例如，治療或診斷試劑)之物理上離散的單位。通常，每個此類單元含有預定量的活性試劑，其可為針對單一劑量(即，當作為治療方案之一部分投與時預期與所要結果相關的量)或其部分所規定的量。一般熟習此項技術者應理解，向具體受試者投與之治療組成物或試劑之總量係由一或多名主治醫師確定且可涉及多個單位劑型之投與。

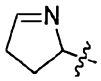
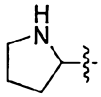
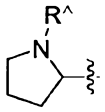
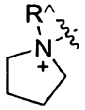
【0030】 術語「給藥方案」係指向受試者投與或為受試者規定之一或多個單位劑型，且通常包括多於一個由多個時間段分開的劑量(例如，如本文其他地方所述)。在給藥方案內投與之一或多個劑型可為相同的單位劑量或不同量。例如，給藥方案可包含以第一劑量的第一劑，接著以第二劑量的一或多個額外劑，該第二劑量與該第一劑量相同或不同。

【0031】 術語「鹵素」意謂F、Cl、Br、或I。

【0032】 術語「雜烷基」係指其中一或多個碳原子經選自氧(O)、硫(S)、或氮(N)之雜原子置換的烷基。

【0033】 單獨或作為例如長術語諸如「雜芳基」或「雜芳基環/雜芳基」之一部分使用之術語「雜芳-(heteroar-)」係指視情況經取代(即，經取代或未經取代)之單環、雙環、或三環化學基團，其具有：5至14個環原子(例如，5個、6個、或9個環原子)；6個、10個、或14個在環狀陣列中共用之π電子；及除碳原子之外，1至5個雜原子。雜芳基為雜環且為芳族，且可為但不限於噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、及喋啶基。在雜芳-中，雜芳基環亦可與一或多個芳基、環脂族、

或雜環基環稠合(例如，其可為吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、呔嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、及吡啶并并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮)。當雜芳基環與芳基環稠合時，術語「雜芳(heteroaro)」用於指代該雜芳基環。

【0034】 術語「雜原子」係指氧、硫、氮、磷、及矽，包括該等原子之任何氧化形式；及雜環之任何鹼性氮或可取代氮之四級化形式；例如 N(如 3,4-二氫-2*H*-吡咯基-  中)、NH (如吡咯啶基-  中)、NR^ (如 *N* 取代之 2-吡咯啶基-  中)、或$^{+}$NR^ (如 *N* 取代之 1-吡咯啶基-  )。如就在上文及本文其他地方所用，在鍵之兩端或末端出現之「 〰 」指示兩個原子之間的連接點。例如，在剛剛顯示之環結構中， 〰 指示環碳或環氮結合至在未描繪之結構，在該結構上該環為取代基。

【0035】 術語「雜環」、「雜環基」、及「雜環基團/雜環」可互換使用且係指飽和或部分不飽和且除碳原子之外具有一或多個(例如，1-4 個)如本文所定義之雜原子的穩定的 4 至 7 員單環、7-11 員雙環、或 10-16 員三環雜環化學結構。雜環可在任何雜原子或碳原子處連接於其側基以得到穩定結構且任一環原子均可視情況經取代(即，經取代或未經取代)。如上文所示且例如，在具有 0-3 個選自氧、硫、或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮部分可為 N(如在 3,4-二氫-2*H*-吡咯基-中)、NH (如在吡咯啶基-中)、NR^ (如在 *N* 取代之 2-吡咯啶基中)、或$^{+}$NR^ (如在 *N* 取代之 1-吡咯啶基中)。飽和或部分不飽和雜環之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫硫代苯基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、十氫喹啉基、噁唑啶、哌嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呼基、氧氮呼基、硫氮呼

基(thiazepinyl)、嗎啉基、及哌啶基、以及其中雜環基環與一或多個芳基、雜環基、或環脂族環(例如，吲哚啉基、3*H*-吲哚基、啶基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、及 1,2,3,4-四氫喹啉基)稠合的化學結構。當雜環與芳基環稠合時，我們使用術語「雜環(heterocyclo)」指代該雜環。「飽和雜環」係指具有一或多個雜原子之飽和環，其中該環為單環或與一或多個飽和環脂族環稠合。

【0036】 「改善」、「增加」、或「降低/減少」為用於表徵值相對於參考值變化的方式的術語。例如，相對於在治療期間或之後於患者、對照患者、平均地在患者群體中、或自其獲得之一或多個生物樣本中獲得之測量值，在治療之前獲自相同患者(或自其獲得之生物樣本)之測量值可增加或降低/減少。該值可在任一事件中經改善，這取決於是增加還是減少與陽性治療結果相關聯。

【0037】 術語「抑制劑」係指其存在(例如，在某一水準下或以某一形式)與另一試劑(即，經抑制之試劑或靶標)之表現或活性之減少或事件(例如，腫瘤進展或轉移)之發生減少有關的試劑，包括本文所述之化合物。在一些實施例中，抑制劑藉由直接或間接結合至靶標來表現出其對靶標的影響。在其他實施例中，抑制劑藉由結合及/或以其他方式改變靶標之調節劑來表現其影響，使得靶標之表現及/或活性降低。可電腦模擬、體外(例如，在細胞、組織、或以及培養物或系統中)、或體內(例如，在患者或動物模型中)評估抑制。

【0038】 本文所述之化合物可含有一或多個「視情況經取代之」部分。「經取代之」意謂指定部分之一或多個氫經合適的取代基置換。除非另外指示，否則「視情況經取代之」基團可在基團之各可取代位置具有合適的取代基，且當任何指定結構中之多於一個位置經多於一個選自指定群之取代基取代時，每個位置之取代基可相同或不同。因為視情況經取代之化合物內的指定部分可但不必經取代，所以此類部分當存在合適的取代基時描述為經取代且當不存在任何此類取代基時描述為「未經取代」。例如，「視情況經取代之苯基」涵蓋「經

取代之苯基」及「未經取代之苯基」；「視情況經取代之烷基」涵蓋「經取代之烷基」及「未經取代之烷基」；可取代之碳原子可為「經取代之碳原子」或「未經取代之碳原子」；等等。取代基之組合為使得形成穩定或化學可行化合物之組合。術語「穩定」係指化合物在經受使其產生、偵測、以及在某些實施例中其回收、純化、及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不實質上改變。

【0039】 視情況經取代之基團之可取代之碳原子上合適的單價取代基可獨立地為氘；鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，且可經 $R^\circ$ 取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經 $R^\circ$ 取代；$-CH=CHPh$，其可經 $R^\circ$ 取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經 $R^\circ$ 取代；$-NO_2$；$-CN$；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}-C(O)-N(R^\circ)-S(O)_2-R^\circ$；$-C(NCN)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；SC(S)SR°；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)NR^\circ_2$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-P(O)(OR^\circ)_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$-OP(O)(OR^\circ)R^\circ$；$-SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$ 直或分支伸烷基)O-$N(R^\circ)_2$；或-($C_{1-4}$ 直或分支伸烷基)C(O)O-$N(R^\circ)_2$，其中各 $R^\circ$ 可如下文所定義經取代且獨立地為氫；$C_{1-6}$ 脂族；$-CH_2Ph$；$-O(CH_2)_{0-1}Ph$；$-CH_2$-(5-6 員雜芳基環)；或具有 0-4 個獨立地選自 N、O、或 S 之雜原子的 3-6 員飽和、部分

不飽和、或芳基環；或儘管有上文定義，但兩個獨立出現之 R°連同其一或多個插入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧、或硫之雜原子的 3-12 員飽和、部分不飽和、或芳基單環或雙環，其可如下文所定義進行取代。

【0040】 R°(或藉由將兩個獨立出現之 R°連同其插入原子一起所形成之環)上之合適的單價取代基可獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(鹵基 $R^{\bullet}$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(鹵基 $R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、-($C_{1-4}$ 直或分支伸烷基)$C(O)OR^{\bullet}$、或$-SSR^{\bullet}$，其中各 $R^{\bullet}$未經取代或當前置有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自 $C_{1-4}$脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、或具有 0-4 個經獨立選擇之雜原子(例如，N、O、或 S)之 5-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。R°之飽和碳原子上之合適的二價取代基包括=O 及=S。

【0041】 視情況經取代之部分之飽和碳原子上之合適的二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$、及$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中各獨立出現之 $R^*$選自氫、$C_{1-6}$脂族(其可如下文所定義進行取代)、或具有 0-4 個經獨立選擇之雜原子(例如，N、O、或 S)之未經取代之 5-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。結合至視情況經取代之部分之鄰位可取代碳的合適的二價取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中各獨立出現之 $R^*$選自氫、$C_{1-6}$脂族(其可如下文所定義進行取代)、或具有 0-4 個經獨立選擇之雜原子(例如，N、O、或 S)之未經取代之 5-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。

【0042】 $R^*$之脂族基團上之合適的取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基 $R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基 $R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$、或$-NO_2$，其中各 $R^{\bullet}$未經取代或當前置有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為

$C_{1-4}$脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、或具有 0-4 個經獨立選擇之雜原子(例如，N、O、或 S)之 5-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。

【0043】 「視情況經取代之」基團之可取代氮上之合適的取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$、或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各 $R^{\dagger}$獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族(其可如下文所定義進行取代)、未經取代之-OPh、或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧、或硫之雜原子之未經取代的 3-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環，或儘管有上文定義，但兩個獨立出現之 $R^{\dagger}$連同其一或多個插入原子一起形成具有 0-4 個獨立地選自氮、氧、或硫之雜原子之未經取代之 3-12 員飽和、部分不飽、和或芳基單環或雙環。

【0044】 $R^{\dagger}$之脂族基團上之合適的取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基 $R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基 $R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$、或$-NO_2$，其中各 $R^{\bullet}$未經取代或當前置有「鹵基」時僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為$C_{1-4}$脂族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、或具有 0-4 個獨立地選自 N、O、或 S 之雜原子之 5-6 員飽和、部分不飽和、或芳基環。$R^{\dagger}$之飽和碳原子上之合適的二價取代基包括=O 及=S。

【0045】 「部分不飽和」係指除芳基或雜芳基之外包括至少一個雙鍵或三鍵且可包括多個不飽和位點的環部分。

【0046】 「醫藥組成物」為其中活性試劑(例如，活性醫藥成分(例如，化合物))連同一或多種醫藥學上可接受之載劑一起經調配的組成物。活性試劑可以適於在治療方案中投與的單位劑量存在，該治療方案當向相關群體投與時顯示達成預定治療效果的統計學顯著的概率。醫藥組成物可經特別調配以便以固體或液體形式投與，包括為口服或腸胃外投與所調配之形式。對於口服投與，醫藥組成物可例如調配成水性或非水性溶液或懸浮液或調配成錠劑或膠囊。對於透過

嘴部的全身吸收，組成物可經調配以供口腔投與、舌下投與、或調配成糊劑以供向舌部塗敷。對於腸胃外投與，組成物可例如調配成無菌溶液或懸浮液以供皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內、或硬膜外注射。包含活性試劑(例如，本文所述之化合物)之醫藥組成物亦可調配成持續釋放調配物或調配成霜劑、軟膏劑、控制釋放貼劑、或噴霧劑以供局部塗敷。霜劑、軟膏劑、泡沫劑、凝膠劑、及糊劑亦可塗敷至內襯於鼻部、嘴部、陰道、及直腸的黏膜。本文所述之任一化合物及含有此一化合物之任一醫藥組成物亦可稱為「藥物」。

【0047】　術語「患者」及「受試者」係指本文所述之化合物例如出於實驗、診斷、預防、及/或治療目的而根據本發明所投與的任何有機體。典型的受試者包括動物(例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類、及人類；昆蟲；蠕蟲；等等)。在一些實施例中，受試者罹患本文所述之疾病(例如，癌症)。

【0048】　術語「醫藥學上可接受之」當應用於用於調配本文所揭示之組成物(例如，醫藥組成物)之載劑時，意謂與該組成物之其他成分相容且對患者無害(例如，其以所需及/或所投與之量(例如，以單位劑型)時無毒)的載劑。

【0049】　術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理的醫學判斷之範疇內，適用於與人類(例如，患者)及低等動物之組織接觸而無不可接受之毒性、刺激、過敏反應、及其類似反應，且可以與合理的效益/風險比率相稱之方式使用的鹽。需要醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知(參見例如 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19, 1977；其以引用方式併入本文)，且如所說明，本發明涵蓋本文所述之各化合物之醫藥學上可接受之鹽形式。

【0050】　「多肽」為胺基酸殘基之聚合物，不管長度、來源、或轉譯後修飾；其涵蓋但不限於全長天然存在之蛋白。當多肽經本文所述之組成物結合(例如，特異性結合)或以其他方式與該組成物相互作用時，我們可將該多肽稱為該組成物之「靶標」。

【0051】 術語「預防(prevent(s)/prevention)」及「預防(prophylaxis/prophylactic)」當結合疾病(例如，癌症)之出現使用時係指降低發展該疾病之風險及/或延緩其一或多個徵象或症狀之發作。當發作經延緩達預定義時間段時，可將預防視為完成。

【0052】 術語「參考」描述進行比較所相對的標準或對照。例如，在一些實施例中，將感興趣的試劑、動物、細胞、個體、群體、樣本(例如，生物樣本)、序列、或值與參考或對照試劑、動物、細胞、個體、群體、樣本、序列、或值相比較。在一些實施例中，與感興趣的測試或確定實質上同時對參考或對照進行測試及/或確定。在一些實施例中，參考或對照為歷史參考或對照，其視情況體現於有形媒介物中。通常，如一般熟習此項技術者應理解，在與評估的條件或情況可比較的條件或情況下對參考或對照進行確定或表徵，且一般熟習此項技術者應理解何時存在足夠的類似性以證明對具體可能的參考或對照的依賴及/或與具體可能的參考或對照的比較合理。

【0053】 關於治療之術語「反應」可指代受試者之病況中由治療引起或與治療相關的任何有益改變。此一改變可包括病況之穩定(例如，預防在不存在治療之情況下可能發生的惡化)、病況症狀之減輕、及/或病況治癒前景之改善、等等。反應可為細胞反應(例如，腫瘤之反應)且可使用此項技術中已知的多種標準進行測量，包括臨床標準及客觀標準。評估反應之技術包括但不限於檢定評估、臨床檢查、正電子發射斷層攝影術、X 射線、CT 掃描、MRI、超音波、內視鏡檢法、腹腔鏡術、評估獲自受試者之樣本中腫瘤標記物之存在或水準、細胞學、及/或組織學。至於測量腫瘤反應，用於評估對治療之反應的方法及指導討論於 Therasse 等人(*J. Natl. Cancer Inst.*, **92(3)**:205-216, 2000)。一般熟習此項技術者可以任何適當方式選擇準確的反應標準，限制條件為，當比較癌症及/或患者之群時，基於相同或可比較的用於確定反應速率的標準評估欲比較之群。

【0054】 如本文關於具有活性(例如，靶標之抑制)之試劑(例如，化合物)所用之術語「特異性」意謂該試劑區分潛在的靶標實體或狀態。例如，若在存在一或多種替代試劑之情況下，藥劑優先結合其預期靶標或以其他方式抑制該靶標之表現或活性，則該藥劑「特異性」結合至該靶標(或以其他方式特異性抑制其靶標)。儘管本發明不限於此，但是特異性及直接相互作用可取決於靶標(例如，表位、間隙、或結合位點)之具體結構特徵之識別。特異性不必為絕對的；特異性程度僅需要足以產生有效治療而無不可接受之副作用。可藉由相對於試劑對不同靶標或狀態的作用比較藥劑對預期靶標或狀態的作用來評估試劑之特異性。可確定對預期靶標及不同靶標的作用，或者可確定對預期靶標的作用並將其與早期開發的參考標準(例如，參考特異性結合劑或參考非特異性結合劑)相比較。在一些實施例中，試劑在其可偵測地(且較佳顯著地)結合其預期靶標的條件下不會可偵測地結合競爭性替代靶標及/或在其可偵測地(且較佳顯著地)抑制其預期靶標之表現或活性的條件下不會可偵測地抑制競爭性靶標之表現或活性。在一些實施例中，與競爭性替代靶標相比，本發明之化合物可關於其一或多個靶標表現出較高的結合速率(on-rate)、較低的解離速率(off-rate)、增加的親和力、減小的解離作用、及/或增加的穩定性，且此等參數中之任一者均可在本發明之方法中評估。

【0055】 術語「實質上」係指表現出感興趣的特徵或性質至總或接近總程度或水平的定性狀況。一般熟習此項技術者應理解，生物及化學現象很少(若有)達到完成及/或進行至完全或達成或避免絕對結果。因此，術語「實質上」在本文中用於包羅許多生物及化學現象中固有的潛在缺乏完全性。例如，即使產率遠低於 100%，也可以將化學反應表徵為實質上完全。某些特徵亦可描述為「實質上相同」，其意謂該等特徵大致相同及/或表現出大致相同的活性。例如，對

事件(例如，細胞增殖)產生大致相同作用的兩種幾乎相同的化合物可描述為實質上類似。關於化合物或組成物之純度，「實質上純的」定義如下。

【0056】 「易患」疾病(例如，癌症)的個體發展該疾病之風險大於平均風險。在一些實施例中，此一個體不顯示該疾病之任何症狀。在一些實施例中，此一個體未診斷有該疾病。在一些實施例中，此一個體已暴露於與該疾病之發展相關聯的條件(例如，暴露於致癌物)。在一些實施例中，發展疾病之風險為基於群體之風險。

【0057】 當具體疾病之一或多個目標徵象或目標症狀之量值(例如，強度、嚴重程度、等等)及/或頻率降低時，「徵象或症狀降低」。具體徵象或症狀之發作延緩為降低該徵象或症狀之頻率之一種形式。可藉由例如「治療活性」化合物達成降低徵象或症狀。

【0058】 「治療方案」係指當在相關群體中投與時與所要治療結果有關的給藥方案。

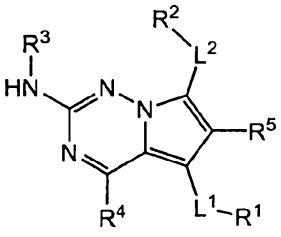
【0059】 「治療有效量」係指產生投與所要作用的量。在一些實施例中，該術語係指當根據治療給藥方案向罹患或易患一疾病之群體投與時，足以治療該疾病的量。一般熟習此項技術者應理解，術語「治療有效量」實際上不需要在具體個體中達成成功的治療。相反，治療有效量可為當向需要此類治療的患者投與時，在大量受試者中提供具體所要藥理學反應的量。在一些實施例中，對治療有效量的提及可為對在一或多種特定組織(例如，受疾病影響的組織)或流體(例如，血液、唾液、尿液、等等)中所測量之量的提及。

【0060】 術語「治療(treatment)」(同樣地，「治療(treat(s))」或「治療(treating)」)係指使用醫藥組成物或投與療法部分地或完全地緩解、減輕、解除、抑制、降低具體疾病(例如，癌症)之一或多個徵象或症狀之嚴重程度及/或降低其發生率。在一些實施例中，此類治療可為僅表現出該疾病之早期徵象或症狀的受試

者。可替代地或另外，此類治療可為表現出相關疾病之一或多個確定的徵象或症狀的受試者。在一些實施例中，治療可為已診斷為罹患相關疾病的受試者。術語「治療」區別於「預防」，其係關於例如延緩具體疾病之一或多個徵象或症狀之發作及/或關於向未表現出相關疾病之徵象的受試者及/或已知具有一或多種易感性因子(susceptibility factor)的受試者投與，該一或多種易感性因子與增加的相關疾病之發展風險在統計學上相關。

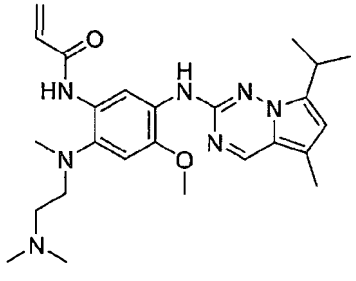
【0061】 如本文關於化合物或化合物中的部分所用之術語「不飽和」意謂該化合物或該化合物中的部分具有一或多個不飽和單元(例如，碳-碳雙鍵(即，-C=C-)或碳-碳三鍵(即，-C≡C))。

【0062】 如本文所述，本發明內之化合物可具有由式 I 表示之結構：



(I)，(更簡而言之，「式 I 化合物」)，其中 $L^1$、$R^1$、$L^2$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、及 $R^5$ 中之各者如本文所定義且單一地及組合地進一步描述於各類別及子類中。

【0063】 在一些實施例中，當 $L^2$ 為鍵且 $R^2$ 為芳基或雜芳基時，$R^3$ 不為視情況經取代之苯基，且該化合物不為：



。

【0064】 在一些實施例中，$L^1$ 為鍵、-O-、$-S(O)_2-$、$-N(R^6)-$、$-N(R^6)-C(O)-*$、$-C(O)-N(R^6)-*$、$-N(R^6)-S(O)_2-*$、$-S(O)_2-N(R^6)-*$、-O-C(O)-*、-C(O)-O-*、$-O-C(O)-N(R^6)-*$、$-NR^6-C(O)-NR^6-*$、或$-(C_1-C_6$烷基$)-P(O)-*$，其中「*」為至 $R^1$ 之連接點。在一些實施例中，$L^1$ 為鍵。

【0065】 在一些實施例中，$R^1$ 為氫、$C_1$-$C_6$烷基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_6$伸烷基)-碳環基，其中 $R^1$ 之任何烷基或伸烷基部分視情況經至多 6 個經獨立選擇之單價取代基取代，且 $R^1$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個獨立取代基取代。在一些實施例中，$R^1$ 為經 1 至 4 個獨立取代基取代之雜芳基(例如，-($C_0$伸烷基)-雜芳基)。

【0066】 在一些實施例中，$L^2$ 為鍵、-O-、-$S(O)_2$-、-$N(R^6)$-、-$N(R^6)$-C(O)-†、C(O)-$N(R^6)$-†、-$N(R^6)$-$S(O)_2$-†、-$S(O)_2$-$N(R^6)$-†、-O-C(O)-†、-O-C(O)-$N(R^6)$-†、-$N(R^6)$-C(O)-$NR^6$-†、或-($C_1$-$C_6$烷基)-P(O)-†，其中「†」為至 $R^2$ 之連接點。

【0067】 在一些實施例中，$R^2$ 為氫、$C_1$-$C_6$烷基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜芳基、-($C_0$-$C_6$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_6$伸烷基)-碳環基，其中 $R^2$ 之任何烷基或伸烷基部分視情況經至多 6 個(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個)經獨立選擇之單價取代基取代，且 $R^1$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個獨立取代基取代。在此等實施例之一些化合物中，$R^2$ 為芳基(例如，-($C_0$伸烷基)-芳基)、雜芳基(例如，-($C_0$伸烷基)-雜芳基)、-雜環基(例如，-($C_0$伸烷基)-雜環基)、或碳環基(例如，-($C_0$伸烷基)-碳環基)，其中任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基視情況經至多 4 個獨立取代基取代。

【0068】 在一些實施例中，$R^3$ 為氫、-$C_1$-$C_8$烷基、-$C_2$-$C_8$烯基、-$C_2$-$C_8$炔基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-碳環基、-($C_0$-$C_8$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_8$伸烷基)-雜芳基，其中 $R^3$ 之任何烷基、烯基、炔基、或伸烷基部分視情況經至多 6 個(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、或 6 個)經獨立選擇之單價取代基取代，且 $R^3$ 之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多 4 個獨立取代基取代。在一些化合物中，$R^3$ 為 $C_2$-$C_4$烷基、($C_2$-$C_4$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-碳環基、

-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜環基、或-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜芳基，其中$R^3$之任何烷基、烯基、炔基、或伸烷基部分視情況經至多6個經獨立選擇之單價取代基取代；且$R^3$之任何芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基部分視情況經至多4個獨立取代基取代。

【0069】 在一些實施例中，$R^4$為氫、鹵素、-CN、4至8員雜環基、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$鹵烷基、-$C_3$-$C_8$環烷基、-O-($C_1$-$C_6$烷基)、-O-($C_1$-$C_6$鹵烷基)、或-O-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中該環烷基及雜環基視情況經至多4個經獨立選擇之取代基取代。在一些實施例中，$R^4$為氫。

【0070】 在一些實施例中，$R^5$為氫、鹵素、-CN、4至8員雜環基、-$C_1$-$C_6$烷基、-$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_3$-$C_8$環烷基、-O-($C_1$-$C_6$烷基)-O-($C_1$-$C_6$鹵烷基)、或-O-($C_3$-$C_8$環烷基)，其中該環烷基及雜環基視情況經至多4個經獨立選擇之取代基取代。在一些實施例中，$R^5$為氫。

【0071】 在一些實施例中，$R^6$為氫、-$C_1$-$C_6$烷基、芳基、雜芳基、雜環基、或碳環基，其中$R^6$視情況經至多4個獨立取代基取代。在一些實施例中，$R^6$為氫或-$C_1$-$C_4$烷基。

【0072】 在一些實施例中，$L^1$為鍵、-NH-、-O-、或-C(O)-NH-*。在一些實施例中，$L^1$為鍵。

【0073】 在一些實施例中，$R^1$為碳環基、雜環基、雜芳基、芳基、或 $C_1$-$C_6$烷基；且在此等實施例之任何一或多者中，$R^1$可視情況經取代。

【0074】 在一些實施例中，$R^1$為甲基、環戊基、環己基、環己-3-烯-4-基、苯基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吡啶-3-基、吡咯啶-3-基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、或 1,2,3,6-四氫吡啶-4-基；且在此等實施例之任何一或多者中，$R^1$可視情況經取代。

【0075】 在一些實施例中，$R^1$為哌啶-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、1,2,3-三唑-4-基、咪唑-4-基、異吲哚啉-4-基、異吲哚啉-5-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、

嘧啶-5-基、噁唑-5-基、吲哚啉-5-基、吲哚啉-6-基、吲哚-6-基、噻嗪-5-基、吡咯啶-1-基、嗎啉-4-基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、噻吩-3-基、噻吩-2-基、3,6-二氫吡啶-4-基、苯并并[d]咪唑-5-基、苯并并[d]噁唑-5-基、苯并并[d]噁唑-6-基、異噁唑-4-基、或咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基；且在此等實施例之任何一或多者中，$R^1$視情況經取代。

【0076】　在一些實施例中，$R^1$為吡唑-4-基或吡啶-4-基，其中 $R^1$經以下取代：氟、-CN；視情況經 1 或多個選自氰基、羥基、及鹵基取代基取代之 $C_1$-$C_4$烷基；-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-COOH 、 -O-($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基) 、 -($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-S(O)$_2$-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-S(O)(=NH)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-C(O)NH$_2$、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-O-($C_1$-$C_4$烷基)、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-($C_1$-$C_4$烷基)、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-NH-S(O)$_2$-($C_1$-$C_4$烷基)、-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-S(O)$_2$-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-(環丙基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-(環丙基)-(氰基取代之 $C_1$-$C_3$烷基)、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-芳基、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜芳基、-O-雜芳基、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜環基、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-雜環基、-C(O)-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-雜環基、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-NH-雜環基、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-NH-雜環基、-(環丙基)-C(O)-(雜環基)、-O-雜環基，其中 $R^1$取代基之該芳基、雜環基、或雜芳基部分視情況經取代。在此等實施例之一些態樣中，$R^1$ 取代基之該芳基、雜環基、或雜芳基部分視情況經一或多個選自以下之取代基取代：-OH、-CN、=O、$C_1$-$C_4$烷基、鹵基取代之 $C_1$-$C_4$烷基、羥基取代之 $C_1$-$C_4$烷基、-S(O)$_2$-($C_1$-$C_4$烷基)、-S(O)$_2$-環丙基、環丙基、-S(O)$_2$-($C_1$-$C_4$鹵烷基)、-C(O)-O-($C_1$-$C_4$烷基)、-C(O)-N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、-C(O)-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-C(O)-($C_1$-$C_4$烷基)、氧咀基、-C(O)-氧咀基、-C(O)-O-氧咀基、-CH$_2$-氧咀基、四氫呋喃基、或嗎啉基。

【0077】 在一些實施例中，$R^1$為 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基，其中 $R^1$未經取代或經以下取代：$C_1$-$C_4$烷基、鹵基取代之 $C_1$-$C_4$烷基、-C(O)-O-($C_1$-$C_4$烷基)、-C(O)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、或-C(O)-雜芳基，且在此等實施例之任何一或多者中，$R^1$取代基之雜芳基部分視情況經取代。

【0078】 在一些實施例中，$R^1$為環己基，其中 $R^1$經-C(O)-雜環基或-COOH 取代；且雜環基取代基視情況經側氧基或 $C_1$-$C_4$烷基取代。

【0079】 在一些實施例中，$R^1$ 為甲基、4-(嗎啉-4-基-磺醯基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基、4-氟苯基、1-甲基哌啶-4-基、4-(嗎啉-4-基羰基)環己基、1-(嗎啉-4-基羰基)環己-3-烯-4-基、4-(哌啶-4-基羰基)哌嗪-1-基、4-(哌啶-4-基羰基)哌啶-1-基、4-二甲基胺基哌啶-1-基、4-二甲基胺基甲基哌啶-1-基、3-二甲基胺基哌啶-1-基、3-羥基哌啶-1-基、吡咯啶-3-基、環戊基、4-(二甲基胺基甲基羰基)哌嗪-1-基、4-(2-二甲基胺基乙基羰基)哌嗪-1-基、4-(氧呾-3-基甲基羰基)哌嗪-1-基、哌啶-4-基、4-羥基羰基哌啶-1-基、5-甲基磺醯基吡啶-3-基、4-羥基羰基環己-1-烯-1-基、4-羥基羰基環己基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基環己基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、4-(羥基羰基甲基)苯基、或 4-(2H-四唑-5-基)苯基。

【0080】 在一些實施例中，$R^1$為-CN、-$CH_2$CN、1-((1-氧呾-3-基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(1-三氟甲基環丙基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2,2-三氟乙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(3,3,3-三氟丙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(吖呾

-1-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(乙-2-基磺醯基)-3-(氰基甲基)吖啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(異丙基胺基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(吡咯啶-1-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(1,3-二甲基吡唑-5-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吖啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-氰基環丙基甲基)吡唑-4-基、1-(1H-吡唑-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-羥基-3-氯丙-2-基)吡唑-4-基、1-(1-羥基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲氧基羰基吖啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2(1H)-吡啶酮-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基胺基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基磺醯基吖啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-第三丁氧基羰基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-6,7-二氫噻唑并[4,5-c]吡啶-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吖啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4 基、1-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(嗎啉-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-二氟

甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-2-(嗎啉-4-基)丙-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-3-(嗎啉-4-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基-3-羥基丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-甲基丙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基吡啶-4-基)哌啶-3-基、1-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯啶-3-基、1-(2-甲基磺醯基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-嗎啉-4-基乙基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基哌嗪-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基嘧啶-2-基)哌啶-4-基、1-(4-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-側氧基吡咯啶-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(6-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(乙氧基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(羥基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基甲基)吡唑-4-基、1-(嗎啉-4-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(噠嗪-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡咯啶-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(第三丁氧基羰基)3,6-二氫吡啶-4-基、1-(第三丁氧基羰基)哌啶-3-基、1-(四氫呋喃-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基甲

基)吡唑-4-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、1-乙醯基哌啶-3-基、1-乙醯基吡咯啶-3-基、1-二氟甲基吡唑-4-基、1H-苯并并[d]咪唑-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基咪唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、1-甲基磺醯基哌啶-3-基、1-甲基磺醯基吡咯啶-3-基、1-氧呾-3-基吡唑-4-基、1-側氧基異吲哚啉-4-基、1-側氧基異吲哚啉-5-基、1-第三丁基吡唑-4-基、2-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(2-甲氧基乙-1-基氧基)吡啶-4-基、2-(3-甲氧基丙-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f]-1,2,4-三嗪-5-基、2-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(氧呾-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-羥基羰基嘧啶-5-基、2-異丙氧基吡啶-4-基、2-異丙基胺基吡啶-4-基、2-甲基-2-(嗎啉-4-基羰基)丁-3-炔-4-基、2-甲基胺基羰基-6-甲基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基嘧啶-5-基、2-甲基胺基吡啶-4-基、2-甲基噁唑-5-基、2-甲基吡啶-4-基、2-嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-側氧基吲哚啉-5-基、2-側氧基吲哚啉-6-基、2-側氧基吡咯啶-1-基、2-吡咯啶-1-基吡啶-4-基、3-(1-吡咯啶-1-基乙基)苯基、3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基甲基)苯基、3-(3-氟吡咯啶-1-基甲基)苯基、3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基、3-(嗎啉-4-基)苯基、3-(嗎啉-4-基甲基)苯基、3-(吡咯啶-1-基甲基)苯基、3-氟-4-氰基苯基、3-甲基異噁唑-4-基、3-甲基噻嗪-5-基、3-側氧基嗎啉-4-基、4-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)環丙基)苯基、4-(1-(1-甲基哌嗪-4-基)環戊基)苯基、4-(1-(羥基羰基)環丙基)苯基、4-(1-(嗎啉-4-基羰基)環丙基)苯基、4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)環己基、4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)苯基、4-(1-嗎啉-4-基環戊基)苯基、4-(1-

嗎啉-4-基乙基)苯基、4-(1-吡咯啶-1-基乙基)苯基、4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)環己基、4-(4-(4-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基甲基)苯基、4-(4,4-二氟哌啶-1-基羰基)環己基、4-(4-乙醯基哌嗪-1-基甲基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基、4-(嗎啉-4-基羰基)苯基、4-(嗎啉-4-基甲基)苯基、4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基、4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基、4-羥基羰基苯基、4-甲基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-3-基、5-(2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)噻吩-2-基、5-(2-(嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)噻吩-2-基、5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(嗎啉-4-基羰基)噻吩-3-基、5-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、5-(吡咯啶-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-2-基、5-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-3-基、5-胺基羰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-二甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-羥基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-3-基、6-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)吡啶-4-基、6-(1-甲基哌嗪-4-基)吡啶-3-基、6-(2-(2-羥基丙-2 基)嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基)吡啶-4-基、6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(2-側氧基-噁唑-3-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吖咀-1-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基、6-(3-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(3-側氧基嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(N-異丙基-N-乙基胺基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基)哌嗪-1-基)吡啶

-4-基、6-(4-甲氧基羰基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)吡啶-4-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、6-(4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-4-基、6-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)吡啶-4-基、6-(異丙基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(甲基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、6-(氧呾-3-基)吡啶-4-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-4-基、6-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-4-基、6-(S-甲基-S-亞胺基亞磺醯基)吡啶-3-基、6-(四氫哌喃-3-基胺基)吡啶-4-基、6-(四氫哌喃-4-基胺基)吡啶-4-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-4-基、6-甲基磺醯基吡啶-3-基、6-甲基磺醯基吡啶-4-基、7-側氧基-2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基、8-(1,1,1-三氟乙-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-(乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-(嗎啉-4-基-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-7-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-第三丁氧基羰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-第三丁氧基羰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、苯并并[d]噁唑-5-基、苯并并[d]噁唑-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、或哌啶-3-基。

【0081】 在一些實施例中，$R^1$ 為 1-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(1-三氟甲基環丙基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2,2-三氟乙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(3,3,3-三氟丙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基)-1-甲基乙-1-

基)吡唑-4-基、1-(1-(吖咀-1-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(異丙基胺基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(吡咯啶-1-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(1,3-二甲基吡唑-5-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吖咀-3-基)吡唑-4-基、1-(1-氰基環丙基甲基)吡唑-4-基、1-(1-乙基磺醯基-3-氰基甲基吖咀-3-基)吡唑-4-基、1-(1H-吡唑-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-羥基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲氧基羰基吖咀-3-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2(1H)-吡啶酮-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基胺基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基磺醯基吖咀-3-基)吡唑-4-基、1-(1-嗎啉-4-基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-第三丁氧基羰基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-6,7-二氫噻唑并[4,5-c]吡啶-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吖咀-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4 基、1-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-二氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-三氟甲基

-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-2-(嗎啉-4-基)丙-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-3-(嗎啉-4-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)吡唑-4-基、1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基磺醯基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-嗎啉-4-基乙基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-側氧基吡咯啶-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(6-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(乙氧基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(羥基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基胺基羰基甲基)-吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基甲基)吡唑-4-基、1-(嗎啉-4-基羰基)環己-3-烯-4-基、1-(嗎啉-4-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(噠嗪-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡咯啶-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(第三丁氧基羰基)3,6-二氫吡啶-4-基、1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1,2,3,6-四氫吡啶-4-基、1-二氟甲基吡唑-4-基、1H-苯并并[d]咪唑-6-基、1H-吲哚-6-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基吡唑-4-基、1-氧呾-3-基吡唑-4-基、1-第三丁基吡唑-4-基、2-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(2-甲氧基乙-1-基氧基)吡啶-4-基、2-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(氧呾-3-基氧基)吡啶-4-基、2-羥基羰基嘧啶-5-基、2-異丙氧基吡啶-4-基、2-異丙基胺基吡啶-4-基、

2-甲基胺基羰基-6-甲基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基嘧啶-5-基、2-甲基胺基吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-吡咯啶-1-基吡啶-4-基、3-(1-吡咯啶-1-基乙基)苯基、3-(3-氟吡咯啶-1-基甲基)苯基、3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基、3-(嗎啉-4-基)苯基、3,6-二氫-2H-哌喃-4-基、3-甲基異噁唑-4-基、4-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)環丙基)苯基、4-(1-嗎啉-4-基乙基)苯基、4-(1-吡咯啶-1-基乙基)苯基、4-(2H-四唑-5-基)苯基、4-(4,4-二氟哌啶-1-基羰基)環己基、4-(4-乙醯基哌嗪-1-基甲基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基、4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)苯基、4-(嗎啉-4-基羰基)環己基、4-(嗎啉-4-基甲基)苯基、4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基、4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基、4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基、4-羥基羰基環己-1-烯-1-基、5-(2-(嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)噻吩-2-基、5-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基、5-(嗎啉-4-基羰基)噻吩-3-基、5-二甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-羥基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、5-甲基磺醯基吡啶-3-基、6-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)吡啶-4-基、6-(2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基)吡啶-4-基、6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(2-側氧基-噁唑-3-基)吡啶-4-基、6-(3-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(3-側氧基嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(N-異丙基-N-乙基胺基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧呾-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧呾-3-基氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧呾-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲氧基羰基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基-4-羥基

哌啶-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)吡啶-4-基、6-(4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-4-基、6-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)吡啶-4-基、6-(甲基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基、6-(氧呾-3-基)吡啶-4-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基, 6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-4-基、6-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-4-基、6-(S-甲基-S-亞胺基亞磺醯基)吡啶-3-基、6-(四氫哌喃-3-基胺基)吡啶-4-基、6-(四氫哌喃-4-基胺基)吡啶-4-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲基磺醯基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-4-基、8-(1,1,1-三氟乙-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-(乙醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-(嗎啉-4-基-羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-烯-7-基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基、8-第三丁氧基羰基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、苯并并[d]噁唑-5-基、苯并并[d]噁唑-6-基、或咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基。

【0082】 在一些實施例中，$L^2$ 為鍵。

【0083】 在一些實施例中，$R^2$ 為視情況經取代之雜環基。在此等實施例中之一些中，$R^2$ 為視情況經取代之四氫哌喃基、哌啶基、六氫硫代哌喃基、或四氫吲唑基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為視情況經一或多個選自以下之取代基取代之雜環基：側氧基、羥基、氟、甲氧基、甲基、胺基、亞胺基、甲基胺基、及二甲基胺基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為四氫哌喃-4-基、1-側氧基六氫硫代哌喃-4-基、1-亞胺基-1-側氧基六氫硫代哌喃-4-基、2-側氧基哌啶-4-基、2-側氧基哌啶-5-基、六氫硫代哌喃-4-基、4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-4-基、或4,5,6,7-四氫-1*H*-吲唑-5-基。

【0084】 在一些實施例中，$R^2$ 為視情況經取代之芳基或雜芳基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為視情況經取代之吡啶基或苯基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為 2-羥基吡啶-4-基或 4-甲氧基苯基。

【0085】 在一些實施例中，$R^2$ 為視情況經取代之 $C_3$-$C_8$ 環烷基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為視情況經取代之環己基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為經取代之環己基。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為經取代之環己基，其中相同環碳原子上之兩個取代基一起形成與環己基螺稠合的視情況經取代之雜環。在此等實施例之一些態樣中，$R^2$ 為視情況經取代之環戊基。

【0086】 在一些實施例中，$R^2$ 為 4-羥基環己基或 4-甲基-4-羥基環己基。

【0087】 在一些實施例中，$R^2$ 為 4-甲氧基環己基、4-胺基環己基、4-甲基羰基胺基環己基、4-甲基磺醯基胺基環己基、4-(1,2-二側氧基-4-甲基胺基環丁-3-烯基胺基)環己基、4-(2-氰基-3-甲基胍基)環己基、2,4-二側氧基-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-8-基、4-側氧基環己基、3-羥基環戊基、4-氟環己基、4,4-二氟環己基、3,3-二甲基-4-羥基環己基、3,3-二氟-4-羥基環己基、3-甲基-4-羥基環己基、4-異丙基-4-羥基環己基、4-乙基-4-羥基環己基、或 4-二甲基胺基環己基。

【0088】 在一些實施例中，$R^2$ 為 4-羥基環己基、4-甲基羰基胺基環己基、4-甲基磺醯基胺基環己基、4-(1,2-二側氧基-4-甲基胺基環丁-3-烯基胺基)環己基、4-(2-氰基-3-甲基胍基)環己基、2,4-二側氧基-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-8-基、3-甲基-4-羥基環己基、4-氟環己基、4-異丙基-4-羥基環己基、4-乙基-4-羥基環己基、或 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-5-基。

【0089】 在一些實施例中，$R^3$ 為-$C_3$-$C_8$烷基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、苯基、$C_3$-$C_6$環烷基、或飽和雜環基，其中各 $R^3$ 視情況經 1-2 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、-OH、-$C_1$-$C_4$烷基、及-O-$C_1$-$C_4$烷基。

【0090】 在一些實施例中，$R^3$ 為-$C_3$-$C_8$烷基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、$C_3$-$C_6$環烷基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-$C_3$-$C_6$環烷基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-飽和雜環基、或飽和雜環基，其中各 $R^3$ 視情況經 1-5 個獨立地選自以下之取代基取代：氘、鹵基、

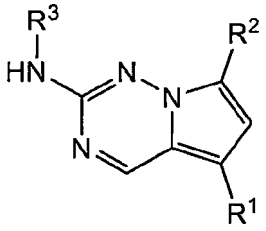
-OH、-CN、-$C_1$-$C_4$烷基、-($C_1$-$C_4$伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$烷基)、-O-$C_1$-$C_4$烷基、-N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$。

【0091】 在一些實施例中，$R^3$為正丁基、異丙基、丁-2-基、庚-2-基、1,3-二甲氧基丙-2-基、3-甲氧基丙-2-基、庚-2-基、4-甲基庚-2-基、庚-3-基、環戊基、4-氯苯基、四氫呋喃-3-基、3-羥基丙-2-基、3,3-二甲基環丁基、2,2-二甲基環丁基、或1-乙基環丁基。

【0092】 在一些實施例中，$R^3$為 1-(甲氧基甲基)環丙基、3,3-(二氟甲氧基)丙-2-基、3-(四氫呋喃-2-基)丙-2-基、3,3,3-三氟丙-2-基、3,3-二氟丙-2-基、3-氰基丙-2-基、3-環丙基丙-2-基、3-乙氧基丙-2-基、4,4,4-三氟丁-2-基、4-氟丁-2-基、4-甲氧基丁-2-基、4-二氟甲氧基丁-2-基、4,4-二氟丁-2-基、2-甲氧基乙-1-基、2-環丙基乙-1-基、3,3,3-三氟丙-1-基、3-二甲基胺基丙-2-基、1-甲基四氫呋喃-3-基、2-(氧呾-3-基)乙-2-基、3-(氧呾-3-基)丙-2-基、2-(吡啶-2-基)乙-2-基、2-(吡啶-3-基)乙-2-基、2-(吡啶-4-基)乙-2-基、2-(苯基)乙-2-基、3-(4-氟苯基)丙-2-基、3-三氘甲氧基丙-2-基、或3-(苯氧基)丙-2-基。

【0093】 在一些實施例中，$R^3$為異丙基、正丁基、庚-2-基、丙-2-基、3-甲氧基丙-2-基、3,3-(二氟甲氧基)丙-2-基、3,3-二氟丙-2-基、3-環丙基丙-2-基、4,4,4-三氟丁-2-基、4-氟丁-2-基、4,4-二氟丁-2-基、2-甲氧基乙-1-基、2-環丙基乙-1-基、或3,3,3-三氟丙-1-基。

【0094】 在一些實施例中，$R^4$為氫。

【0095】 在一些實施例中，$L^1$ 及 $L^2$ 為鍵；$R^4$ 及 $R^5$ 為氫，且化合物具有結構式 II：  (II)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$、$R^2$、及 $R^3$ 如針對式 I 所定義，包括上文所述之各變量之部分之具體清單。

【0096】 在式 II 之一些實施例中，$R^1$ 為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡唑-4-基、環己基、或 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基，其中 $R^1$ 視情況經至多 4 個經獨立選擇之取代基取代。在此實施例之某一化合物中，$R^1$ 視情況經至多 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、-CN、-(視情況經一或多個選自氰基、羥基、及鹵基之取代基取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基)、-C(O)$NH_2$、-COOH、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-S(O)$_2$-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-COOH、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-S(O)$_2$-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)(=NH)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)$_2$-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-(環丙基)-(氰基取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基)、-(環丙基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-雜環基、-C(O)-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-雜環基、-(環丙基)-C(O)-雜環基、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-雜環基、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-雜環基、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-芳基、及-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-雜芳基，其中該 $R^1$ 取代基之該雜環基或雜芳基部分視情況經進一步取代。

【0097】 在式 II 之一些實施例中，$R^1$ 為 1-((1-氧呾-3-基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(1-三氟甲基環丙基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2,2-三氟乙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰

基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(3,3,3-三氟丙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(吖呾-1-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(乙-2-基磺醯基)-3-(氰基甲基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(異丙基胺基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(吡咯啶-1-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(1,3-二甲基吡唑-5-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-氰基環丙基甲基)吡唑-4-基、1-(1H-吡唑-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-羥基-3-氯丙-2-基)吡唑-4-基、1-(1-羥基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲氧基羰基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2(1H)-吡啶酮-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基胺基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基磺醯基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-第三丁氧基羰基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-6,7-二氫噻唑并[4,5-c]吡啶-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吖呾-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4 基、1-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲

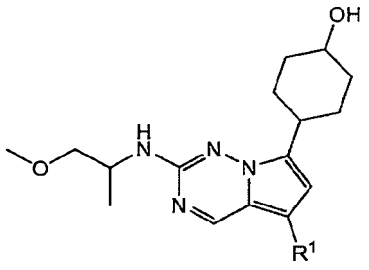
基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(嗎啉-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-二氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-2-(嗎啉-4-基)丙-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-3-(嗎啉-4-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基-3-羥基丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-甲基丙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基磺醯基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-嗎啉-4-基乙基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基哌嗪-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-側氧基吡咯啶-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(6-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(乙氧基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(羥基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基甲基)吡唑-4-基、1-(嗎啉-4-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(噠嗪-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡咯啶-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基胺基羰基甲基)

吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、1-二氟甲基吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、1-氧呾-3-基吡唑-4-基、1-第三丁基吡唑-4-基、2-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(2-甲氧基乙-1-基氧基)吡啶-4-基、2-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(氧呾-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-異丙氧基吡啶-4-基、2-異丙基胺基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基-6-甲基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基吡啶-4-基、2-甲基胺基吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-吡咯啶-1-基吡啶-4-基、4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)環己基、4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)環己基、4-(4,4-二氟哌啶-1-基羰基)環己基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基環己基、4-(嗎啉-4-基羰基)環己基、4-羥基羰基環己基、4-甲基吡啶-3-基、5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、5-(吡咯啶-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-3-基、5-胺基羰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-二甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-羥基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基磺醯基吡啶-3-基、6-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)吡啶-4-基、6-(1-甲基哌嗪-4-基)吡啶-3-基、6-(2-(2-羥基丙-2 基)嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基)吡啶-4-基、6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮

雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(2-側氧基-噁唑-3-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吖咀-1-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基、6-(3-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(3-側氧基嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(N-異丙基-N-乙基胺基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲氧基羰基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)吡啶-4-基、6-(4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-4-基、6-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)吡啶-4-基、6-(異丙基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(甲基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、6-(氧咀-3-基)吡啶-4-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-4-基、6-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-4-基、6-(S-甲基-S-亞胺基亞磺醯基)吡啶-3-基、6-(四氫哌喃-3-基胺基)吡啶-4-基、6-(四氫哌喃-4-基胺基)吡啶-4-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-4-基、或 6-甲基磺醯基吡啶-3-基。

【0098】　在式 II 之一些實施例中，$R^2$ 為經羥基取代且視情況經 1 至 3 個獨立地選自由 $C_1$-$C_4$ 烷基及氟組成之群的取代基取代之環己基，或為視情況經 1 至 3 個獨立地選自由 $C_1$-$C_4$ 烷基及氟組成之群的取代基取代之 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基。在此等實施例之某一化合物中，$R^2$ 為 4-羥基環己基、4-甲基-4-羥基環己基、3,3-二氟-4-羥基環己基、3-氟-4-羥基環己基、或 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基。

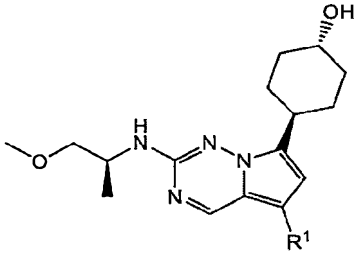
【0099】 在式 II 之一些實施例中，$R^3$ 為-$C_3$-$C_8$烷基、-($C_2$-$C_6$伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$烷基)、$C_3$-$C_6$環烷基、或-($C_2$-$C_6$伸烷基)-$C_3$-$C_6$環烷基，其中 $R^3$ 視情況經 1-5 個獨立地選自由氘、鹵基、及-OH 組成之群的取代基取代。



【0100】 在一些實施例中，化合物具有結構式 III：

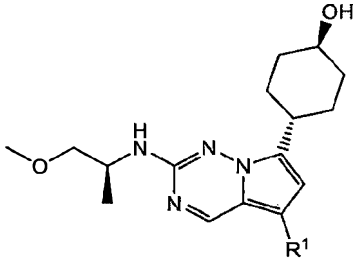
(III)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 如針對式 I 所定義，包括上文所述之變量之部分之具體清單。

【0101】 在一些實施例中，式 III 化合物具有式 IIIa 中所描繪之立體化學：

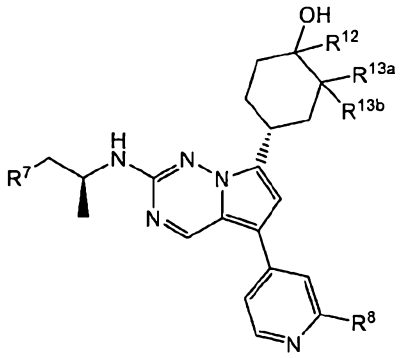


(IIIa)，或為其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 如針對式 I 所定義，包括上文所述之變量之具體部分。

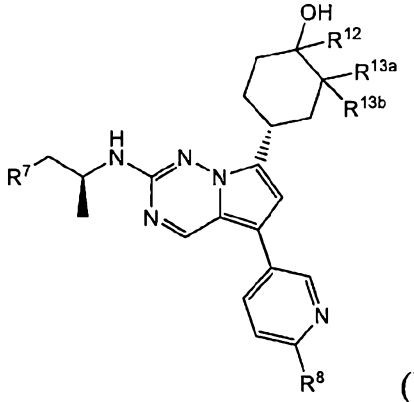
【0102】 在一些實施例中，式 III 化合物具有式 IIIb 中所描繪之立體化學：



(IIIb)，或為其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 如針對式 I 所定義，包括上文所述之變量之具體部分。



【0103】　在一些實施例中，化合物具有結構式 IV：



(IV)或結構式 V：



(V)，其中：

$R^8$ 為-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-S(O)$_2$-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-(視情況經鹵基、羥基、及氰基中之一或多者取代之 $C_1$-$C_4$烷基)、-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-O-($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)(=NH)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)$_2$-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-雜環基、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-NH-雜環基、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜環基、-O-雜芳基、或-O-雜環基，其中 $R^8$之任何雜環基或雜芳基部分視情況經進一步取代；

$R^7$為-O-$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$鹵烷基；且

$R^{12}$為氫或 $C_1$-$C_4$烷基；且

$R^{13a}$及 $R^{13b}$之各者獨立地選自氫及氟。

【0104】　在式 IV 或 V 之一些實施例中，$R^8$ 為-$CH_3$、-C(O)NHC$H_3$、-C(O)NHCH(C$H_3$)$_2$、-NHCH(C$H_3$)$_2$、-NHC$H_3$、-S(=O)(=NH)-C$H_3$、-S(=O)$_2$-C$H_3$、-S(=O)$_2$-NH-C$H_3$、1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基、1-甲基-1,4,5,7-四氫-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基、1-甲基哌啶-3-基氧基、1-甲基哌啶-4-基氧基、1-甲基吡咯啶-3-基氧基、1-氧雜-7-偶氮螺[3.5]壬-7-基、2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基、2,5-二氧雜

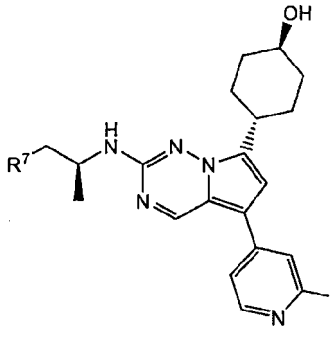
-8-偶氮螺[3.5]壬-8-基、2-甲氧基乙-1-基氧基、2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基、2-甲基-6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基、2-氧雜-6-偶氮螺[3.3]庚-6-基、2-氧雜-6-偶氮螺[3.5]辛-6-基、2-氧雜-7-偶氮螺[3.5]壬-7-基、2-側氧基-噁唑啶-3-基、3-側氧基嗎啉-4-基、3-側氧基哌嗪-1-基、4-(N-乙基-N-異丙基胺基羰基)哌嗪-1-基、4-(氧呾-3-基)哌嗪-1-基、4-(氧呾-3-基甲基)哌嗪-1-基、4-乙醯基哌嗪-1-基、4-環丙基磺醯基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、4-磺醯基甲基哌嗪-1-基、4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、異丙基氧基、嗎啉-4-羰基、嗎啉-4-基、嗎啉-4-基甲基、氧呾-3-基、氧呾-3-基氧基、哌嗪-1-基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、吡啶-3-基氧基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基氧基、四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基、四氫呋喃-3-基胺基、或四氫哌喃-4-基。

【0105】 在式 IV 或 V 之一些實施例中，$R^8$ 為視情況經取代之嗎啉-4-基、-S(=O)(=NH)-$C_1$-$C_3$ 烷基、或-S(=O)$_2$-$C_1$-$C_3$ 烷基。在此等實施例之一些更特定態樣中，$R^8$ 為嗎啉-4-基、-S(=O)(=NH)-$CH_3$、或-S(=O)$_2$-$CH_3$。

【0106】 在式 IV 或 V 之一些實施例中，$R^7$ 為-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。

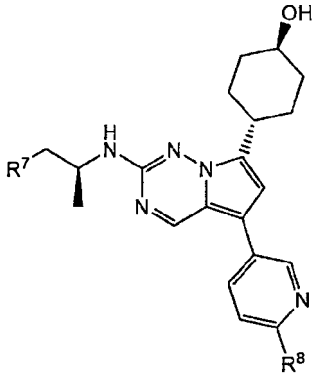
【0107】 在式 IV 或 V 之一些實施例中，$R^{12}$ 為氫或-$CH_3$。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$ 為氫，且 $R^{13a}$ 及 $R^{13b}$ 中之各者為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$ 及 $R^{13a}$ 中之各者為氫，且 $R^{13b}$ 為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$、$R^{13a}$、

及 $R^{13b}$ 中之各者為氫，且該化合物具有結構式 IVa：

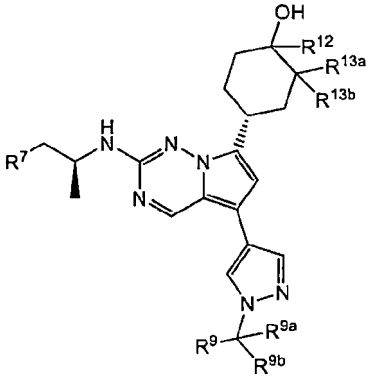


(IVa)

或結構式 Va：



(Va)。



【0108】 在一些實施例中，化合物具有結構式 VI：

(VI)，其中：

$R^7$ 為-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、$C_1$-$C_3$ 鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$ 鹵烷基；

$R^{9a}$ 及 $R^{9b}$ 中之各者為-CH3，或者 $R^{9a}$ 及 $R^{9b}$ 連同其所結合之碳原子一起形成環丙基；

$R^9$ 為 $C_1$-$C_3$ 烷基、$C_1$-$C_3$ 羥基烷基、-COOH、-C(O)NH-$C_1$-$C_4$ 烷基、-$CH_2$-雜環基、-C(=O)-雜環基、或 5 員雜芳基，其中 $R^9$ 之該雜環基或雜芳基部分視情況經至多 2 個獨立地選自側氧基、環丙基、-OH、-CN、-$C_1$-$C_3$ 烷基、及-$C_1$-$C_3$ 羥基烷基之取代基取代；且

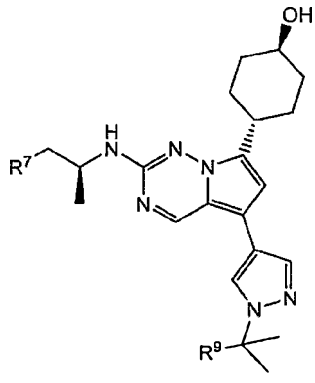
$R^{12}$ 為氫或 $C_1$-$C_4$ 烷基；且

$R^{13a}$及$R^{13b}$中之各者獨立地選自氫及氟。

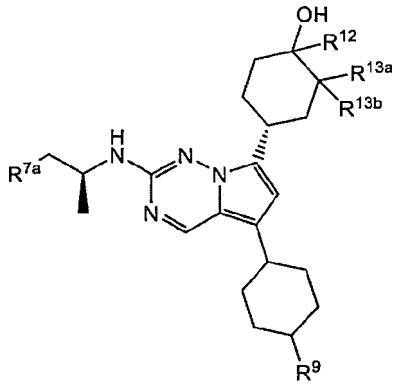
【0109】 在式 VI 之一些實施例中，$R^7$為-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。

【0110】 在式 VI 之一些實施例中，$R^9$為-$CH_3$、-$CH_2OH$、-COOH、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)$NHCH(CH_3)_2$、1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基、2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基、2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基、2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基、2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基、3-羥基吡咯啶-1-基羰基、4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基、4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基、吖啶-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、嗎啉-4-基甲基、吡咯啶-1-基羰基、或四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基羰基。在此等實施例之一些態樣中，$R^9$為嗎啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基羰基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、或5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

【0111】 在式 VI 之一些實施例中，$R^{12}$為氫或-$CH_3$。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$為氫，且$R^{13a}$及$R^{13b}$中之各者為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$及$R^{13a}$中之各者為氫，且$R^{13b}$為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$、$R^{13a}$、及$R^{13b}$中之各者為氫，且該化合物具有結構式 VIa：




(VIa)。



【0112】　在一些實施例中，化合物具有結構式 VII：

(VII)，其中：

$R^{7a}$ 為 $C_1$-$C_4$ 烷基、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、$C_1$-$C_3$ 鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$ 鹵烷基；

$R^9$ 為-COOH、-C(=O)-雜環基、或 5 員雜芳基，其中 $R^9$ 視情況經至多 2 個獨立地選自側氧基、-OH、及-$C_1$-$C_3$ 烷基之取代基取代；且

$R^{12}$ 為氫或 $C_1$-$C_4$ 烷基；且

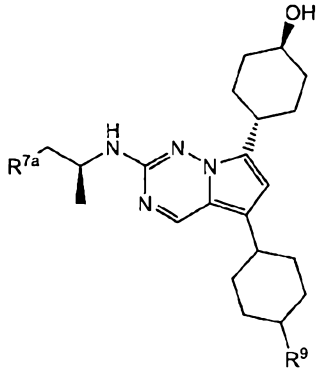
$R^{13a}$ 及 $R^{13b}$ 中之各者獨立地選自氫及氟。

【0113】　在式 VII 之一些實施例中，$R^{7a}$ 為-$(CH_2)_3CH_3$、-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。在此等實施例之一些態樣中，$R^{7a}$ 為-$(CH_2)_3CH_3$、-$OCH_3$、或-$CF_3$。

【0114】　在式 VII 之一些實施例中，$R^9$ 為-COOH、嗎啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基羰基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、或 1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基。在此等實施例之一些態樣中，$R^9$ 為-COOH、嗎啉-4-基羰基、或 1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基。在此等實施例之一些更特定態樣中，$R^9$ 為嗎啉-4-基羰基。

【0115】　在式 VII 之一些實施例中，$R^{12}$ 為氫或-$CH_3$。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$ 為氫，且 $R^{13a}$ 及 $R^{13b}$ 中之各者為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$

及 $R^{13a}$ 中之各者為氫，且 $R^{13b}$ 為氟。在此等實施例之一些態樣中，$R^{12}$、$R^{13a}$、及 $R^{13b}$ 中之各者為氫，且該化合物具有結構式 VIIa：



(VIIa)。

【0116】 在其他實施例中，本揭露提供一種包含本文所述之化合物(如本文所定義)中之任一者之組成物(例如，醫藥組成物)。

【0117】 在一些實施例中，所提供之化合物為圖 1 中所描繪之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、或其其他形式(例如，亦如本文所述)。

【0118】 本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括由合適的無機及有機酸及鹼衍生之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為與諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、及過氯酸之無機酸，或與諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、或丙二酸之有機酸，或藉由使用諸如離子交換之用於此項技術中的其他方法所形成之具有胺基之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果膠酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、

硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽、及其類似鹽。

【0119】 由適當的鹼衍生之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽、及 $N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽適當時包括無毒銨、四級銨、及使用相對離子形成之胺陽離子，該等相對離子諸如鹵素離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低級烷基磺酸根、及芳基磺酸根。

【0120】 為便於閱讀，當描述在本發明之範疇內的各個及每一組成物、方法、及用途時，我們將不提及本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽兩者。應理解，在可使用本發明之化合物之情況下，其醫藥學上可接受之鹽亦可為可用的，且作出該決定完全在一般熟習此項技術者之能力內。例如，本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有對至少一種 TAM 激酶相對於另一 TAM 激酶增加的特異性；可表現出相對於 FLT3 的特異性；及其他如本文所述。

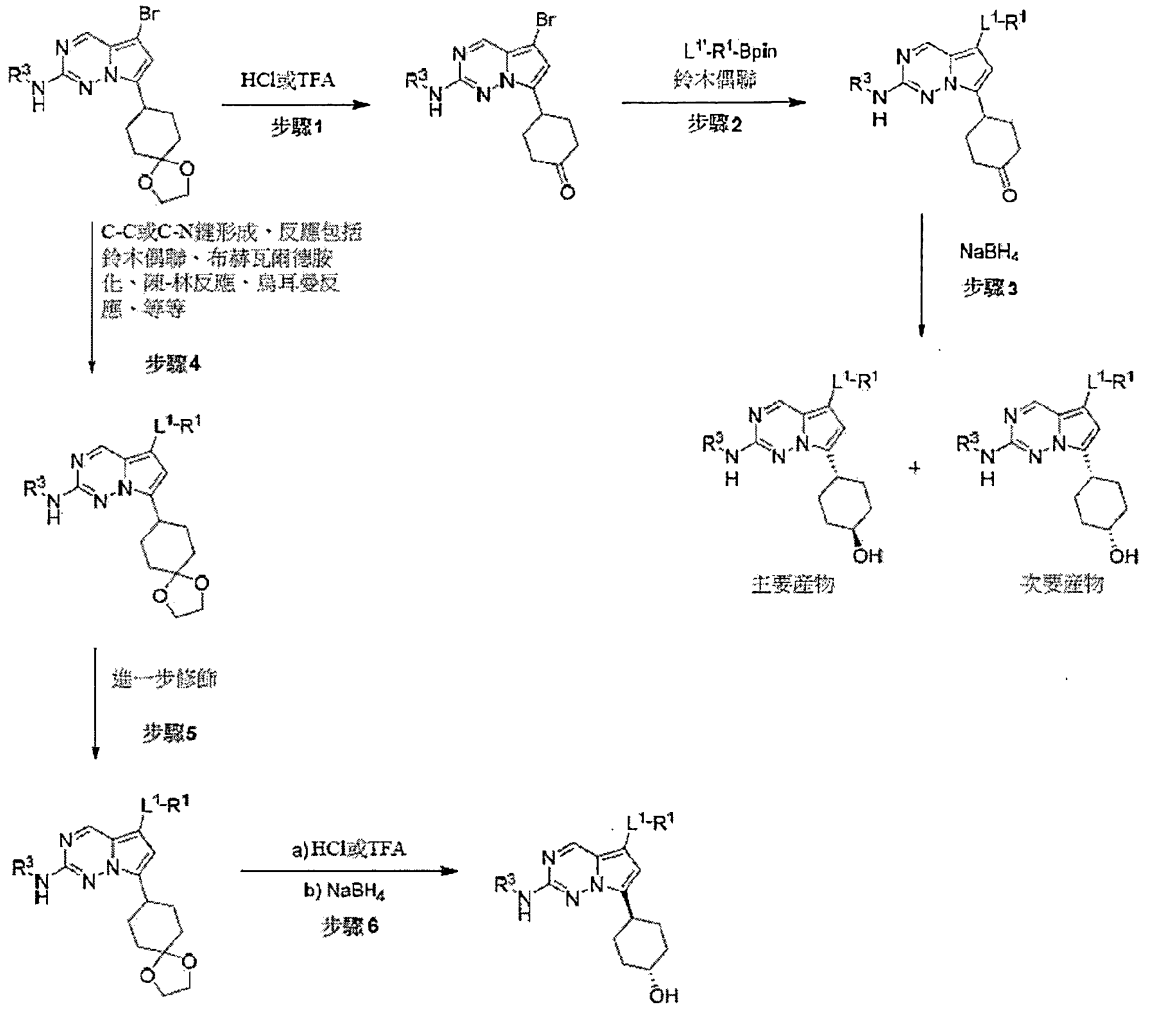
【0121】 在本文所述之化合物存在於自然界中的不太可能的情況下，該化合物可如本文所述以不同於其在自然界中存在的形式提供及/或利用。例如，本文所述之化合物可呈非天然存在之外消旋混合物或以非天然存在之同位素形式提供或利用。本發明之組成物(例如，醫藥組成物)可含有與給定化合物之參考組成物或來源(例如，天然來源)不同濃度的化合物(較高濃度或較低濃度)且因此可為非天然存在之組成物。例如，在一些實施例中，化合物為「實質上純的」，因為其實質上不含其他不同的化學化合物，包括但不限於參考組成物或來源(例如，天然來源)中可與之相關聯的那些化合。在一些實施例中，本發明之組成物含有本文所述之化合物及按重量計，小於約 25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、或 0.05%其他不同的化學化合物及/或其他物質。在有疑問之情況下，含有化合物之單一立體異構物之組成

物不同於含有該化合物之外消旋混合物之組成物；化合物之具體鹽不同於該化合物之其他鹽形式；具有雙鍵之一種構形異構物((Z)或(E))之化合物不同於具有雙鍵之另一構形異構物((E)或(Z))之化合物；且其中一或多個原子為與參考製劑之化合物中所存在不同同位素的化合物不同於該參考製劑。

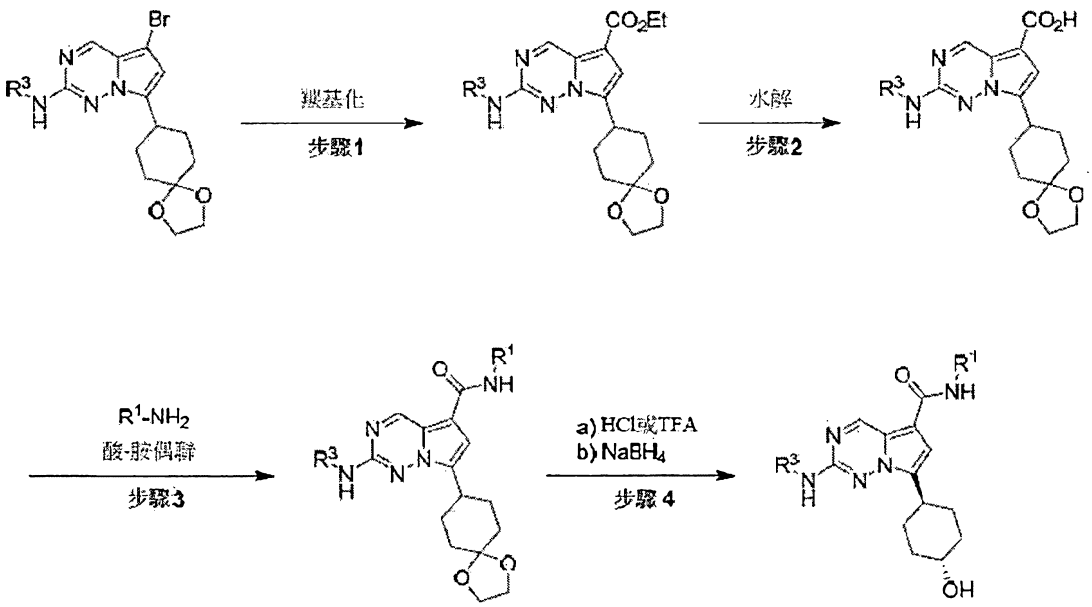
【0122】 本文所述之任何化合物均可使用本文所述及/或此項技術中已知的方法製備。可用於合成此等化合物之技術為一般熟習此項技術者容易瞭解的，且以下討論說明可用於組裝它們的某些不同方法。討論不旨在限制可用反應或反應順序之範疇。

【0123】 本發明化合物一般根據下文所述之方案製備。方案 1-3 為用於產生化合物之一般方案，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 各自為氫，$L^2$ 為鍵，且 $R^2$ 為 4-羥基環己基。方案 4 為用於合成本文所述之化合物之更一般方案。方案 4 中之起始物質 7-溴-4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪為可商購獲得的。當 $L^1$ 不為鍵時，$L^{1'}$ 表示具有脫離基的 $L^1$ 之前驅物；或當 $L^1$ 為鍵時，$L^{1'}$ 表示脫離基。X 表示鹵素。

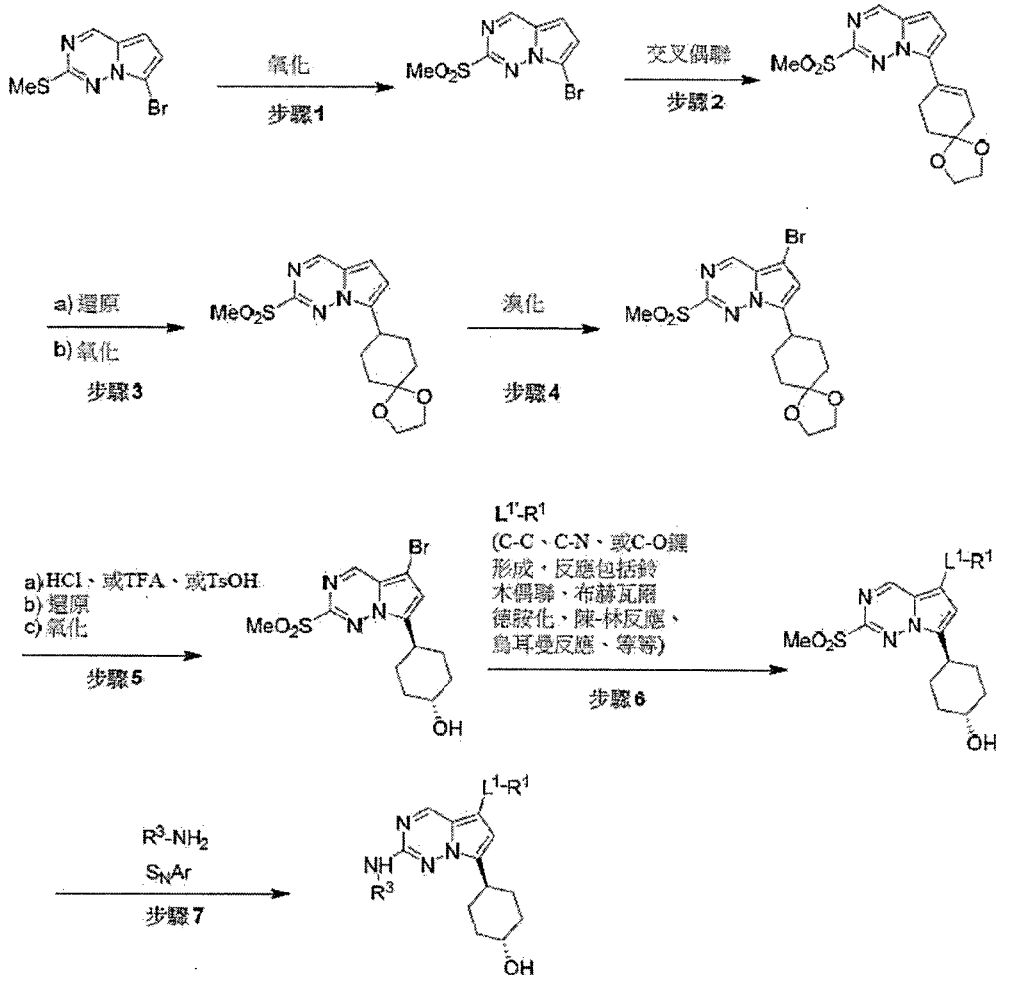
【0124】 方案 1：



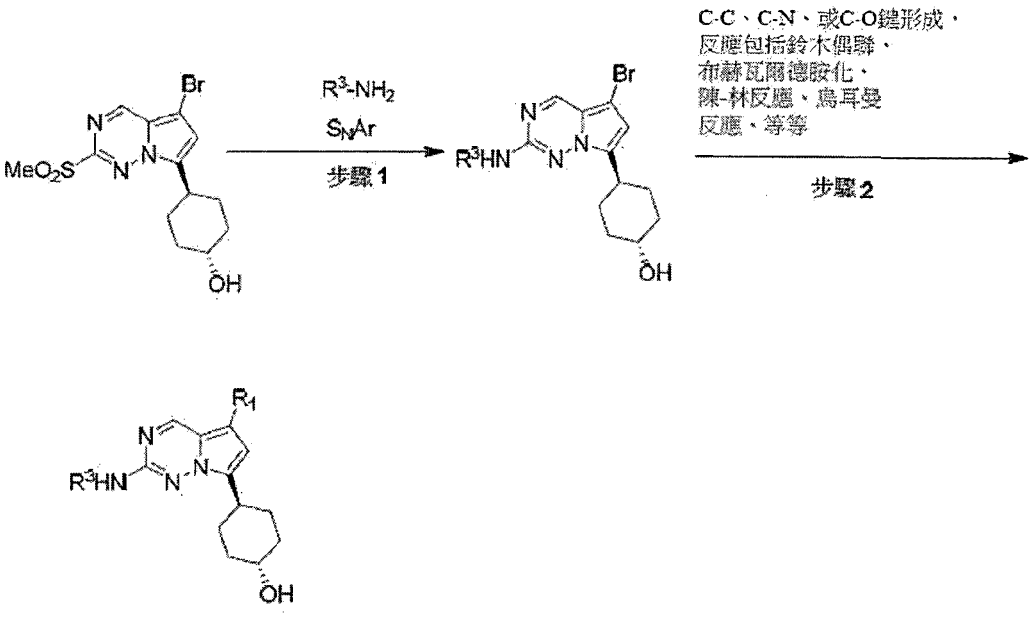

【0125】 方案 2：



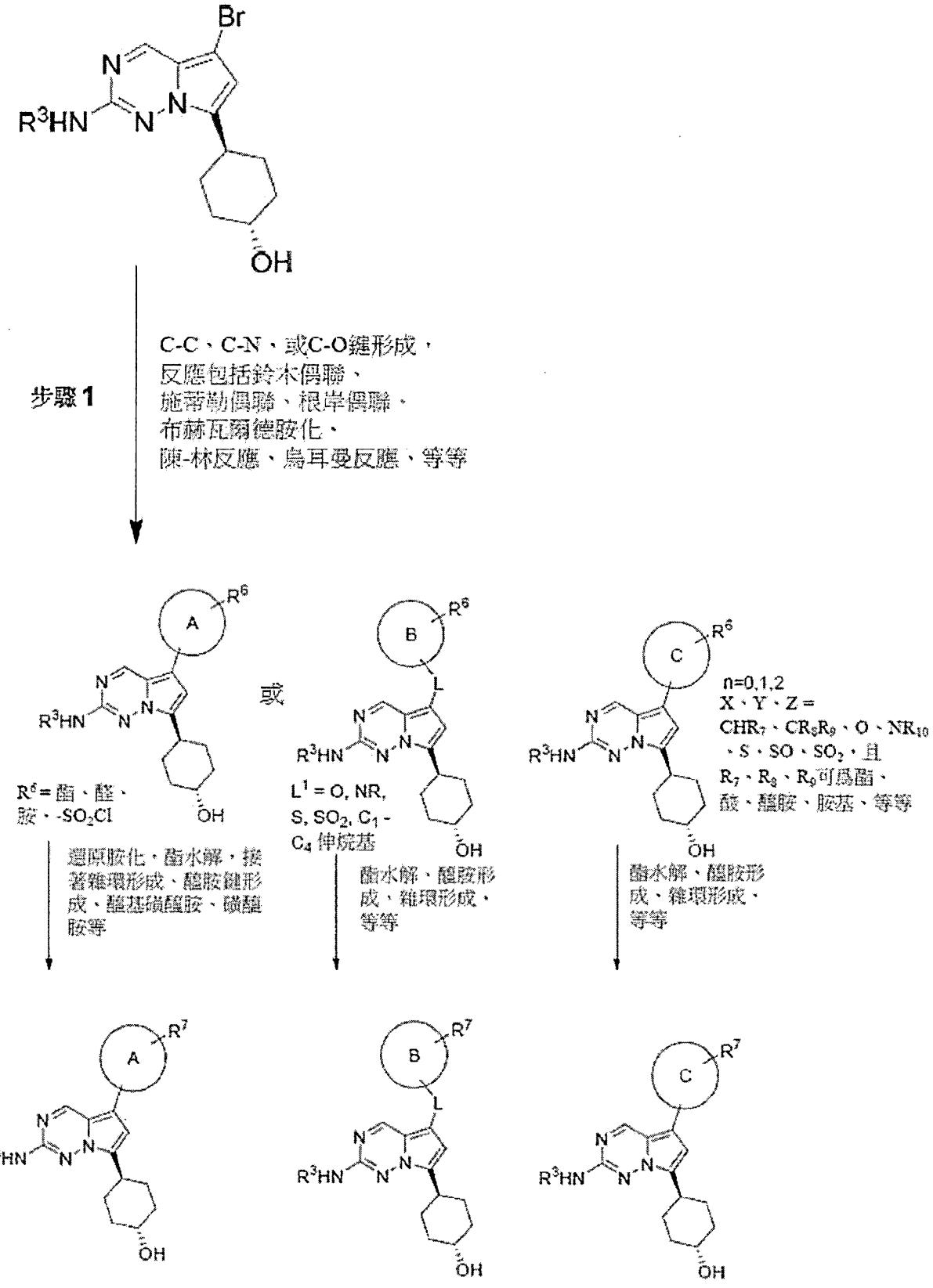

【0126】 方案 3




【0127】 方案 4.

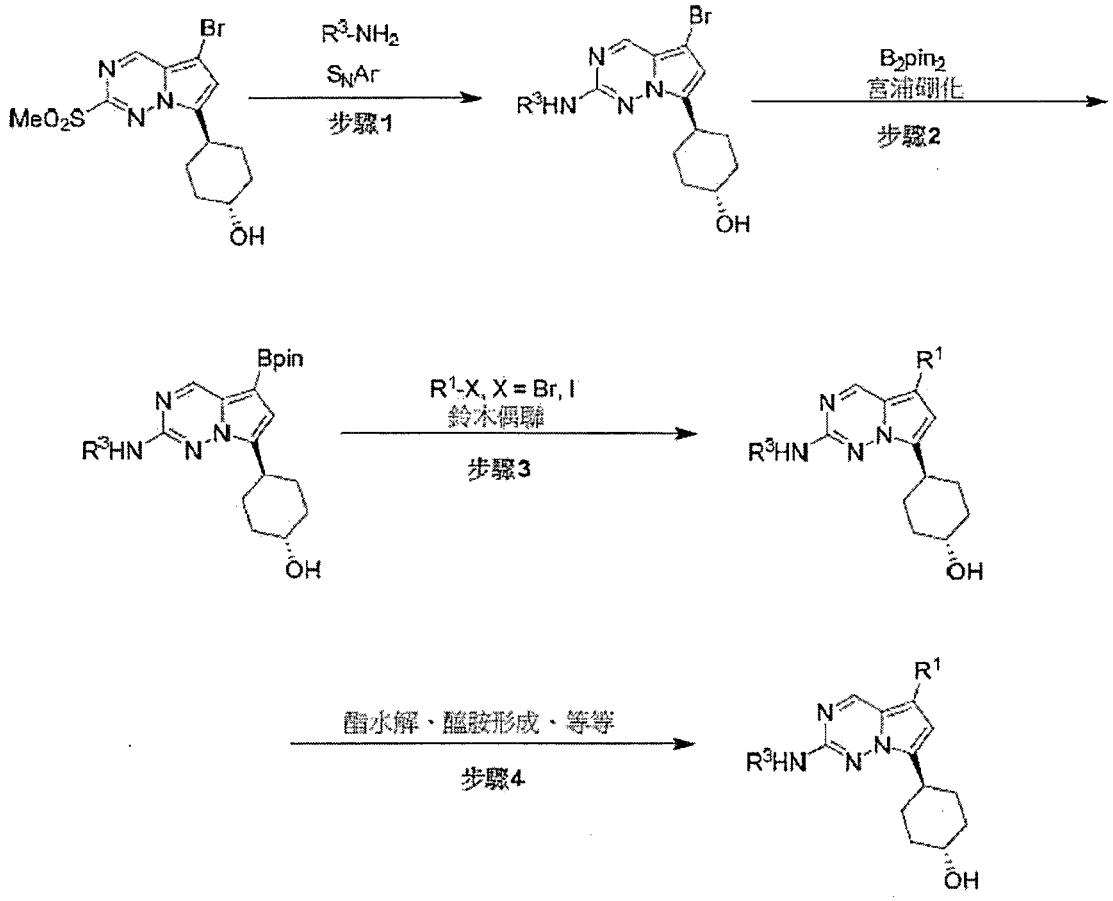



【0128】 方案 5.

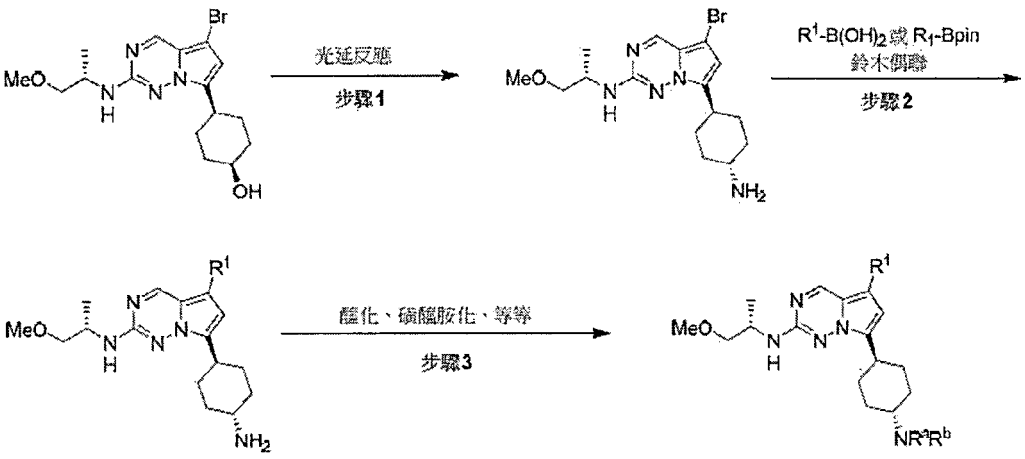



在方案 5 中，環 A 表示苯基；環 B 表示飽和雜環基環或環烷基環；且環 C 表示部分飽和碳環基環、部分飽和雜環基環、或雜芳基環。

【0129】 方案 6.




【0130】 方案 7.




其中 $R^a$ 及 $R^b$ 為胺基取代基，諸如烷基、磺醯基烷基、等等。

【0131】 方案 1-7 中之任一者之各步驟可視情況在有任一中間物之分離(即，沒有、一些、或所有中間物可經分離)之情況下依序執行。此外，可使用可供使

用之技術保護或去保護任何一或多個具體基團。一般熟習此項技術者應理解，方案 1-7 中所描繪之某些起始物質可易於與其他起始物質或試劑互換以提供如本文所述之額外化合物。

【0132】 本文所提供之化合物及/或其他組成物(例如，醫藥組成物)具有多種用途，包括在研究及/或臨床環境中(例如，在提供診斷或預後之方法中及在預防性或治療性治療方法中)之用途。

【0133】 在一些實施例中，本文所述之化合物及其他組成物用於預防或治療有需要之患者(例如，具有表現或過表現 TAM 激酶或 TAM 激酶之任一組合的腫瘤細胞的患者)之癌症。在此等方法之各種實施例中，可進行自患者獲得生物樣本及/或偵測所提供之生物樣本中一或多種 TAM 激酶之存在及/或確定其量或活性之步驟(即，此等步驟為視情況選用的)。類似地，且在此等方法之任一實施例中，可進行其他測試，該等測試可用於診斷患者是否患有癌症及/或可用於表徵癌症(例如，其類型、等級、對治療的易感性、等等)(即，診斷測試為另一視情況選用之步驟，其可在治療時程之前或其中進行)。治療方法需要向有需要之患者投與治療有效量的本文所述之化合物(例如，在降低疾病之徵象或症狀的醫藥學上可接受之組成物中具有式 I-式 VII 中所描繪之結構之化合物)，且可在治療方案之任一時間點評估獲自患者之生物樣本之 TAM 激酶。

【0134】 採用本文所述之化合物且涉及向患者投與化合物的各方法(例如，各治療方法或診斷方法)亦可表述於術語「用途」中，反之亦然。例如，本發明涵蓋：本文所述之化合物或組成物用於治療本文所述之疾病(例如，癌症)之用途；一種用於診斷及/或治療疾病(例如，癌症)之化合物或組成物；及該化合物或組成物用於製備用於治療本文所述之疾病(例如，癌症)之藥物之用途。

【0135】 特定言之，關於診斷及/或治療本文所述之疾病(例如，癌症)之方法可不包括本文所述之疾病之任何一或多種類型(例如，癌症之任何一或多種類

型)。例如，本發明特徵在於藉由投與本文所述之化合物(例如，式 I-VII 中之任一者之化合物)來治療癌症之方法，限制條件為該癌症不為乳癌；限制條件為該癌症不為乳癌或白血病；限制條件為該癌症不為乳癌、白血病、或卵巢癌；等等，排除項選自本文所列出之任一疾病/癌症類型，且相同的可變排除項概念選自與本發明之其他態樣及實施例相關的要素清單(例如，本文所述之化合物之化學取代基或套組及醫藥組成物之組分)。

【0136】 所提供之化合物及/或含有該化合物之組成物可具有針對 TYRO3、AXL、及 MERTK 之各者之活性(例如，關於 TYRO3、AXL、及 MERTK 之各者的高於具體水準(例如，參考水準)的抑制活性)。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物顯示針對 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之僅一者或任何兩者(但不是全部)的特異性。在一些實施例中，所提供之化合物及/或組成物顯示對一種 TAM 激酶比對另一 TAM 激酶多的特異性或對 TAM 激酶比對非 TAM 激酶多的特異性。

【0137】 在一些實施例中，當所提供之化合物及/或組成物顯示對一或多種特定激酶與對一或多種適當的比較激酶(例如，對一或多種 TAM 激酶相對於一或多種非 TAM 激酶，對 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之一或多者相對於除 TYRO3、AXL、及 MERTK 之外的一或多種激酶，或對 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之一或多者相對於另一者)相比多至少或約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍、50 倍、100 倍、或更多的活性時，其被視為對給定激酶或激酶集合具有特異性。在此等實施例中之一個特定態樣中，當所提供之化合物及/或組成物顯示對一或多種特定激酶與對 FLT3 相比多至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍、50 倍、100 倍、或更多的活性時，其被視為對給定激酶或激酶集合具有特異性。在此等實施例之一更特定態樣中，所提供之化合物及/或組成物顯示對最具有活性(例如，具有最低 $IC_{50}$)的 TAM 激酶成員與對另一激酶(例

如，FLT3)相比低至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍、50 倍、100 倍、或更低的 $IC_{50}$。在一更特定實施例中，所提供之化合物及/或組成物顯示對 MERTK 與對 FLT3 相比低至少 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、15 倍、20 倍、50 倍、100 倍、或更低的 $IC_{50}$。一般熟習此項技術者應理解，關於「倍數差異」評估特異性為唯一的一種適用量度。在剛剛描述的任一實施例中，特異性可表述為「差異百分比」。例如，當所提供之化合物及/或組成物顯示對一或多種特定激酶與對一或多種適當的比較激酶(例如，對一或多種 TAM 激酶相對於一或多種非 TAM 激酶，對 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之一或多者相對於除 TYRO3、AXL、及 MERTK 之外的一或多種激酶，或對 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之一或多者相對於另一者)相比多至少 101%、105%、110%、120%、130%、140%、150%、200%、300%、400%、500%、或更多的活性時，其被視為對給定激酶或激酶集合具有特異性。

【0138】 本發明之方法包括藉由在足以使化合物抑制激酶的條件下將激酶暴露於化合物達一段時間來抑制 TAM 激酶的方法。所靶向之激酶可為 TYRO3、AXL、及 MERTK 中之一或多者。在一些實施例中，激酶為 TYRO3。在一些實施例中，激酶為 AXL。在一些實施例中，激酶為 MERTK。此等方法可體內或體外進行，且 TAM 激酶活性之分析可使用本文所述及/或此項技術中已知之技術(例如，激酶磷酸化其受質之能力之檢定)評估。

【0139】 在一些實施例中，本揭露之化合物以治療有效量投與(例如，藉由本文所述之途徑)以治療對一或多種 TAM 激酶(例如，TYRO3、AXL、及/或 MERTK)之抑制有反應的疾病及/或延緩其發作(例如，預防)。因此，本文所述之化合物可用於(例如，作為治療劑)癌症之治療；可用於預防癌症；及/或可用於延緩癌症之發作或抑制其轉移，且如上文所述，各治療性或預防性應用亦可表述為本文所述之化合物之「用途」。已診斷患者患有的癌症及/或與本文所述之化合物

或組成物接觸之癌細胞可為以下類型：血癌、骨癌、乳癌(例如，TNBC)、內分泌癌(例如，甲狀腺癌、副甲狀腺、或腎上腺癌)、胃腸癌(例如，胃癌或結腸直腸癌)、泌尿生殖癌(例如，膀胱癌、腎癌、前列腺癌、子宮頸癌、或子宮癌(例如，子宮內膜癌))、頭頸癌(例如，喉癌)、肝癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌(NSCLC))、黑色素瘤(例如，皮膚癌、或皮膚或眼內黑色素瘤)、神經系統癌或腦癌(例如，神經膠質母細胞瘤)、口腔癌(例如，口部或咽喉癌)、卵巢癌、胰臟癌(例如，胰管腺癌)、漿細胞瘤或骨髓瘤(通常當漿細胞在骨組織或軟組織中形成單一腫瘤時稱為漿細胞瘤(plasmacytoma)或當形成多個腫瘤時稱為多發性骨髓瘤)、或橫紋肌肉瘤。血癌亦可稱為造血或血液科癌症或惡性腫瘤，可為白血病諸如急性淋巴球性白血病(ALL；例如，B 細胞 ALL 或 T 細胞 ALL)、急性骨髓性白血病(AML；例如，B 細胞 AML 或 T 細胞 AML)、慢性骨髓性白血病(CML；例如，B 細胞 CML 或 T 細胞 CML)、或慢性淋巴球性白血病(CLL；例如，B 細胞 CLL(例如，毛樣細胞白血病)或 T 細胞 CLL)。血癌亦可為淋巴瘤諸如霍奇金淋巴瘤(HL；例如，B 細胞 HL 或 T 細胞 HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL；例如，B 細胞 NHL 或 T 細胞 NHL)、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、外膜細胞淋巴瘤(MCL)、邊緣區 B 細胞淋巴瘤(例如，脾臟邊緣區 B 細胞淋巴瘤)、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤(例如，脾臟邊緣區 B 細胞淋巴瘤)、原發性縱隔 B 細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤(即，華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia))、免疫母細胞性大細胞淋巴瘤、前驅 B 淋巴母細胞性淋巴瘤、或原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。B 細胞 NHL 可為彌漫性大細胞淋巴瘤(DLCL；例如，彌漫性大 B 細胞淋巴瘤)，且 T 細胞 NHL 可為前驅 T 免疫母細胞性淋巴瘤或周邊 T 細胞淋巴瘤(PTCL)。繼而，PTCL 可為皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL)諸如蕈狀肉芽腫或塞紮裡症候群(Sezary syndrome)、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤、淋巴結外自然殺手 T 細胞淋巴瘤、腸病型 T 細

胞淋巴瘤、皮下脂層炎(anniculitis)樣 T 細胞淋巴瘤、或退行性大細胞淋巴瘤。儘管本發明不限於治療或預防具有任何具體原因或表現的血癌，但是骨髓內的幹細胞可增殖，從而成為骨髓內的主要細胞型且成為本文所述之化合物之靶標。白血病細胞可累積在血液中且浸潤器官諸如淋巴結、脾臟、肝臟、及腎臟。 在一些實施例中，本揭露之化合物可用於治療或預防白血病或淋巴瘤。在其他實施例中，癌症為胃癌、前列腺癌、乳癌(例如，TNBC)、垂體腺瘤、肺癌(例如，NSCLC)、黑色素瘤、神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、或橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，癌症為血液病症，諸如骨髓增生不良症候群(MDS)或脊髓增生病(MPS)，在該血液病症中骨髓中之前驅細胞(例如，幹細胞)未適當成熟。MDS 之一些類型可發展成 AML。可將已診斷為具有 MDS 或 MPS (其然後轉化為 AML)之患者稱為患有 AML 或伴脊髓增生相關變化的 AML。所提供之化合物及/或含有該化合物之組成物(例如，醫藥組成物)亦可向細胞或向具有良性病變諸如乳頭狀瘤或腺瘤(例如，垂體腺瘤)之患者投與。在一些實施例中，良性病變為結節性硬化症(tuberous sclerosis)。儘管血液病症及良性病變一般對患者的後果不如癌症嚴重，但是我們可將此等病狀稱為「疾病」，且任一者均適合於如本文所述之治療及預防照護。

【0140】 本發明提供一種醫藥組成物，其包含如本文所述之化合物(例如，式 I 化合物、其亞屬、或其種類)或其醫藥學上可接受之鹽，以及視情況醫藥學上可接受之載劑。化合物可為圖 1 中所描繪之任一化合物，且如本文所述，對任一給定化合物之提及涵蓋立體異構物、互變異構物、及同位素形式。

【0141】 本發明亦涵蓋組合療法。因此，本文所述之任一給定化合物可單獨(即，作為唯一活性試劑(例如，TAM 激酶抑制劑))或以組合形式(即，本文所述之第一化合物可與本文所述之第二化合物或其他治療劑共同投與)向受試者投

與。二或更多種活性藥劑之組合療法或共同投與包括藉由相同或不同投與途徑之同時或依序投與。

【0142】 當所提供之化合物與對相同疾病狀態具有活性的第二治療劑組合使用時，各化合物之劑量可不同於單獨使用化合物時的劑量。一般熟習此項技術者應易於理解適當劑量。應理解，需要在治療中使用的所提供之化合物之量應隨治療之病狀之性質以及患者年齡及病狀而變化，且最終應由主治醫師或獸醫師決定。應理解，在一些實施例中，所提供之化合物與療法(例如標準照護療法(standard of care therapy))組合(例如向接受療法之受試者投與)用於治療癌症，包括但不限於本文所述之任一特性類型。在一些實施例中，與參考細胞或癌症(例如，正常細胞或健康(非癌性)組織)相比，該癌症與升高水準的髓樣浸潤相關聯。

【0143】 可替代地或另外，在一些實施例中，所提供之化合物與免疫療法組合(例如，向接受免疫療法之受試者投與)使用。在一些實施例中，此類免疫療法包含以下或由以下組成：查核點抑制劑療法、疫苗療法(例如，癌症疫苗療法)、及/或細胞療法(例如，CAR-T 療法及/或 CAR-NK 療法)。在一些實施例中，向已進行或將接受以下療法之受試者投與所提供之組合：抗體療法、細胞療法(例如，CAR-T 療法及/或 CAR-NK 療法)、化療、激素療法(例如，降低激素及/或激素受體之水準及/或抑制激素-受體相互作用或其一或多個下游效果的療法)、輻射療法、及/或手術療法。所提供之化合物及/或含有該化合物之組成物(例如，醫藥組成物)可向癌細胞或癌症患者投與，包括具有上文所述之任一癌症類型之細胞或患者，且可在患者正(或將)以查核點抑制劑進行治療之情況下及/或在癌症對查核點抑制劑具有抗性之情況下發生此類投與(即，本文所述之方法或用途可適用於已接受、正接受、或經排程以接受查核點抑制劑的患者)。查核點抑制劑包括但不限於 PD-1 抑制劑(例如，阿維單抗(avelumab)、納武單抗(nivolumab)、及帕姆單抗(pembrolizumab))、PD-L1 抑制劑(例如，阿特珠單抗(atezolizuma)及度伐

魯單抗(durvalumab))、及 CTLA4 抑制劑(例如，伊匹單抗(ipilumumab))。在一些實施例中，本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於治療查核點抑制劑已顯示有限的功效及/或存在高髓樣浸潤的癌症，諸如胰管腺癌、卵巢癌、TNBC、神經膠質母細胞瘤、及結腸直腸癌。

【0144】 本揭露之化合物可以多種口服及腸胃外劑型來製備及投與。因此，本揭露之化合物可經調配用於藉由注射(例如，靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、或腹膜內)來投與。化合物亦可經調配用於藉由吸入(例如，鼻內)或藉由吹入來投與。在他實施例中，本文所述之化合物可經調配用於局部或透皮投與(即，其可以合適於藉由剛剛描述之各種途徑投與之劑型)。

【0145】 對於製備包括本文所述之化合物之醫藥組成物，醫藥學上可接受之載劑可以固體或液體形式或其組合添加。本發明之範疇內的固體劑型製劑包括粉劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑、及分散顆粒劑。固體載劑可為亦可充當稀釋劑、調味劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑、或囊封材料之物質。在粉劑中，載劑為與細粉狀活性組分(例如，本文所述之化合物，例如，符合式 II 之結構之化合物)之混合物中的細粉狀固體。在錠劑中，活性組分與具有必要的黏合性質之載劑以合適的比例混合且壓縮成所要形狀及大小。醫藥組成物，包括調配為粉劑及錠劑之醫藥組成物，可含有約 5%至約 70%活性化合物。合適的載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂、及其類似物。錠劑、粉劑、膠囊、丸劑、扁膠劑、及口含錠可用作合適於口服投與之固體劑型。對於製備栓劑，將低熔點蠟諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物熔化，並且將活性組分分散於其中。

【0146】 液體形式製劑包括溶液、懸浮液、及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。對於腸胃外注射，液體製劑可於聚乙二醇水溶液中調配成溶液。當需要或要求

腸胃外應用時，本發明之化合物之尤其合適的混合物為可注射的無菌溶液，較佳油性或水性溶液，以及懸浮液、乳液、或植入物，包括栓劑。在一些實施例中，腸胃外投與之合適載劑應經選擇用於人類投與。

【0147】 具體而言，用於腸胃外投與之載劑包括右旋糖水溶液、鹽水、純水、乙醇、甘油、甘油縮甲醛、聚乙二醇、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯嵌段聚合物、吡咯啶、N-甲基吡咯啶、及其類似物。安瓿為便利的單位劑型。本揭露之化合物亦可併入脂質體中或經由透皮幫浦或貼劑投與。合適用於本揭露之醫藥混合物包括例如在 Pharmaceutical Sciences (第 17 版, Mack Pub. Co., Easton, PA)及 WO 96/05309 中描述之混合物，兩者之教示以引用的方式併入本文。

【0148】 合適於口服之水性溶液可藉由將活性組分溶解於水中並且根據需要添加合適的著色劑、調味劑、穩定劑、及增稠劑來製備。合適於口服之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組分與黏性材料(諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、及其他熟知之懸浮劑)一起分散於水中來製備。

【0149】 亦包括意欲在即將使用之前轉化成用於口服投與之液體形式製劑的固體形式製劑。此類液體形式包括溶液、懸浮液、及乳液。此等製劑除活性組分外亦可含有著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑、及其類似物。

【0150】 醫藥組成物較佳以單位劑型。單位劑型可為包裝之製劑，該包裝含有離散量之製劑，諸如在小瓶或安瓿中之包裝之錠劑、膠囊、及粉劑。單位劑型亦可為膠囊、錠劑、扁囊劑、或口含錠本身，或呈包裝形式的適當數目此等劑型中之任何一種。

【0151】 根據活性組分之具體應用及效力，單位劑量製劑中活性組分之量可有所不同或經調節為 0.1 mg 至 10000 mg、更典型 1.0 mg 至 1000 mg、最典型 10 mg 至 500 mg。若需要，組成物亦可含有其他相容性治療劑。

【0152】 一些化合物可具有在水中有限的溶解度，且因此可在組成物中需要界面活性劑或其他適當的共溶劑(例如，聚山梨醇酯 20、60、及 80；Pluronic® F-68、F-84、及 P-103；環糊精；及聚氧乙烯 35 蓖麻油)。通常在按重量計約 0.01%與約 2%之間的水準下採用此類共溶劑。

【0153】 可能需要大於簡單水性溶液之黏度的黏度以減小調配物之分配的可變性，以減小調配物之懸浮液或乳液之組分的物理分離，及/或以其他方式改善調配物。此類黏度構建劑包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥基丙基纖維素、硫酸軟骨素與其鹽、透明質酸與其鹽、及前述之組合。通常在按重量計約 0.01%與約 2%之間的水準下採用此類試劑。

【0154】 本發明之組成物可另外包括提供持續釋放及/或舒適性之組分(例如，高分子量、陰離子型黏液狀聚合物、膠凝多醣、及細粉狀藥物載劑受質)。此等組分詳細討論於美國專利第 4,911,920 號、第 5,403,841 號、第 5,212,162 號、及第 4,861,760 號中。此等專利之完整內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

【0155】 由本揭露提供之醫藥組成物包括含有治療有效量，即，有效達成其預定目的之量的活性成分的組成物。有效用於具體應用之實際量將尤其取決於所治療之病狀。例如，當在針對具有癌症之受試者之方法中投與時，此類組成物將含有有效達成所要結果之量的活性成分。

【0156】 所投與之化合物之劑量及頻率(單次或多次劑量)可取決於多種因素而變化，包括投與途徑；接受者之體型、年齡、性別、健康狀況、體重、身體

質量指數、及飲食；所治療疾病之症狀的性質及程度；任何同時治療；及由任何疾病或治療方案所致之並發症。其他治療方案或試劑可與本揭露之方法及化合物結合使用。

【0157】 對於本文所述之任何化合物或醫藥組成物，治療有效量可最初由細胞培養檢定及/或疾病之動物模型中確定，或由其所產生的數據告知。例如，可調配用於人類之劑量以達成發現在動物中有效之濃度。人類中之劑量可藉由例如監測激酶抑制、正治療之疾病之徵象或症狀、及副作用且隨後上調或下調劑量來調節。

【0158】 劑量可取決於患者之需求及所採用之化合物而變化。向患者投與之劑量應足以隨著時間推移而在患者中實現有利治療反應。劑量大小亦將由任何不良副作用之存在、性質、及程度來確定。總體上，治療係以小於化合物之最佳劑量的較小劑量開始。其後，劑量以較小增量增加，直到達到所要情況下之最佳效果為止。在一些實施例中，化合物之濃度為約 0.001%至 10% w/v (例如，約 0.1%至約 5% w/v)。在一些實施例中，濃度範圍為 0.1%至 5% w/v。濃度、劑量、及間隔可在個別患者中調節以提供對於所治療之具體疾病有效的所投與化合物之水準。這將提供與患者疾病之嚴重程度相稱的治療方案。

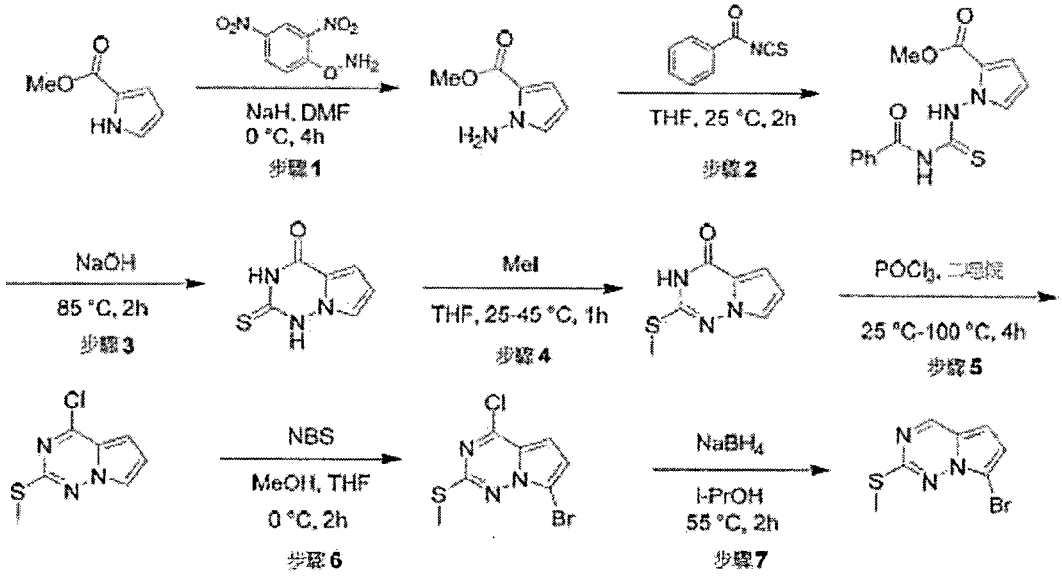
## 實例

【0159】 以下分析儀器用於本發明之化合物之合成及分析。對於液相層析質譜法(LCMS 或 LC-MS)：Shimadzu UFLC MS：LCMS-2020；Agilent Technologies 1200 系列 MS：Agilent Technologies 6110；Agilent Technologies 1200 系列 MS：LC/MSD VL；Waters Alliance HPLC 系統 MS：Waters Micromass ZQ；及 Waters 996 PDA 偵測器。對於核磁共振(NMR)：BRUKER AVANCE III/400 MHz、Varian 400 MHz、或 BRUKER AVANCE II/500 MHz；對於製備型高效液相層析法(製備型 HPLC)：Gilson GX-281 系統，儀器 GX-A、GX-B、GX-C、GX-D、GX-E、

GX-F、GX-G、及 GX-H；Waters 2767 樣本管理器 MS；Waters Micromass ZQ；Waters 2545 二元梯度模組；及 Waters 2996 PDA 偵測器。

**實例 1：中間物之合成**

***A. 7-溴-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪***




**步驟 1：1-胺基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**

【0160】 在 0°C下，向 1H-吡咯-2-甲酸甲酯(100 g，799 mmol)之二甲基甲醯胺(DMF；1.2 L)溶液中添加 NaH(51.1 g，1.28 mol，60%純度)。在 0°C下，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴添加含 O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(238.71 g，1.20 mol)之 DMF (300 mL)。在 0°C下，將混合物攪拌 3 小時。將兩批反應混合物合併，且傾倒至飽和硫代硫酸鈉水(aq.)溶液(10 L)中。以 EtOAc (4 L × 3)萃取所得混合物。將合併之有機層以鹽水(2 L × 3)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，然後過濾。將濾液濃縮，然後藉由矽膠層析法純化以得到呈黃色油狀物之 1-胺基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(190 g，粗製)。

**步驟 2：1-(3-苯甲醯基硫代脲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**

【0161】 在 25°C下，向 1-胺基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(95.0 g，647 mmol)之 THF(四氫呋喃；2.0 L)溶液中添加苯甲醯基異硫氰酸酯(137 g，842 mmol)之

THF(500 mL)溶液。在 25℃下，將混合物攪拌 2 小時。將兩批合併，且在真空中濃縮。將殘餘物以 MTBE(甲基第三丁基醚；1.0 L)研磨，然後過濾，以得到標題化合物(352 g，696 mmol，54%產率，60%純度)。

**步驟 3：2-硫基-2,3-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮**

【0162】 在 85℃下，將 1-(3-苯甲醯基硫代脲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(140 g，461 mmol)於 NaOH 水溶液(2.0 M，923 mL)中之溶液攪拌 2 小時。將兩批反應混合物合併且冷卻至 0℃，在 0℃下，向其中添加乙酸(300 mL)，且再將所得混合物攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沉澱物以得到白色固體，將其於 MTBE (2.0 L)中研磨且攪拌 20 分鐘。將混合物過濾且以 MTBE (500 mL)洗滌。將濾餅乾燥以得到 2-硫基-2,3-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮(140 g，754 mmol，82%產率，90%純度)。

**步驟 4：2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮**

【0163】 在 25℃下，向 2-硫基-2,3-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮(57.0 g，341 mmol)之 THF(1.7 L)溶液中添加 MeI(69.6 g，491 mmol)。在 45℃下，將混合物攪拌 1 小時。將三個批合併，且在真空中將溶劑移除以得到灰白色固體，然後將其以水(2.0 L)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(2.0 L)處理。將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後過濾以得到標題化合物(126 g，粗製)。

步驟 5：**4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0164】 在 25℃下，向 2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(60.0 g，331 mmol)之二噁烷(630 mL)溶液中添加 $POCl_3$(氯化磷醯；697 g，4.54 mol，422 mL)。在 100℃下，將混合物加熱 4 小時。將兩批合併，冷卻至 25℃，然後傾倒至水(3.0 L)中。藉由添加 $NH_3 \cdot H_2O$，將混合物之 pH 調節至 7。以 EtOAc (1.5 L × 3)萃取混合物。將有機層合併，以鹽水(2.0 L)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾

且在真空中濃縮，以得到呈深棕色固體之 4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(110 g，375 mmol，57%產率，68%純度)。

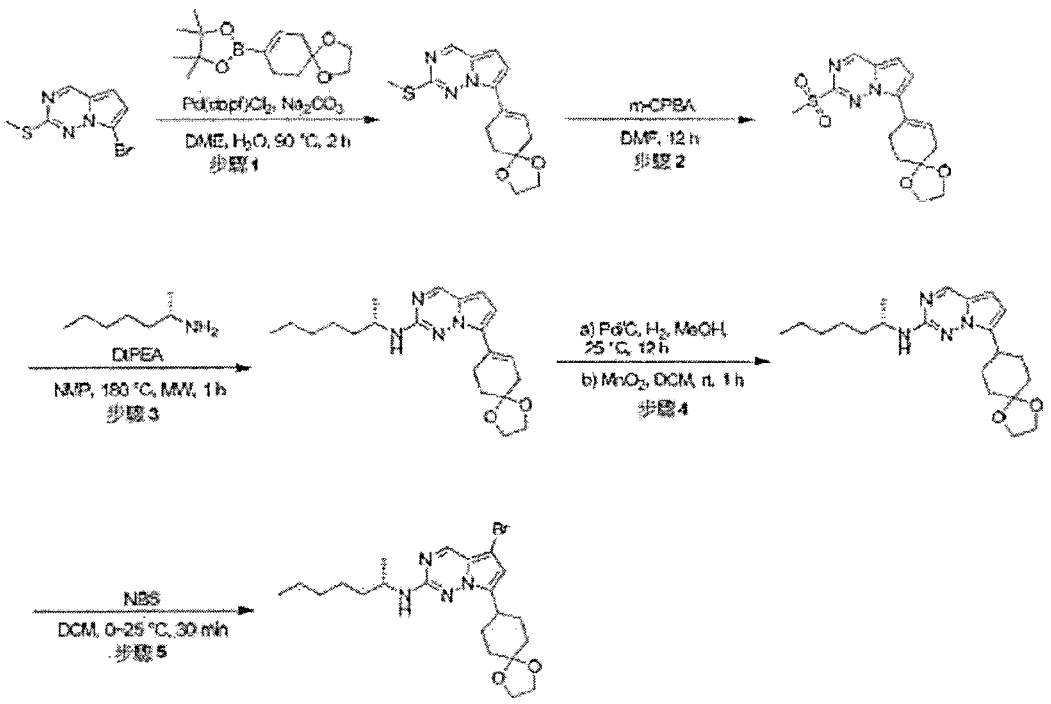
**步驟 6：7-溴-4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0165】 在 0°C下，向 4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(51.0 g，255 mmol)之 MeOH(1.0 L)及 THF(1.5 L)溶液中添加 NBS(N-溴琥珀醯亞胺；45.5 g，255 mmol)。在 0°C下，將所得混合物攪拌 2 小時。將兩批合併，且在真空下將溶劑蒸發以得到黃色固體。將固體溶解於二氯甲烷(DCM；1.0 L)中且依次以水(1.0 L)然後鹽水(0.5 L)洗滌。將有機層經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到 7-溴-4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(126.00 g，粗製)。

**步驟 7：7-溴-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0166】 將 7-溴-4-氯-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(40.0 g，144 mmol)之異丙醇(400 mL)溶液加熱至 55°C，然後以 $NaBH_4$(四氫硼酸鈉；11.40 g，301.33 mmol)處理。在 55°C下，將混合物攪拌 2 小時，之後將三批合併。將沉澱物過濾且以 DCM(500 mL)洗滌。將濾液在真空下濃縮，然後重新溶解於 DCM(3.0 L)中。然後在 15 分鐘內，將二氯二氰基醌(108 g)添加至溶液中。在 25°C下，將反應混合物攪拌 30 分鐘。將沉澱物通過 Celite®過濾且以 DCM(500 mL)洗滌。將濾液濃縮且藉由管柱層析法純化以得到黃色固體(60 g)，將其藉由另一管柱層析法進一步純化以得到呈黃色固體之 7-溴-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(47.7 g，93%純度)。

***B. (S)-5-溴-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺***




**步驟 1：2-(甲基硫代)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0167】 將 7-溴-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(2.5 g，10 mmol)、2-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(3.4 g，12.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ ([1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)；375 mg，0.512 mmol)、$Na_2CO_3$ (4.3 g，41 mmol)於 DME (37.5 mL)及 $H_2O$ (15 mL)中之混合物以 $N_2$ 除氣 3 次，然後在 90°C、$N_2$ 下，將混合物攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物以 EtOAc (40 mL)稀釋且以水(50 mL)萃取。將水層分離且以 EtOAc(50 mL × 3)萃取。將所有有機層合併，以鹽水(40 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(2.3 g，72%產率，98%純度)。

**步驟 2：2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0168】 向 2-(甲基硫代)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(2.3 g，7.6 mmol)之 DMF (40 mL)溶液中添加 *m*-CPBA(3.1 g，

15 mmol，80%純度)，然後在 65℃下將混合物攪拌 12 小時。完成之後，將反應混合物以水(30 mL)稀釋且以乙酸乙酯(EtOAc；30 mL × 4)萃取。將有機層合併，以鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色固體之標題化合物(1.95 g，粗製)。

**步驟 3：(S)-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0169】 將 7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-甲基磺醯基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(0.95 g，2.8 mmol)、(2*S*)-庚-2-胺(1.14 g，9.1 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA；1.7 mL，9.9 mmol)、及 NMP(N-甲基-2-吡咯啶酮；10 mL)添加至微波管中，將其密封且在 180℃、微波照射下加熱 1 小時。然後添加 DIPEA(0.247 mL，1.4 mmol)及(2*S*)-庚-2-胺(163 mg，1.4 mmol)，且在 180℃、微波照射下將所得混合物加熱 1 小時。完成後，將反應混合物以 EtOAc (20 mL)稀釋且以水(20 mL)萃取。將水層分離，以 EtOAc(20 mL × 3)萃取。將所有有機層合併，以鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(480 mg，46%產率，100%純度)。

**步驟 4a：(S)-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0170】 在 $N_2$ 下，向 7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(480 mg，1.3 mmol)之 MeOH (60 mL)溶液中添加 Pd-C(鈀/碳；10%純度，70 mg)。將懸浮液除氣且以 $H_2$ 吹掃數次，然後在 25℃、$H_2$(40 psi)下攪拌 12 小時。完成之後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮，以得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(430 mg，粗製)。

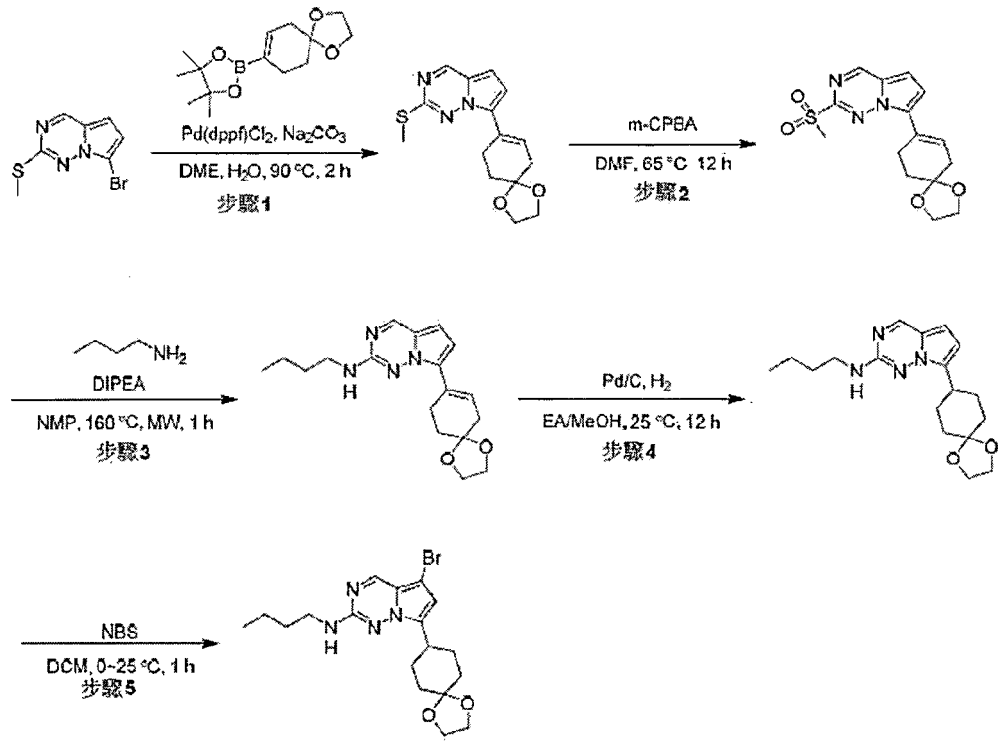
**步驟 4b：(S)-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0171】 向(S)-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(430 mg，1.2 mmol)之 DCM(10 mL)溶液中添加 $MnO_2$(399 mg，4.6 mmol)。在 25°C下，將所得混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC(薄層層析法)純化，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(250 mg，58%產率，99%純度)。

**步驟 5：(S)-5-溴-N-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

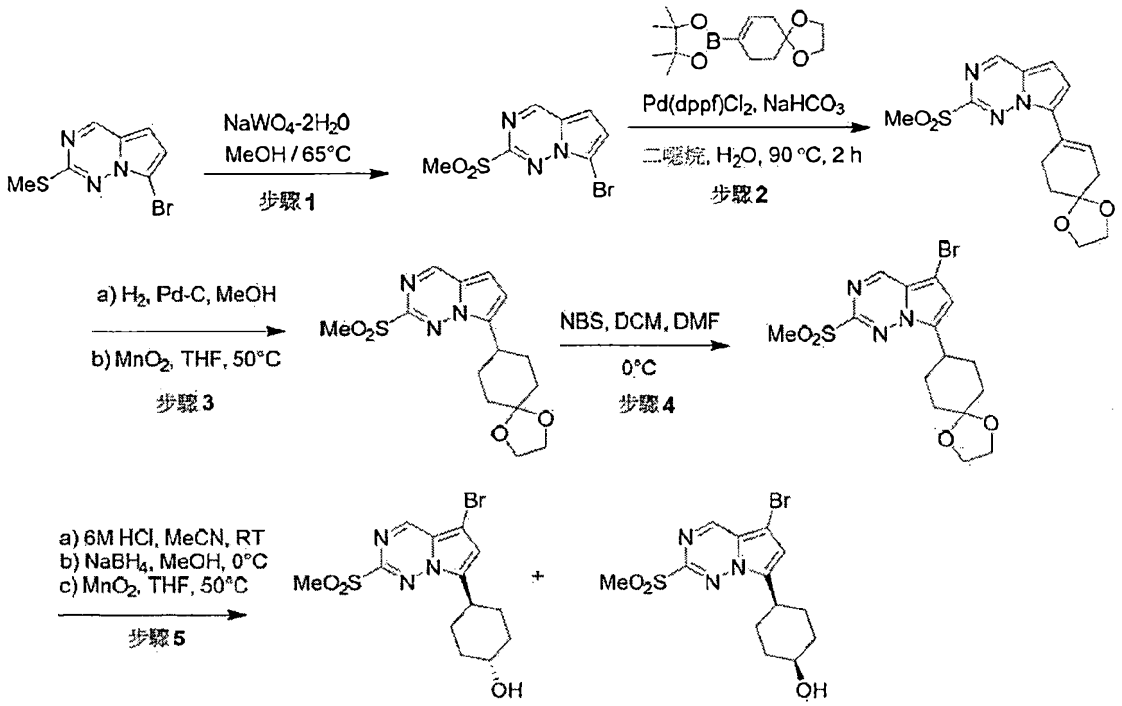
【0172】 在 0°C下，向 7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(250 mg，0.671 mmol)之 DCM(10 mL)溶液中添加 NBS(120 mg，0.671 mmol)。在 25°C下，將混合物攪拌 30 分鐘。完成之後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法純化，以得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(300 mg，99%產率)。

***C. 5-溴--N-丁基-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺***




【0173】 此合成以與實例 1 部分 B 中所述之合成類似的方式進行，在步驟 3 以(*S*)-庚-2-胺取代正丁胺。

***D. 順式及反式-4-(5-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇***




**步驟 1：7-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0174】 將 7-溴-2-(甲基硫代)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(25.0 g，102 mmol)及二水合鎢酸鈉(2.08 g，6.32 mmol)於 MeOH(183 mL)中之混合物以過氧化氫溶液(41.6 mL，408 mmol)處理。將懸浮液在 65°C下加熱，且在 10 分鐘內，其變得均質。加熱 2 小時之後，形成沉澱物。將熱混合物以 $H_2O$(25 mL)處理且使其緩慢冷卻至 RT(關閉加熱，但維持浴)。將產物過濾且以 $H_2O$ 洗滌，之後以庚烷洗滌，且在抽吸下乾燥隔夜。獲得亮黃色固體(25.1 g，89%)。

**步驟 2：2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0175】 將 7-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(270 mg，978 μmol)、1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-硼酸頻哪醇酯(390 mg，1.44 mmol)、及碳酸氫鈉(128 μL，3.29 mmol)之混合物懸浮於 1,4-二噁烷(9.7 mL)及 $H_2O$(3 mL)中，且藉由將 $N_2$ 鼓泡通過混合物 5 min 來將混合物除氣。將混合物以[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]-二氯鈀(ll)(48.8 mg，59.7 μmol)處理，然後在 90°C下加熱 30 min。將反應混合物冷卻至 RT，傾倒至 $H_2O$ 中，且以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，24 g 管柱，含 0 至 100%EtOAc 之己烷)純化。我們獲得 223 mg 產物。

**步驟 3：2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0176】 將 2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(190 mg，567 μmol)、及鈀/碳 10%負載(1.83 g，1.72 mmol)於 THF(7.00 mL)及 MeOH (10.0 mL)中之懸浮液抽真空且以 $N_2$ 回填 5 次。然後將混合物抽真空且以氫氣回填 5 次，且使其在 RT 下以 $H_2$ 球攪拌。4.5 小時之後，將混合物抽真空且以 N2(X3)回填，然後經由 Celite®過濾。將反應在真空中濃縮且自 THF 濃縮出殘餘物。將殘餘物溶解於 THF(7 mL)中並與來自 24 mg 實驗之粗

反應混合物合併。將其以活性氧化錳(IV)(240 mg，2.83 mmol)處理並在 50°C下加熱 30 min。1 小時之後，添加第二部分 200 mg $MnO_2$。將此動作再重複兩次(總計添加 4 次)，且將反應冷卻至 RT 並透過 Celite®過濾。粗物質(194 mg)「按原樣」用於下一步驟。

**步驟 4：5-溴-2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

【0177】 將 2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(194 mg，575 μmol)之 $CH_2Cl_2$ (3.00 mL)溶液於冰浴中冷卻且以溶解於 DMF (1 mL)中之 NBS (105 mg，592 μmol)處理。將反應混合物濃縮以移除 DCM 且分配於 $H_2O$ 與 EtOAc 之間。將各層分離，然後將水層以 EtOAc(X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$ X3、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(CombiFlash®，24 g 管柱，溶劑 A = 含 50% DCM 之己烷；溶劑 B = 含有 10% iPrOH 之含 50%DCM 之己烷)純化。我們獲得橙色膠狀物(193 mg，80%)。

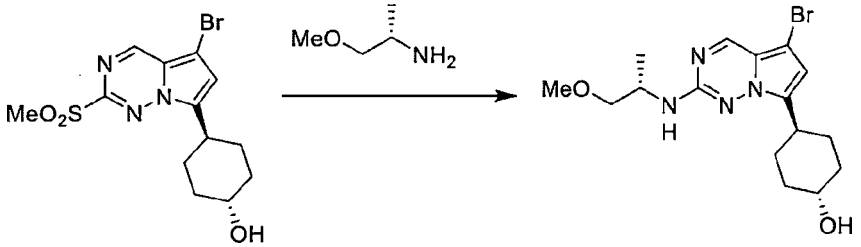
**步驟 5：(順式)-及(反式)-4-(5-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇**

【0178】 將 5-溴-2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(26.0 g，62.5 mmol)於 MeCN(400 mL)及丙酮(125 mL)中之溶液冷卻至 0°C且以鹽酸(65 mL，390 mmol)處理並使其攪拌 2 h。將揮發性溶劑移除，且將反應溶解於丙酮(500 mL)中並以另外的 HCl(6M，25 mL)處理。再攪拌 2 h，將反應混合物小心地傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 之經攪拌溶液中，且使混合物攪拌 20 min。將溶液以 EtOAc (X3)萃取，且將有機層洗滌(鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)並在真空中濃縮。試圖自 hex:EtOAc 再結晶出粗物質未成功。過濾熱懸浮液得到 5.88 g 純酮。將剩餘物質溶解於 75 mL 丙酮及 75 mL MeCN 且在 0°C下以 50 mL HCl 6M

處理。5 min 之後，將冰浴移除且使混合物在 RT 下攪拌 30 min。如上文處理反應，且我們獲得 17.92 g 物質。粗物質「按原樣」用於下一實驗。

【0179】 將上文獲得之酮(12.1 g，32.6 mmol)之 MeOH(250 mL)溶液冷卻至 0°C，以硼氫化鈉(5.34 g，136 mmol)處理，且使其攪拌 30 min。將混合物以飽和 $NH_4Cl$ 然後以 $H_2O$ 淬滅，且最終以 6M HCl 酸化至 pH 2-3。將混合物以 EtOAc 稀釋，將各層分離，且將水層以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(CombiFlash®，330 g 管柱，溶劑 A = 含 50%DCM 之己烷，溶劑 B = 含 20% IPA 之 50% DCM:己烷)純化。獲得作為主要產物之淺黃色固體(7.3 g)(反式)及 900 mg 淺黃色固體(其在主要產物之前溶離)(順式)。

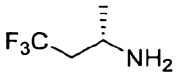
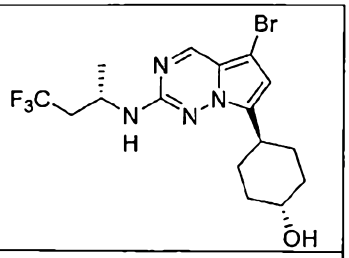
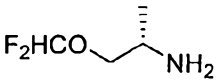
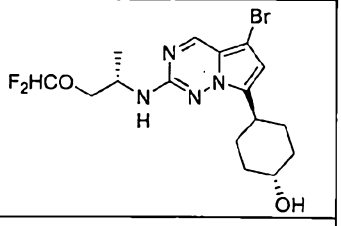
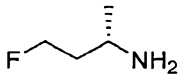
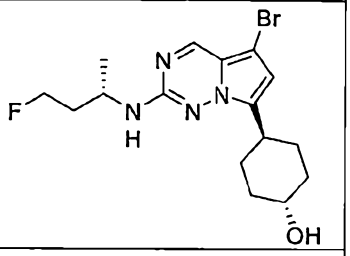
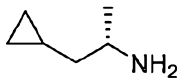
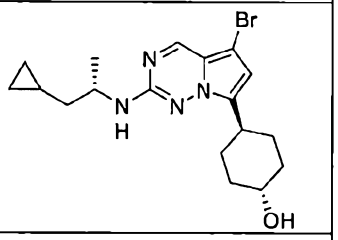
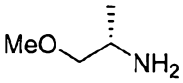
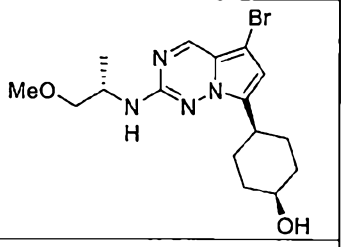
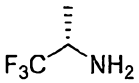
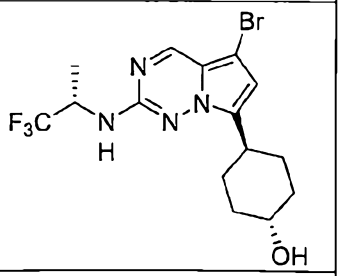
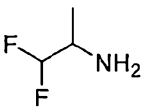
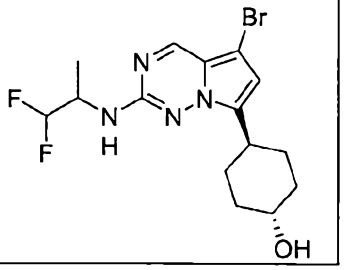
***E. (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇***

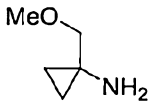
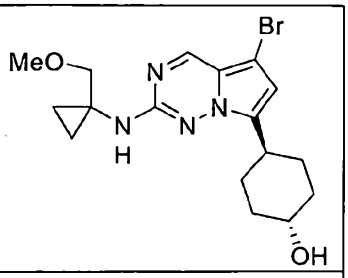
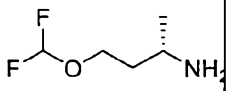
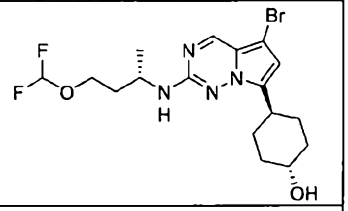
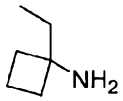
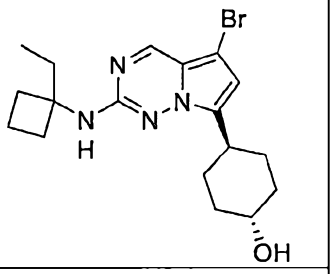
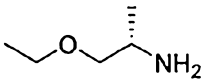
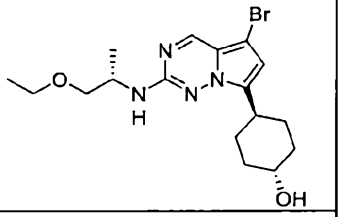
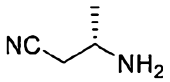
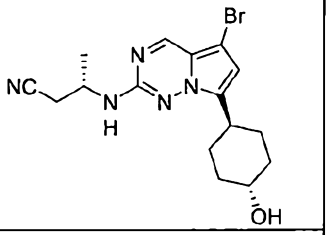
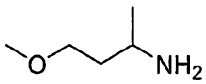
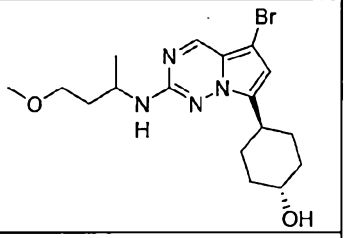
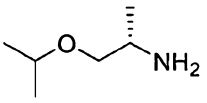
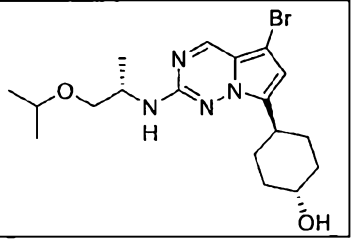


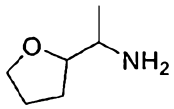
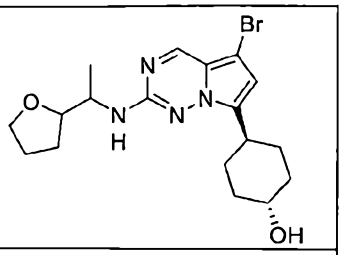
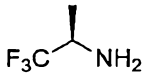
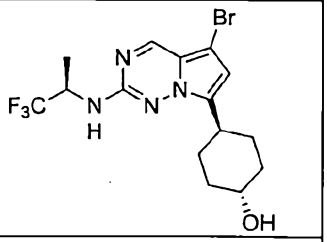
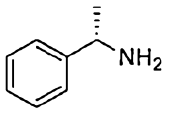
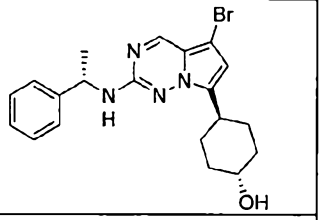
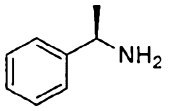
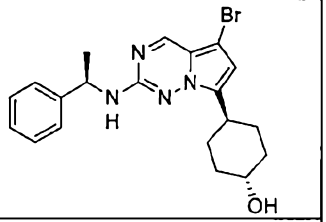
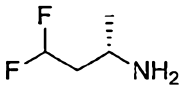
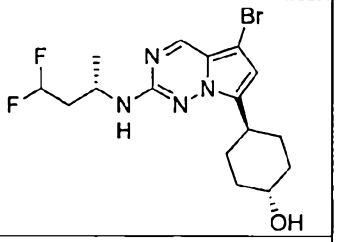
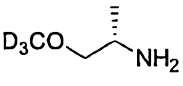
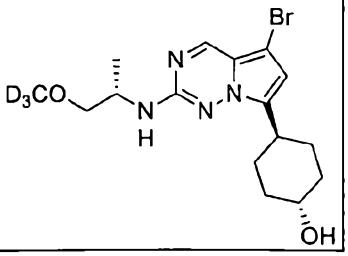

【0180】 將(反式)-4-(5-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(3.78 g，10.1 mmol)、(*S*)-1-甲氧基-2-丙胺(5.4 mL，50.5 mmol)、及 DIPEA (4.4 mL，25.3 mmol)於 NMP (9.5 mL)中之混合物密封並在 135°C下加熱 4 小時。將混合物冷卻至 RT，以 EtOAc (100 mL)稀釋，且以飽和 $NaHCO_3$ (3x)、水(3x)、及鹽水(3x)洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。我們獲得淺黃色泡沫(3.77 g，97%)，其「按原樣」用於後續反應。

【0181】 使用所指示之胺，與先前中間物類似地製備以下中間物：

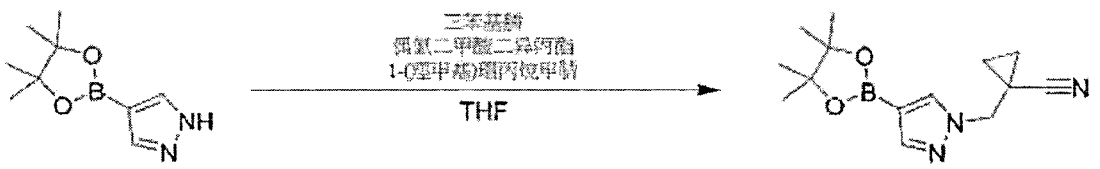
| 中間物 | 名稱 | 胺 | 結構 |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***F*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***G*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-(二氟甲氧基)丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***H*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-4-氟丁-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***I*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-環丙基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***J*** | (順式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***K*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***L*** | (反式)-4-(5-溴-2-((1,1-二氟丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***M*** | (反式)-4-(5-溴-2-((1-(甲氧基甲基)環丙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***N*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-4-(二氟甲氧基)丁-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***O*** | (反式)-4-(5-溴-2-((1-乙基環丁基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***P*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-乙氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***Q*** | (S)-3-((5-溴-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)胺基)丁腈 |  |  |
| ***R*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-4-甲氧基丁-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***S*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-異丙氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |

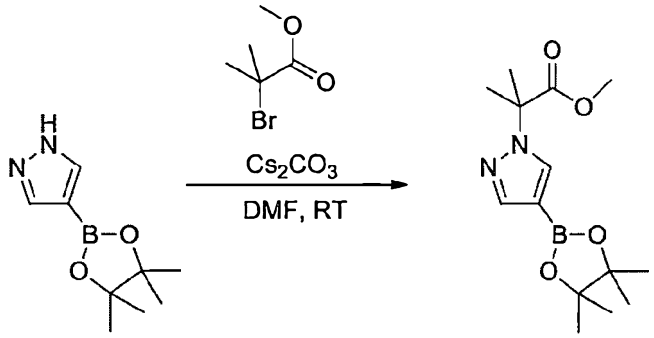
| | | | |
|---|---|---|---|
| ***T*** | (反式)-4-(5-溴-2-((1-(四氫呋喃-2-基)乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |
| ***U*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇 |  |  |
| ***V*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-苯基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇 |  |  |
| ***W*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((R)-1-苯基乙基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇 |  |  |
| ***BF*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-4,4-二氟丁-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇 |  |  |
| ***BG*** | (反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-三氘甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇 |  |  |

***X. 1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丙烷甲腈***



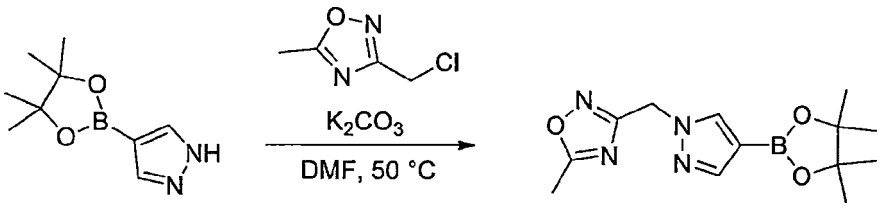
【0182】 將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(200 mg，1.01 mmol)及三苯基膦(397 mg，1.52 mmol)添加於 10 mL 圓底燒瓶中。添加 THF (2.00 mL)，之後添加 1-(羥甲基)環丙烷甲腈(107 μL，1.26 mmol)、及偶氮二甲酸二異丙酯(304 μL，1.52 mmol)。將溶液攪拌 48 小時。完成之後，將溶劑在真空中移除以得到呈淺黃色透明油狀物之標題化合物(1050 mg，粗製)，其「按原樣」用於後續步驟。使用 4-羥甲基噻嗪代替 1-(羥甲基)環丙烷甲腈，類似地製備 4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)噻嗪(*中間物 Y*)。

***Z. 甲基-2-甲基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸酯***



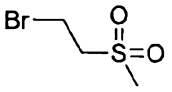
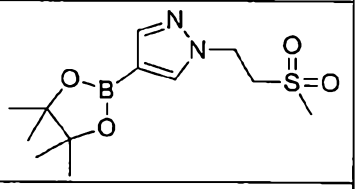
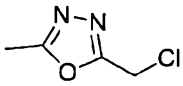
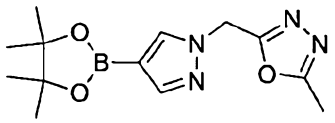
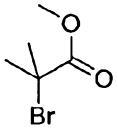
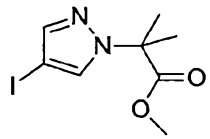
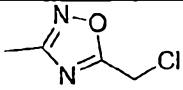
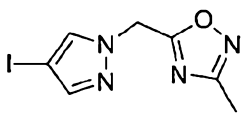
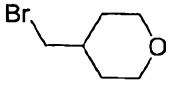
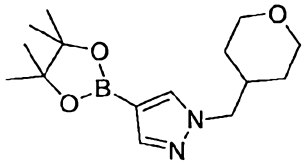

【0183】 將吡唑-4-硼酸頻哪醇酯(1.00 g，5.15 mmol)及碳酸銫(3.38 g，10.3 mmol)於 DMF (16.0 mL)中之混合物以 α-溴異丁酸甲酯(1.01 mL，7.73 mmol)處理，且使混合物在 RT 下攪拌 2 天。然後將粗混合物濃縮至乾，以 EtOAc 及水稀釋，且以 1N HCl (pH = 5-6)緩慢酸化。將有機相以 HC1 1N 洗滌，然後將水相以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物在以(A)己烷及(B) MTBE 溶離(梯度開始於 5%且在 40% MTBE 下開始收集產物)之 40 g 矽管柱(乾式包裝)上純化。蒸發揮發物之後，獲得呈白色固體之標題產物(988 mg，61%)。

***AA. 5-甲基-3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,2,4-噁二唑***

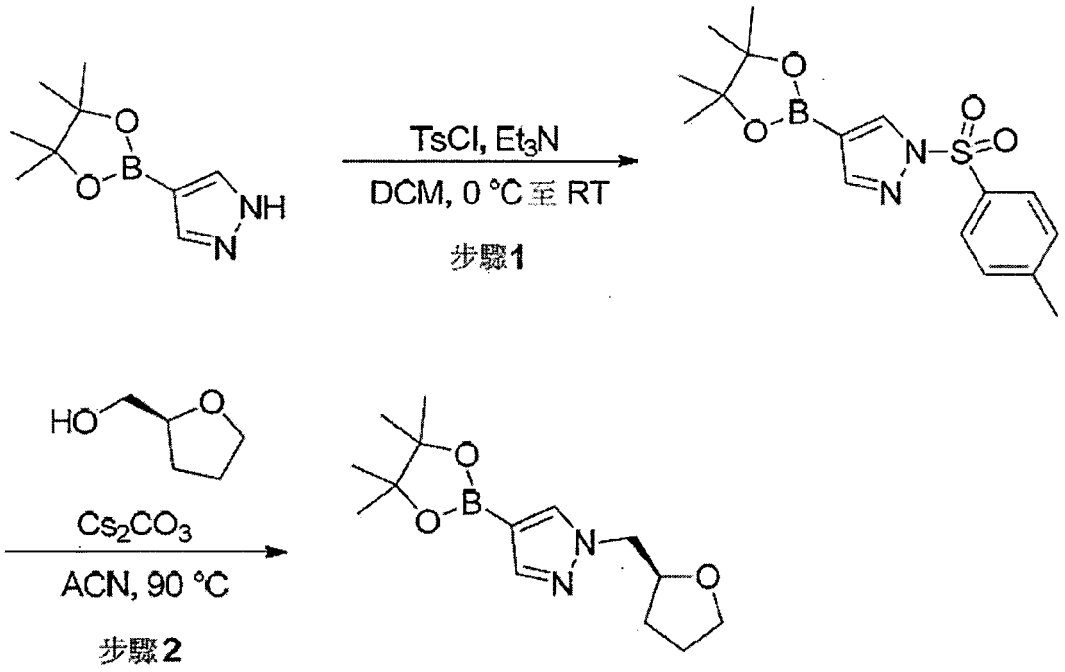



【0184】 在氮氣下將吡唑-4-硼酸頻哪醇酯(106 mg，0.535 mmol)、3-(氯甲基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(145 mg，1.07 mmol)、及碳酸鉀(142 mg，1.03 mmol)添加於小瓶中。然後添加無水 DMF (1.5 mL)，且將反應混合物加熱至 50°C隔夜。將剩餘鹽濾出，且在減壓下蒸發揮發物之後，將標題產物用於下一步驟(69 mg，47%)。

【0185】 使用所指示之烷化劑，與所指示之中間物類似地製備以下中間物。

| 中間物 | 名稱 | 類似中間物 | 烷化劑 | 結構 |
|---|---|---|---|---|
| **AB** | 1-(2-(甲基磺醯基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑 | Z |  |  |
| **AC** | 2-甲基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,3,4-噁二唑 | AA |  |  |
| **AD** | 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯 | Z |  |  |
| **AE** | 5-((4-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑 | AA |  |  |
| **AF** | 1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑 | Z (ACN 90°C) |  |  |

***AG. (S)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑***




**步驟 1：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1-甲苯磺醯基-1H-吡唑**

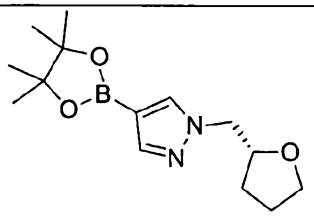
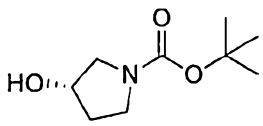
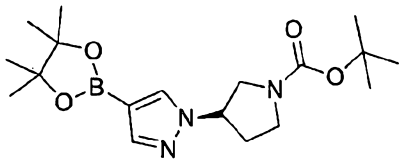
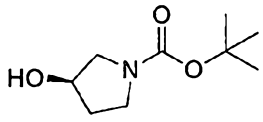
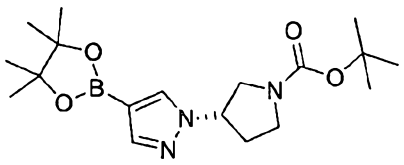
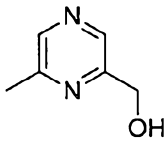
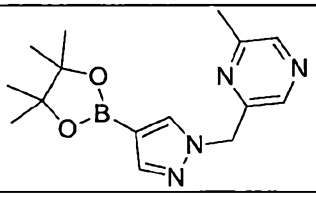
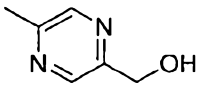
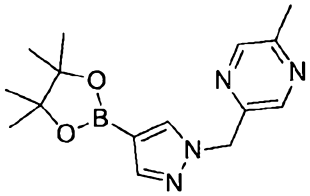
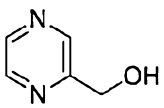
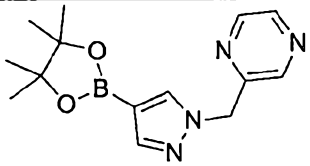
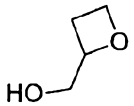
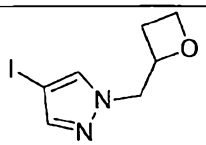
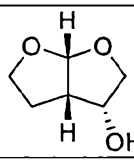
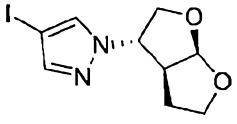
【0186】 將吡唑-4-硼酸頻哪醇酯(2.00 g，10.3 mmol)稱重至圓底燒瓶中，然後將該圓底燒瓶配備攪拌棒並以隔膜加蓋。將 DCM (40.0 mL)添加至燒瓶中，且使混合物攪拌直至發生溶解。將對甲苯磺醯氯(2.38 g，12.4 mmol)添加至混合物中，且使溶液於冰浴中冷卻至 0°C。然後經由注射器將三乙胺(TEA；1.89 mL，13.4 mmol)逐滴添加至混合物中。使混合物在 0°C下攪拌 10 分鐘，然後升溫至 RT，並使其攪拌隔夜。完成之後，將混合物以碳酸氫鈉水溶液淬滅並以 DCM 稀釋。將各相分離，且將水相以 DCM (2x)萃取。將有機相合併且以鹽水洗滌，然後經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。獲得呈白色固體之粗物質(3.42 g，95%)，且其「按原樣」用於以下反應。

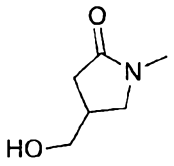
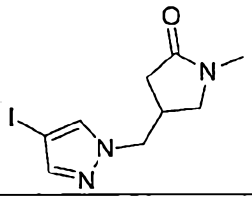
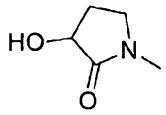
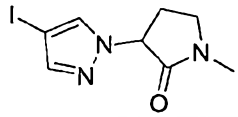
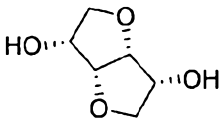
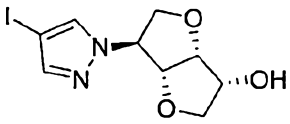
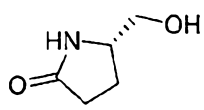
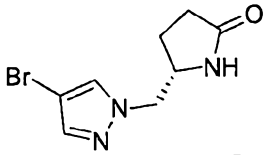
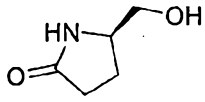
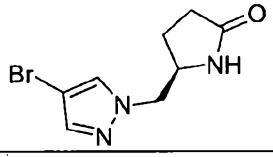
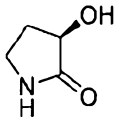
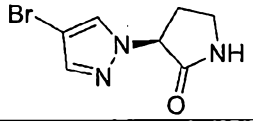
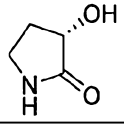
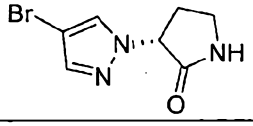
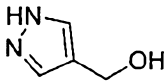
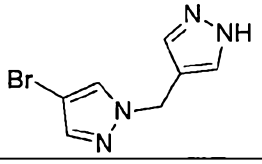
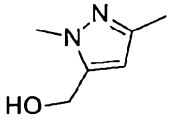
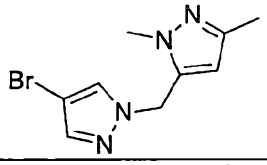
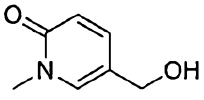
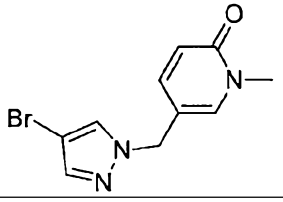
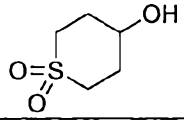
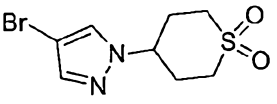
**步驟 2：(S)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑**

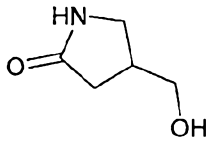
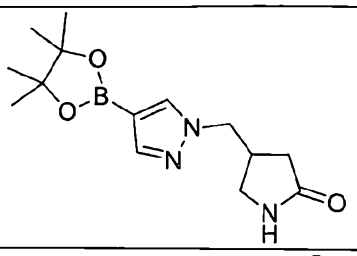
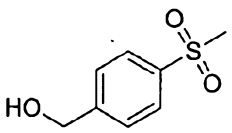
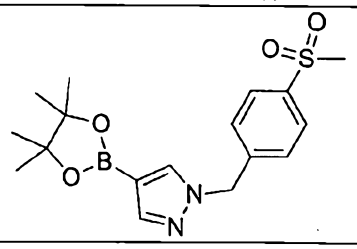
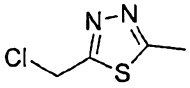
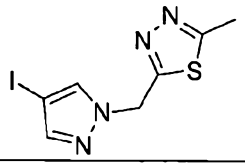
【0187】 將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(200 mg，0.574 mmol)、碳酸銫(207 mg，0.632 mmol)、(S)-(四氫呋喃-2-基)甲醇(79.4 mg，0.747 mmol)全部添加至含有 2.0 mL MeCN 之密封管中。將混合物在 90°C下加熱

隔夜。完成之後，將此混合物在減壓下濃縮，且按原樣(160 mg，粗製)用於下一反應。

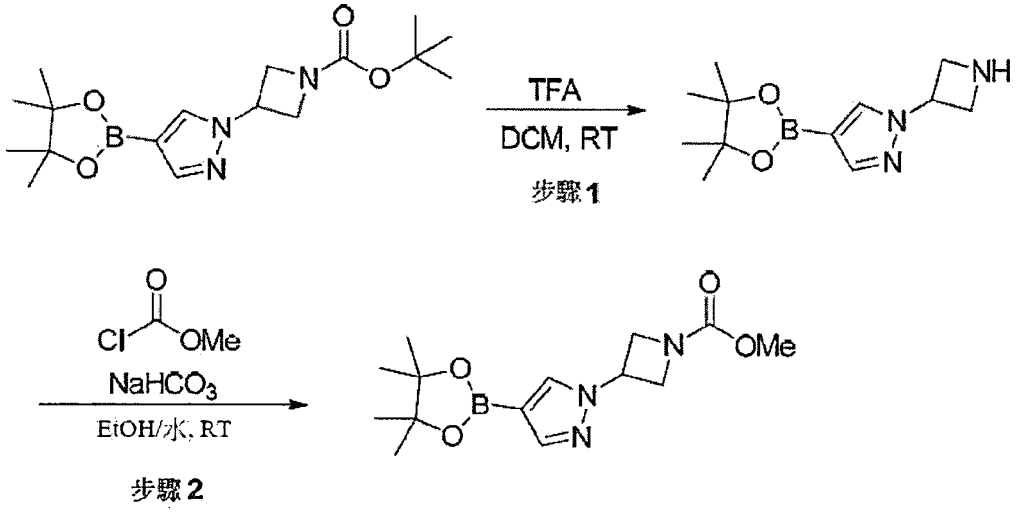
【0188】 使用所指示之醇，類似地製備以下各化合物：

| 中間物 | 名稱 | 醇 | 結構 |
|---|---|---|---|
| **AH** | (R)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑 | |  |
| **AI** | (S)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 |  |  |
| **AJ** | (S)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 |  |  |
| **AK** | 2-甲基-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡嗪 |  |  |
| **AL** | 2-甲基-5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡嗪 |  |  |
| **AM** | 2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡嗪 |  |  |
| **AN** | 4-碘-1-(氧呾-2-基甲基)-1H-吡唑 |  |  |
| **AO** | 1-((3S,3aS,6aR)-六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)-4-碘-1H-吡唑 |  |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **AP** | 4-((4-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-1-甲基吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AQ** | 3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-1-甲基吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AR** | (3R,3aR,6S,6aR)-6-(4-碘-1H-吡唑-1-基)六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 |  |  |
| **AS** | (S)-5-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AT** | (R)-5-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AU** | (S)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AV** | (R)-3-(4-溴-1H-吡唑-1-基)吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **AW** | 1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-4-溴-1H-吡唑 |  |  |
| **AX** | 5-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)-1,3-二甲基-1H-吡唑 |  |  |
| **AY** | 5-((4-溴-1H-吡唑-1-基)甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 |  |  |
| **AZ** | 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)四氫-2H-硫代哌喃1,1-二氧化物 |  |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **BA** | 4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡咯啶-2-酮 |  |  |
| **BB** | 1-(4-(甲基磺醯基)苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑 |  |  |
| **BH** | 2-((4-碘-1H-吡唑-1-基)甲基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑 |  |  |

***BC. 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吖啶-1-甲酸甲酯***



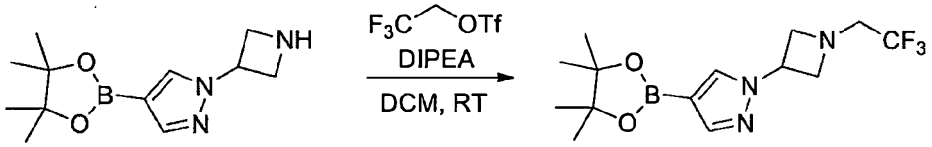

**步驟 1：1-(吖啶-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑**

【0189】 將 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吖啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.275 mmol)溶解於 DCM (3.0 mL)中。然後添加 TFA (0.425 mL，5.50 mmol)，且將混合物在 RT 下攪拌 2 小時。完成之後，將混合物濃縮，且粗產物「按原樣」(65 mg)用於下一反應。

**步驟 2：3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)吖啶-1-甲酸甲酯**

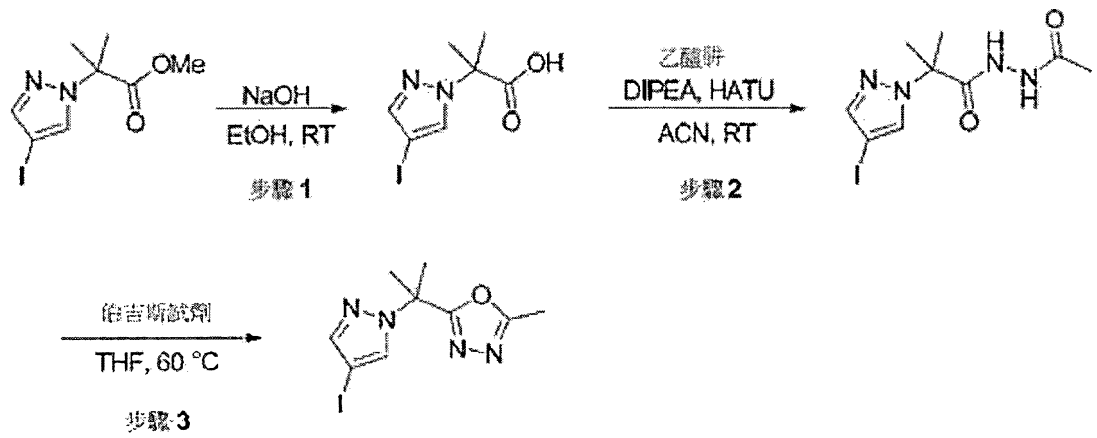
【0190】 將 1-(吖啶-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(70 mg，0.281 mmol)溶解於 EtOH (5.0 mL)及水(0.5 mL)之混合物中。然後添加碳酸氫鈉(47.2 mg，0.562 mmol)及氯甲酸甲酯(0.03 mL，0.384 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 3 小時。完成之後，將混合物濃縮，且粗產物「按原樣」用於下一反應。

***BD. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1-(1-(2,2,2-三氟乙基)吖啶-3-基)-1H-吡唑***




【0191】 在火焰乾燥之燒瓶中，將 1-(吖啶-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(71 mg，0.285 mmol)溶解於 DCM (3.0 mL)中。然後，在氮氣下添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(88.7 mg，0.371 mmol)及 DIPEA (0.055 mL，0.2314 mmol)，且將反應混合物在 RT 下攪拌。完成之後，將反應混合物在減壓下濃縮，且粗物質「按原樣」用於下一反應。

***BE. 2-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(一般方法 A)***




**步驟 1：2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸**

【0192】 將 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(500 mg，1.70 mmol)溶解於 EtOH (33.6 mL)中，然後添加 1N NaOH (34.0 mL，34.0 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應以 36 mL HCl 1N 淬滅，然後以鹽水及 EtOAc 稀釋。將水相以 EtOAc 萃取 3x。將合併之有機相以 $MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈白色固體之標題產物(635 mg，粗製)。

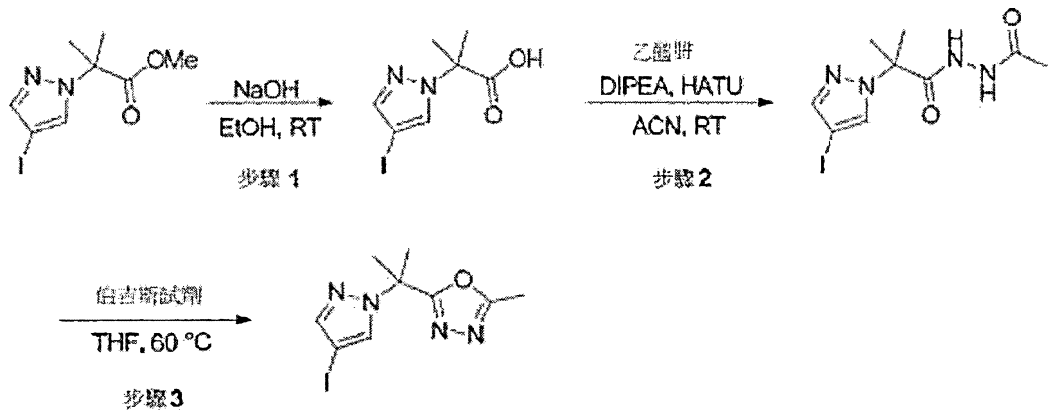
**步驟 2：N'-乙醯基-2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼**

【0193】 將 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸(175 mg，625 μmol)溶解於無水乙腈(ACN；4.5 mL)中且添加 DIPEA (241 μL，1.37 mmol)，之後添加乙醯肼(119 mg，1.56 mmol)及 HATU ((二甲基胺基)-*N*,*N*-二甲基(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)甲脒六氟磷酸鹽(291 mg，750 μmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌隔夜。完成之後，將溶劑在減壓下移除，且將殘餘物以 EtOAc 稀釋且接連以 HCl 1 N、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、及鹽水洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟。獲得呈白色固體之標題產物(250 mg)。

**步驟 3：2-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑**

【0194】 將 N'-乙醯基-2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼(125 mg，372 μmol)溶解於無水 THF (5 mL)中，然後添加伯吉斯試劑(232 mg，930 μmol)。然後在 60°C下，將所得溶液加熱 15 小時。完成之後，將反應以 EtOAc 及水稀釋，且將有機相以 HCl 1N、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、及鹽水洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得粗製白色固體(84.5 mg)未經進一步純化即直接用於下一步驟。

***BI:2-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑:***




**步驟 1：2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸**

【0195】 將 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(500 mg，1.70 mmol)溶解於 EtOH (33.6 mL)中，然後添加 1N NaOH (34.0 mL，34.0 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應以 36 mL HCl 1N 淬滅，然後以鹽水及 EtOAc 稀釋。將水相以 EtOAc 萃取 3x。將合併之有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮以得到呈白色固體之標題產物(635 mg，粗製)。

**步驟 2：N'-乙醯基-2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼**

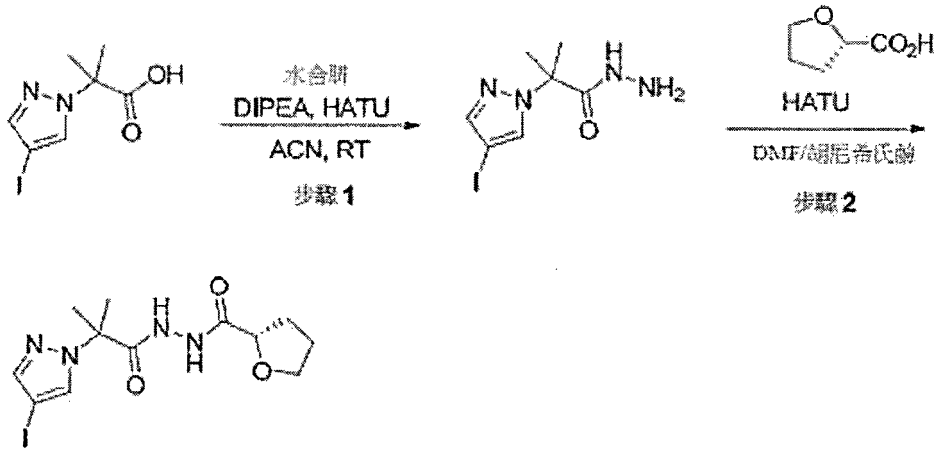
【0196】 將 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸(175 mg，625 μmol)溶解於無水 ACN (4.5 mL)中且添加 DIPEA (241 μL，1.37 mmol)，之後添加乙醯肼(119 mg，1.56 mmol)及 HATU (291 mg，750 μmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌隔夜。完成之後，將溶劑在減壓下移除，且將殘餘物以 EtOAc 稀釋且接連以 HCl 1N、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、及鹽水洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。粗產物未經進一步純化即直接用於下一步驟。獲得呈白色固體之標題產物(250 mg)。

**步驟 3：2-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)丙-2-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑**

【0197】 將 N'-乙醯基-2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼(125 mg，372 μmol)溶解於無水 THF (5 mL)中，然後添加伯吉斯試劑(232 mg，930 μmol)。然後在 60°C下，將所得溶液加熱 15 小時。完成之後，將反應以 EtOAc 及水稀釋，且將

有機相以 HCl 1N、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、及鹽水洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得粗製白色固體(84.5 mg)未經進一步純化即直接用於下一步驟。

***BJ:(S)-N'-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯基)四氫呋喃-2-碳醯肼***




步驟 1：**2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼**

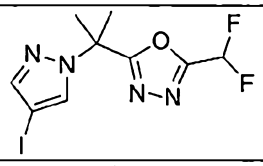
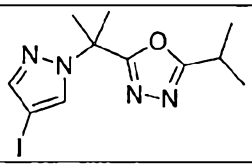
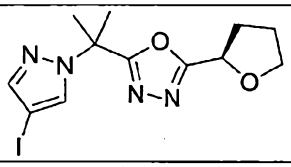
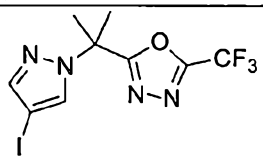
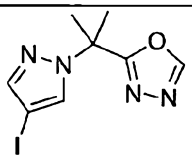
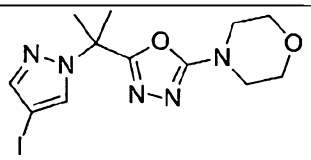
【0198】 向 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸(1.33 mL，3.57 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.37 mL，7.82 mmol)之 DMF (25.0 mL)溶液中添加 HATU (1.62 g，4.14 mmol)。將混合物攪拌 10 min。添加肼(25 mL，3.57 mmol)，且在室溫(RT)下添加獲得之混合物達 10 分鐘。將反應混合物以 EtOAc 稀釋且以飽和 $NaHCO_3$ (X3)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，且在真空下濃縮。將殘餘物藉由使用 20% MeOH、2.5% $NH_4OH$ 於 DCM 中之矽膠層析法純化。LCMS: m/z = 294.9 (M=H)+。

**步驟 2：(S)-N'-(2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯基)四氫呋喃-2-碳醯肼**

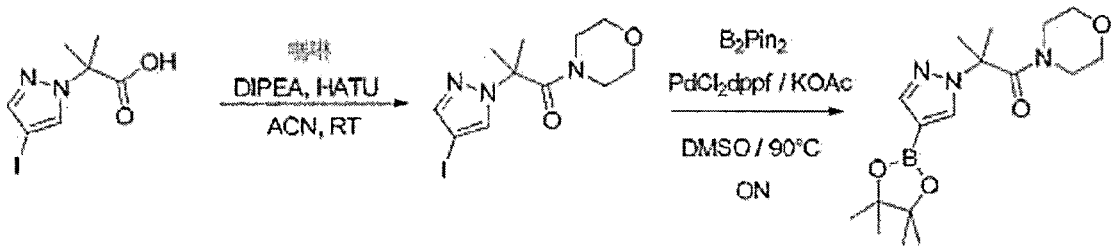
【0199】 將 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙醯肼(200 mg，680 μmol)溶解於 DMF (15 mL)中。向溶液中添加 DIPEA (199 μL，2.04 mmol)，且將混合物冷卻至 0°C，且添加(s)-(+)-四氫-2-糠酸(49.5 uL，505 μmol)。然後在 RT 下，將溶液攪拌隔夜。將混合物蒸發且藉由使用含 20% MeOH 之 DCM /DCM (10-50%)之急

驟層析法純化。LCMS: m/z = 393.0 (M+H)+。將如此獲得之二醯基醯肼使用下表中所指出之條件進行環化。

【0200】 使用所指示之環化條件，與所指示之中間物類似地製備以下中間物：

| 中間物 | 一般方法 | 結構 | 環化條件 |
|---|---|---|---|
| BK | BI |  | TFAA/胡尼希氏鹼/DMF/ON |
| BL | BI |  | 伯吉斯試劑/THF/微波/120℃/30 min |
| BM | BJ |  | 伯吉斯試劑/THF/微波/120℃/30 min |
| BN | BJ |  | TFAA/DMF/0℃至RT 隔夜 |
| BO | BJ |  | 伯吉斯試劑/THF/微波/80℃/60 min |
| BP | BJ (CDI/胡尼希氏鹼/DMF/DCM 0℃，然後嗎啉，微波 120℃/30 min |  | 伯吉斯試劑/THF/微波/120℃/30 min |

***BQ及BR：2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基-1-N-嗎啉基丙-1-酮(中間物BQ)及2-甲基-1-N-嗎啉基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮(中間物BR)。***



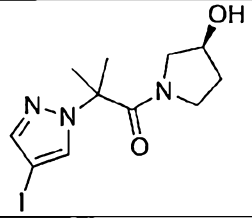
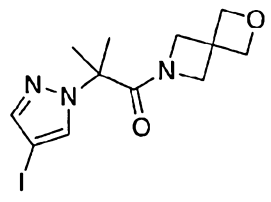

**步驟1：2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基-1-N-嗎啉基丙-1-酮。**

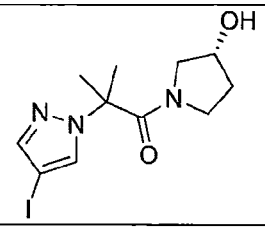
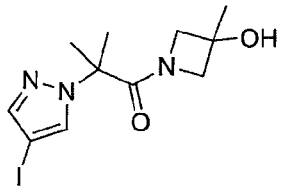
【0201】 向 2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸(401 mg，1.43 mmol)、嗎啉(317 μL，3.58 mmol)、及 N,N-二異丙基乙胺(550 μL，3.14 mmol)之 DMF (10 mL)溶液中添加 HATU (652 mg，1.66 mmol)。在 55°C下，將所得混合物攪拌隔夜。將殘餘物以 $H_2O$ 稀釋且以 EtOAc (X3)萃取。將合併之各層洗滌($H_2O$ X4、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(以含 0 至 80% EtOAc 之己烷)純化以得到所要產物(347 mg，69%)。$^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, $J$ = 0.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 8H), 1.78 (s, 6H)。LCMS m/z = 349.9 (M+H)+。

**步驟 2：2-甲基-1-N-嗎啉基-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮**

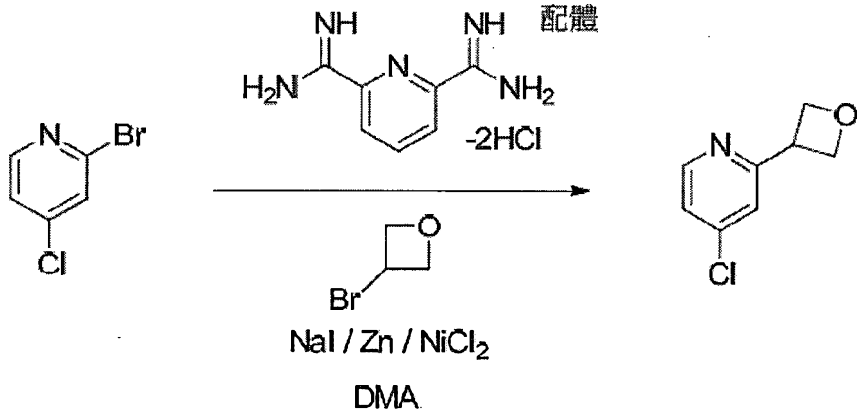
【0202】 在火焰乾燥之燒瓶中添加 DMSO (二甲亞碸；2. mL)，其經氬氣除氣 10 min (用長針鼓泡，於聲處理浴中))，然後添加 KOAc (142 mg，1.43 mmol)、雙(頻哪醇合)二硼(175 mg，676 μmol)、及 2-(3-碘-1H-吡咯-1-基)-2-甲基-1-N-嗎啉基丙-1-酮(200 mg, 573 μmol)，且將反應混合物再除氣 10 min，然後在 RT 下攪拌 20 min。然後添加 $PdCl_2dppf$，且在 90°C下，將所得混合物攪拌隔夜。將殘餘物以 $H_2O$ 稀釋且以 EtOAc (X3)萃取。將合併之各層洗滌(飽和 $NH_4Cl$、飽和 $NaHCO_3$、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(以含 0 至 20% IPA 之 DCM)純化以得到所要產物(143 mg，72%)。LCMS m/z = 350.1 $(M+H)^+$。

【0203】 類似於 BQ 基 BR 製備以下各化合物：

| 中間物 | 結構 | 中間物 | 結構 |
|---|---|---|---|
| BS |  | BU |  |

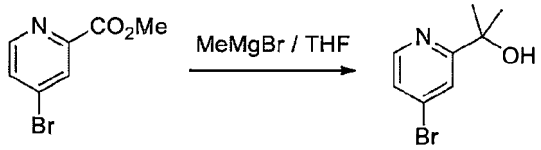
| | | | |
|---|---|---|---|
| BT |  | BV |  |

***BW：4-氯-2-(氧呾-3-基)吡啶***



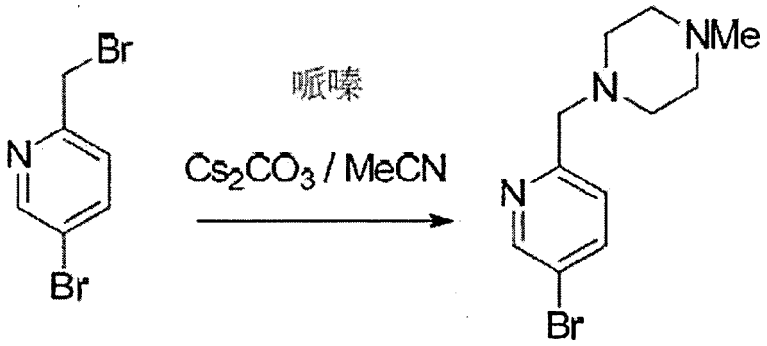

【0204】 如 *J. Org. Chem.* **82**:7085,2017 中所述製備所指示之配體。在火焰乾燥之 5 mL 微波小瓶中連續添加已二酸二甲酯(DMA；5 mL)、配體(15.3 mg，65.0 μmol)、氯化鎳、二甲氧基乙烷加成物(14.7 mg，65.0 μmol)、碘化鈉(48.7 mg，325 μmol)、2-溴-4-氯吡啶(286 μL，1.30 mmol)、3-溴氧呾(162 μL，1.95 mmol)、鋅(173 mg，2.60 mmol)、三氟乙酸(10.0 μL，130 μmol)。將小瓶加蓋，且將氬氣在聲波浴中鼓泡至溶液中達 8 分鐘。在攪拌之情況下，將反應混合物加熱至 60°C 隔夜，然後透過 Celite®墊過濾，隨後以 EtOAc 洗滌。然後將濾液以 5% $NH_4OH$ 水溶液洗滌。將有機層以鹽水洗滌，經由 $MgSO_4$ 乾燥，並過濾，且在真空下濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(矽膠且以含 10 至 100% EtOAc 之己烷溶離)純化。獲得淺黃色油狀物(41.0 mg，19 %)。LCMS m/z = 350.1 $(M+H)^+$。

***BX：2-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-醇***



【0205】 在 0°C、氬氣下，將 4-溴吡啶甲酸甲酯(500 mg，2.31 mmol)溶解於無水 THF (10 mL)中，且逐滴添加 MeMgBr (1.70 mL，5.09 mmol)。30 min 之後，在 RT 下，將溶液攪拌 1 小時，然後在-17°C下「按原樣」儲存隔夜。將所得溶液以水稀釋且以 EtOAc (X2)萃取。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將殘餘物在以含 5 至 100% EtOAc 之己烷溶離之 12 g 矽管柱上純化。所要產物以無色油狀物(256 mg，51 %)之形式獲得。LCMS m/z = 215.8 / 217.8 (M+H)+。

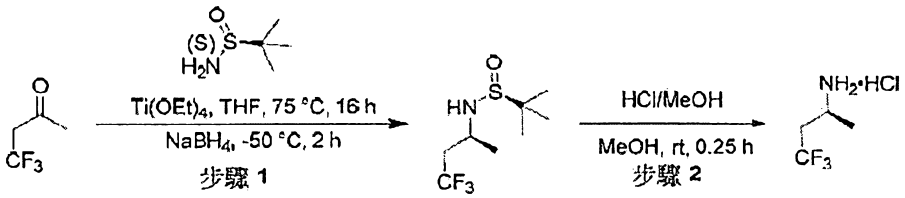
***BY：1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪***




【0206】 向 5-溴-2-(溴甲基)吡啶(70.0 mg，279 μmol)之 MeCN (1 mL)溶液中添加碳酸銫(137 mg，418 μmol)。將所得料漿在 RT 下攪拌且添加 1-甲基哌嗪(46.4 μL，418 μmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 1 小時。將如此獲得之粗產物溶液(亦含有四級鹽)「按原樣」用於下一步驟。

**胺之製備：**

***中間物 F 之胺：(S)-4,4,4-三氟丁-2-胺鹽酸鹽***



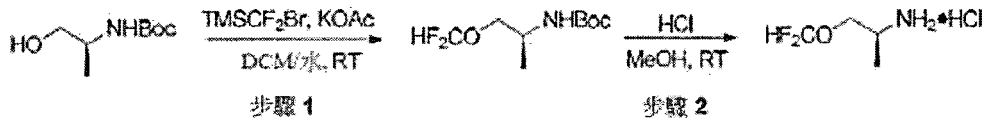

**步驟 1：(S)-2-甲基-N-((S)-4,4,4-三氟丁-2-基)丙-2-亞磺醯胺**

【0207】 將 4,4,4-三氟丁-2-酮(5 g，39.7 mmol，1 當量)、2-甲基丙-2-亞磺醯胺(4.8 g，39.7 mmol，1.0 當量)、及 $Ti(OEt)_4$ (16.4 mL，79.3 mmol，2 當量)於 THF (30 mL)中之混合物除氣且以 $N_2$ 吹掃 3 次，然後將混合物加熱至 75°C達 16 小時。TLC 指出形成一個新的斑點(UV=254 nm)，然後將混合物冷卻至 RT 然後冷卻至 -50°C，在-50°C下，將 $NaBH_4$ (6.0 g，158.6 mmol，4.0 當量)緩慢添加至混合物中，在此溫度下，將混合物攪拌 2 小時。完成之後，將反應混合物傾倒至飽和 $Na_2CO_3$ (200 mL)之冰水中且以 DCM (200 mL)稀釋。然後將混合物過濾，且將濾液以 DCM (200 mL × 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(200 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，在真空中濃縮以得到殘餘物。將殘餘物藉由管柱層析法($SiO_2$，石油醚/EtOAc=10/1 至 5/1)純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(5.3 g，58%產率)。LCMS: (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 232.0。

**步驟 2：(S)-4,4,4-三氟丁-2-胺鹽酸鹽**

【0208】 向 2-甲基-N-(3,3,3-三氟-1-甲基-丙基)丙-2-亞磺醯胺(1 g，4.3 mmol，1 當量)之 DCM (2 mL)溶液中添加 HCl/EtOAc (4 M，2 mL，1.85 當量)。在 25°C 下，將混合物攪拌 0.25 小時。完成之後，將反應混合物在減壓下濃縮以得到粗殘餘物。將殘餘物藉由自 DCM (5 mL)再結晶來純化，以得到呈白色固體之 4,4,4-三氟丁-2-胺鹽酸鹽(0.6 g，84.84%產率)，其藉由 $^1H$ NMR 確認。

***中間物 G 之胺：(S)-1-(二氟甲氧基)丙-2-胺鹽酸鹽***




**步驟 1：(*S*)-(1-(二氟甲氧基)丙-2-基)胺甲酸第三丁酯**

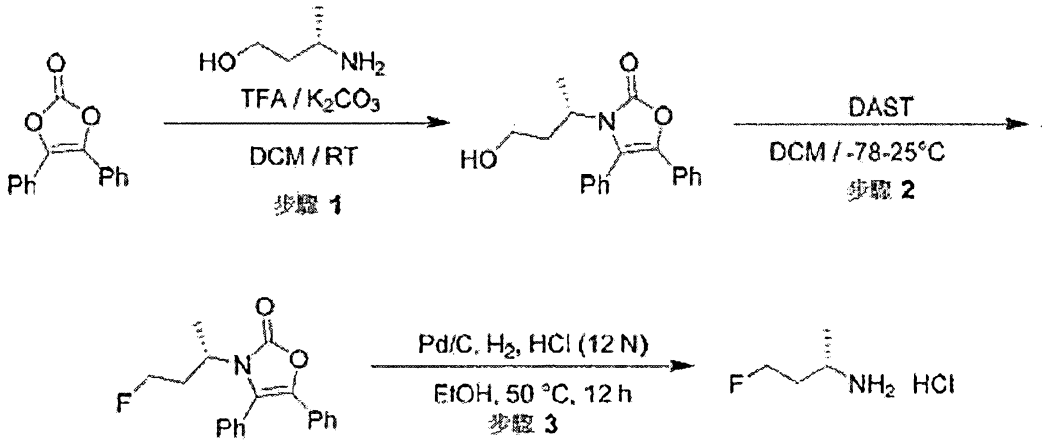
【0209】 向(*S*)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(2.40 g，13.4 mmol)及乙酸鉀(3.99 g，40.3 mmol)之 DCM (9.60 mL)/水(9.60 mL)溶液中添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷(3.19 mL，20.1 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 7 天。完成之後，

添加 DCM 及水。將水層以 DCM 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮(3 g，粗製)。

**步驟 2：(*S*)-1-(二氟甲氧基)丙-2-胺鹽酸鹽**

【0210】 向(*S*)-(1-(二氟甲氧基)丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(3 g，13.3 mmol)之 MeOH (25 mL)溶液中添加鹽酸(33.5 mL，134 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 3 小時。完成之後，將揮發物在減壓下蒸發。將殘餘物以 MTBE 研磨且過濾，以得到(*S*)-1-(二氟甲氧基)丙-2-胺鹽酸鹽(1.29 g，粗製)。

***中間物 H 之胺：(S)-1-氟丙-2-胺鹽酸鹽***




**步驟 1：(S)-3-(4-羥基丁-2-基)-4,5-二苯基噁唑-2(3H)-酮**

【0211】 在 RT 下，使(S)-3-胺基丁-1-醇(4.25 mL，42.0 mmol)及 4,5-二苯基-1,3-二側氧基 l-2-酮(10.0 g，42.0 mmol)於 DMF (125 mL)中之混合物攪拌隔夜。將反應以 $H_2O$ 稀釋且以 EtOAc (X5)萃取，且將合併之有機層洗滌($H_2O$ X5、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)，且在真空中濃縮。將殘餘物以 TFA (39.0 mL，504 mmol)處理且使溶液攪拌 2 小時。將溶液濃縮，且將殘餘物溶解於 MeOH 中且以 $K_2CO_3$ (11.9 mL，210 mmol)處理，且使混合物攪拌 1 小時。將混合物濃縮且將殘餘物以 $H_2O$ 稀釋並以 EtOAc (X3)萃取，且將合併之有機層洗滌($H_2O$ X2、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(含 0 至 100% EtOAc 之己烷)純化，以得到無色固體(7.60 g，59%)。

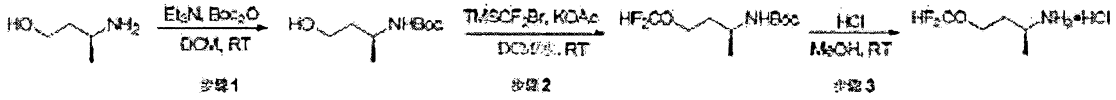
**步驟 2：(S)-3-(1-氟丙-2-基)-4,5-二苯基噁唑-2(3H)-酮**

【0212】 在 RT 下，將(S)-3-(4-羥基丁-2-基)-4,5-二苯基噁唑-2(3H)-酮(1.00 g，3.23 mmol)之甲苯(10 mL)溶液以 2-吡啶磺醯氟(603 mg，3.56 mmol)處理，接著以 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (971 μL，6.37 mmol)逐滴處理隔夜。將混合物以 8 mL DCM 稀釋且再繼續攪拌 24 h。將 DCM 在真空中移除，且將殘餘物以 $H_2O$ 稀釋並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，12 g 管柱，含 0 至 100% EtOAc 之己烷)純化。獲得無色固體(411 mg，41%)。

**步驟 3：(S)-1-氟丙-2-胺鹽酸鹽**

【0213】 在 50°C、氣球下，將(S)-3-(4-氟丁-2-基)-4,5-二苯基噁唑-2(3H)-酮(405 mg，1.30 mmol)之 MeOH (10 mL)溶液(其含有 HCl (542 μL，6.50 mmol)及 10% wt 鈀/活性碳(400 mg)氫化隔夜。將混合物透過 Celite®過濾且將殘餘物濃縮。$^1H$ NMR 顯示混合物，且符合所要產物及二苯乙烷。粗物質「按原樣」用於後續步驟。假定理論產率。

***中間物 N 之胺：(S)-4-(二氟甲氧基)丁-2-胺鹽酸鹽***




**步驟 1：(*S*)-(4-羥基丁-2-基)胺甲酸第三丁酯**

【0214】 向(*S*)-3-胺基丁-1-醇(2.00 g，22.4 mmol)之 DCM (10.0 mL)溶液中添加 TEA (4.74 mL，33.7 mmol)及二碳酸二第三丁酯(5.67 mL，24.7 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 16 小時。完成之後，添加冰水，然後將水層以 DCM 萃取兩次。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到標題化合物(4.12 g，粗製)。

**步驟 2：(*S*)-4-(二氟甲氧基)丁-2-基)胺甲酸第三丁酯**

【0215】 向(*S*)-(4-羥基丁-2-基)胺甲酸第三丁酯(1.00 g，5.28 mmol)及乙酸鉀(1.57 g，15.9 mmol)之 DCM (3.78 mL)/水(3.78 mL)溶液中添加(溴二氟甲基)三甲基矽烷(1.26 mL，7.93 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 4 天。完成之後，添加 DCM 及水。將水層以 DCM 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到標題化合物(1.26 g，粗製)。

**步驟 3：(*S*)-4-(二氟甲氧基)丁-2-胺鹽酸鹽**

【0216】 向(*S*)-(4-(二氟甲氧基)丁-2-基)胺甲酸第三丁酯(630 mg，2.63 mmol)之 MeOH (9.41 mL)溶液中添加鹽酸(6.58 mL，26.3 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 4 小時。完成之後，將揮發物在減壓下蒸發。將殘餘物以 MTBE 研磨且過濾，以得到(*S*)-4-(二氟甲氧基)丁-2-胺鹽酸鹽(399 mg，粗製)。

***中間物 BF 之胺：(S)-4,4-二氟丁-2-胺鹽酸鹽***

**步驟 1：(S)-3-(2-側氧基-4,5-二苯基噁唑-3(2H)-基)丁醛。**

【0217】 在 0°C下，向 3-[(1S)-3-羥基-1-甲基-丙基]-4,5-二苯基-噁唑-2-酮(5 g，16.16 mmol，1 當量)之 DCM (50 mL)溶液中添加 DMSO (3.79 mL，48.5 mmol，3 當量)、TEA (6.75 mL，48.5 mmol，3 當量)、及吡啶-三氧化硫(5.14 g，32.3 mmol，2 當量)。然後在 25°C下，將混合物攪拌 16 小時。完成之後，將混合物在真空中濃縮。將殘餘物以水(50 mL)稀釋並以 EtOAc (3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層以鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法($SiO_2$，石油醚/EtOAc=6:1)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(2.7 g，54%產率)。

**步驟 2：(S)-3-(4,4-二氟丁-2-基)-4,5-二苯基噁唑-2(3H)-酮。**

【0218】 在 0°C下，向(3S)-3-(2-側氧基-4,5-二苯基-噁唑-3-基)丁醛(2.3 g，7.5 mmol，1 當量)之無水 DCM (45 mL)溶液中添加 DAST (12.1 g，74.8 mmol，9.9 mL，10 當量)。然後在 15°C下，將混合物攪拌 16 小時。完成時，將混合物以飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)淬滅並以 DCM 50 mL × 2)萃取。將合併之有機層以水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法($SiO_2$，石油醚/EtOAc=20/1)純化，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.9 g，76%產率)。

**步驟 3：(S)-4,4-二氟丁-2-胺鹽酸鹽。**

【0219】 在 $N_2$ 下，向 3-[(1S)-3,3-二氟-1-甲基-丙基]-4,5-二苯基-噁唑-2-酮(2.2 g，6.68 mmol，1 當量)之 EtOH (80 mL)溶液中添加 HCl (12 M，2.78 mL，5 當量)及 Pd/C (2.83 g，1.34 mmol，5%純度，0.2 當量)。在真空下將懸浮液除氣且以 $H_2$ 吹掃若干次。在 80°C、$H_2$ (15 psi)下，將混合物攪拌 16 小時。完成之後，將混合物過濾且將濾液在真空中濃縮，以得到粗產物。向殘餘物中添加 20 mL 石油醚/EtOAc (1:1)及 1 N HCl (30 mL)。將水層以石油醚/EtOAc (1:1) (20 mL × 2)萃取。將合併之有機層以 1 N HCl (30 mL)洗滌。將有機相丟棄。將水層合併且凍乾，以得到呈白色固體之標題化合物(950 mg，98%產率)。

***中間物 BG 之胺：(S)-1-(D3)-甲氧基丙-2-胺(TFA 鹽)***

【0220】 在 0°C下，向(S)-2-(Boc-胺基)-1-丙醇(1) (1.00 g，5.71 mmol)之 DMF (12 mL)溶液中添加氫化鈉(750 mg，18.7 mmol)且將反應攪拌 30 min。混合物為白色糊膏但仍可混合。在 0°C下，逐滴添加碘甲烷-d3 (497 μL，7.99 mmol)，然後使反應升溫至 RT 且再攪拌 4 小時。將反應以水稀釋且以 EtOAc 萃取(2x)。將有機相以鹽水洗滌，且經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，然後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法(以含 10%至 60% EtOAc 之己烷溶離之 30 g 管柱)純化，得到無色油狀物(638 mg，58%)。將產物稀釋於 DCM (5 mL)中且以 TFA (3 mL)處

理。在 RT 下攪拌 3 h 之後，添加甲苯并在減壓下濃縮。將此舉重複 3 次。如此獲得之胺鹽直接用於下一步驟。

**實例 2：化合物 102 及 103 之合成**

【0221】 根據上文一般方案 1 合成化合物 102 及 103 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 1：(S)-4-(5-溴-2-(庚-2-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0222】 向 5-溴-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(180 mg，0.399 mmol)之 MeCN (5.0 mL)溶液中添加 HCl 水溶液(6 M，5.0 mL)。在 25℃下，將混合物攪拌 1 小時。完成之後，藉由 $NaHCO_3$ 將反應混合物調節至 pH 6~7，然後以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以水(30 mL)、鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(210 mg，粗製)。

**步驟 2：(S)-4-(2-(庚-2-基胺基)-5-(4-(N-嗎啉基磺醯基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0223】 將 4-[5-溴-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮(100 mg，0.246 mmol)、4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苯基]磺醯基嗎啉(95 mg，0.270 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈀(0)；28 mg，0.025 mmol)、$Na_2CO_3$ (78 mg，0.737 mmol)於二噁烷(6.0 mL)及 $H_2O$ (2.0 mL)中之混合物除氣並以 $N_2$ 吹掃 3 次，然後在 80°C、$N_2$ 氣氛(atm)下攪拌 2 小時。完成後，將反應混合物以 DCM (20 mL)稀釋且以 DCM (20 mL × 3)萃取。將有機層合併，依序以水(20 mL)、鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(62 mg，0.112 mmol，46%產率)。

**步驟 3：(1S,4r)-4-(2-((S)-庚-2-基胺基)-5-(4-(N-嗎啉基磺醯基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇及(1R,4s)-4-(2-((S)-庚-2-基胺基)-5-(4-(N-嗎啉基磺醯基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0224】 在0°C下，向4-[2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-5-(4-N-嗎啉基磺醯基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮(54 mg，0.098 mmol)之 MeOH (20.0 mL)溶液中添加 $NaBH_4$ (19 mg，0.390 mmol)。在 0°C下，將混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應混合物藉由飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(30 mL)淬滅。然後將混合物以 DCM (20 mL × 3)萃取。將有機層合併，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，以 HCl 水溶液(0.2 M，0.5 mL)處理，然後凍乾以得到呈 HCl 鹽之 4-[2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-5-(4-N-嗎啉基-磺醯基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己醇(37 mg，67%產率，98%純度)及呈淡黃色固體之 4-[2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-5-(4-N-嗎啉基磺醯基苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己醇(3.2 mg，5.9%產率，99%純度)。標題化合物之結構及純度藉由 $^1H$ NMR 及 LCMS 確認。

**實例 3：化合物 106 之合成**

【0225】 根據上文一般方案 1 合成化合物 106 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 4：(S)-N5-(4-氟苯基)-N2-(庚-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,5-二胺**

【0226】 將 5-溴-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(80 mg，0.177 mmol)、4-氟苯胺(30mg，0.266 mmol)、$Cs_2CO_3$ (116 mg，0.355 mmol)、Brettphos-Pd-$G_3$ (16 mg，0.018 mmol；「Brettphos」為二環己基(2,4,6-三異丙基-3,6-二甲氧基-[1,1-聯苯]-2-基)膦)於二噁烷(5 mL)中之混合物除氣並以 $N_2$ 吹掃 3 次，然後在 60°C、$N_2$ atm 下攪拌 12 小時。之後，將

4-氟苯胺(30 mg，0.266 mmol)、Brettphos-Pd-$G_3$ (16 mg，0.018 mmol)、及 $Cs_2CO_3$ (58 mg，0.177 mmol)添加至混合物中。然後在 60°C、$N_2$ atm 下，將混合物攪拌 4 小時。完成之後，將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物以 EtOAc (30 mL)稀釋且以 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將有機層合併，以水(20 mL)、鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化以得到呈黃色油狀物之標題化合物(110 mg，粗製)。

**步驟 6a：(S)-4-(5-((4-氟苯基)胺基)-2-(庚-2-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0227】 向 7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N5-(4-氟苯基)-N2-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,5-二胺(100 mg，0.208 mmol)、ACN (5 mL)之溶液中添加 HCl 水溶液(6 M，5 mL)。在 25°C下，將混合物攪拌 30 分鐘。完成之後，向反應混合物中添加 $NaHCO_3$ 以調節 pH 至 6~7，然後以 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈紅色固體之標題化合物(90 mg，粗製)。

**步驟 6b：(1S,4r)-4-(5-((4-氟苯基)胺基)-2-((S)-庚-2-基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇鹽酸鹽**

【0228】 向 4-[5-(4-氟苯胺基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮(85 mg，0.194 mmol)之 MeOH (5 mL)溶液中添加 $NaBH_4$ (29 mg，0.777 mmol)。在 0°C下，將混合物攪拌 30 分鐘。完成之後，將反應混合物藉由在 0°C下添加飽和 $NH_4Cl$ (30 mL)來淬滅，然後以 DCM (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，藉由 HCl 水溶液(0.2 M，0.5 mL)調節且凍乾，以得到呈紅色固體之標題化合物(8 mg，8.5%產率，98%純度)。標題化合物之結構及純度藉由 LCMS 及 $^1H$ NMR 確認。

**實例 4：化合物 115 之合成**

【0229】 根據上文一般方案 1 合成化合物 115 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 4：5-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0230】 將 (S)-5- 溴 -N-( 庚 -2- 基 )-7-(1,4- 二 氧 雜 螺 [4.5] 癸 -8- 基 ) 吡 咯 并 [2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(90 mg，0.199 mmol)、N,N-二甲基哌啶-4-胺(38 mg，0.299 mmol)、t-BuONa (29 mg，0.299 mmol)、SPhos-Pd-G2 (14 mg，0.020 mmol)於二噁烷(9.0 mL)中之混合物除氣且以 $N_2$ (x 3)吹掃，然後在 90°C、$N_2$ atm 下攪拌 30 小時。完成之後，將反應混合物冷卻至 RT，在 EtOAc (30 mL)與水(15 mL)之間分配。將有機相分離，以鹽水(5 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化以得到呈黃色固體之標題化合物(60 mg，粗製)。

**步驟 6a：4-[5-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮**

【0231】 向 5-[4-( 二 甲 基 胺 基 )-1- 哌 啶 基 ]-7-(1,4- 二 氧 雜 螺 [4.5] 癸 -8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(60 mg，0.120 mmol)之 ACN (4.0 mL)溶液中添加 HCl 水溶液(6 M，4 mL)。在 25°C下，將混合物攪拌 1 小時。完成之後，藉由 $NaHCO_3$ 將反應混合物調節至 pH 8，以水(10 mL)稀釋，且以 EtOAc (15 mL × 2)萃取。將有機層合併，以鹽水(10 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈黃色固體之標題化合物(30 mg，粗製)。

**步驟 6b：4-[5-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己醇鹽酸鹽**

【0232】 向 4-[5-[4-(二甲基胺基)-1-哌啶基]-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮(30 mg，0.066 mmol)之 MeOH (1.0 mL)溶液中添加 NaBH4 (2.5 mg，0.066 mmol)。在-40°C下，將混合物攪拌 0.5 小時。完成之後，向反應混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)，以 EtOAc (5 mL × 2)萃取。將有機層合併，以鹽水(5 mL)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，以 HCl 水溶液(0.1 M，2 mL)處理且凍乾，以得到呈紅色固體之標題化合物(1.2 mg，3.6%產率，97%純度)。標題化合物之結構及純度藉由 LCMS 及 $^1H$ NMR 確認。

**實例 5：化合物 116 之合成**

【0233】 根據上文一般方案 1 合成化合物 116 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 4：(S)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯**

【0234】 將 5-溴-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(60 mg，0.133 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(82 mg，0.266 mmol)、$Na_2CO_3$ (42.3 mg，0.399 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2$ (5.4 mg，0.0067 mmol)於 DME (3 mL)及 $H_2O$ (1 mL)中之混合物除氣且以 $N_2$ 吹掃 3 次，然後在 90°C、$N_2$ atm 下攪拌 2 小時。完成之後，將反應混合物以 EtOAc (20 mL)稀釋，然後以 EtOAc (20 mL × 3)及水(20 mL)萃取。將有機層合併，以鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(50 mg，0.087 mmol，66%產率，96%純度)。

**步驟 5：(S)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**

【0235】 在 $N_2$ 下，向 4-[7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.090 mmol)之 MeOH (10 mL)溶液中添加 Pd/C (5%純度，30 mg)。在真空下將懸浮液除氣且以 $H_2$ 吹掃若干次。在 25°C、$H_2$ (15 psi)下，將混合物攪拌 12 小時。完成之後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮，以得到所要產物及經過度還原之副產物之混合物(總計 35 mg，粗製)。向混合物(35 mg，0.063 mmol)之 DCM (5 mL)溶液中添加 $MnO_2$ (27 mg，0.314 mmol)。在 25°C下，將混合物攪拌 12 小時。完成之後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(18 mg，52%產率)。

**步驟 6a：(S)-4-(2-(庚-2-基胺基)-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0236】 向 4-[7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(45 mg，0.081 mmol)之 MeCN (3 mL)溶液中添加 HCl 水溶液(6 M，3 mL)。在 25°C下，將混合物攪拌 30 分鐘。完成之後，向反應混合物中添加 $NaHCO_3$ 以調節 pH 至 6~7，然後以 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將有機層合併，以鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到標題化合物(40 mg，粗製)。

**步驟 6b：(1S,4r)-4-(2-((S)-庚-2-基胺基)-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇鹽酸鹽**

【0237】 向4-[2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-5-(4-哌啶基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基]環己酮(40 mg，0.097 mmol)之 MeOH (5 mL)溶液中添加 $NaBH_4$ (15 mg，0.389 mmol)。在 0°C下，將混合物攪拌 30 分鐘。完成之後，將反應混合物在 0°C下藉由飽和 $NH_4Cl$ 水溶液(20 mL)淬滅，然後以 EtOAc (30 mL)稀釋，且以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以鹽水(20 mL × 2)洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾

燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，然後以 HCl 水溶液(0 M，0.5 mL)處理且凍乾，以得到呈黃色固體呈 HCl 鹽之標題化合物(19.4 mg，44%產率，99%純度)。標題化合物之結構及純度藉由 LCMS 及 $^1$H NMR 確認。

**實例 6：化合物 111 之合成**

【0238】 根據上文一般方案 2 合成化合物 111 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 1：(S)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯**

【0239】 向 5-溴-7-(1,4- 二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-N-[(1S)-1-甲基己基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(0.1 g，0.22 mmol)之 EtOH (15 mL)溶液中添加環戊基(二苯基)磷烷:鐵(0.06 g，0.11 mmol)、苯甲腈:二氯鈀(0.02 g，0.055 mmol)、及 TEA (0.09mL，0.66 mmol)。將懸浮液除氣且以 CO 吹掃若干次。在 130°C、CO (3 MPa)下，將混合物攪拌 48 小時。將反應混合物冷卻至 RT 且在真空中濃縮。將殘餘物在 EtOAc (30 mL)與水(20 mL)之間分配且分離。將水層以 EtOAc (25 mL × 2)萃取。將所有有機層合併，以鹽水(20 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(0.08 g，82%產率)。

**步驟 2：(S)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸**

【0240】 向 (S)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸乙酯(0.08 g，0.18 mmol)之 MeOH (4 mL)溶液中添加 NaOH 水溶液(4 M，2 mL)。在 45°C下，將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物藉由添加 HCl (1 M)來淬滅且調節 pH 至 2。然後將所得混合物以水(10 mL)稀釋且

以 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將所有有機層合併，以鹽水(10 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(0.04 g，58%產率)。

**步驟 3：(S)-N-(4-氟苯基)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲醯胺**

【0241】 向(S)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲酸(0.04 g，0.096 mmol)之 DMF (2 mL)溶液中添加 HATU (0.04 g，0.12 mmol)。將混合物在 60°C下攪拌 0.5 小時，之後以 DIPEA (0.05 g，0.38 mmol，0.067 mL)及 4-氟苯胺(0.013 g，0.012 mmol)處理。然後將所得混合物在 60°C下再攪拌 0.5 小時，然後冷卻至 RT。將混合物以水(10 mL)稀釋並以 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將所有有機層合併，以鹽水(10 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色油狀物之標題化合物(21 mg，32%產率，75%純度)。

**步驟 4a：N-(4-氟苯基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-7-(4-側氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲醯胺**

【0242】 向(S)-N-(4-氟苯基)-2-(庚-2-基胺基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲醯胺(21 mg，0.031 mmol)之 DCM (1 mL)溶液中添加 TFA (0.38 mL，5.1 mmol)。在 RT 下，將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物藉由飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)淬滅，然後以 DCM (5 mL × 3)萃取。將有機層合併，以鹽水(5 mL)洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(15 mg，92%產率，88%純度)。

**步驟 4b：N-(4-氟苯基)-7-(4-羥基環己基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲醯胺**

【0243】 在-40°C下，向 N-(4-氟苯基)-2-[[(1S)-1-甲基己基]胺基]-7-(4-側氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-甲醯胺(15 mg，0.03 mmol)之 MeOH (1 mL)溶液中添加 $NaBH_4$ (2.4 mg，0.06 mmol)，且在-40°C下攪拌 0.5 小時。將反應混合物藉由水(0.2 mL)淬滅，然後在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑且凍乾，以得到呈黃色固體之標題產物(2.4 mg，5.6%產率，98%純度)。結構及純度藉由 LCMS 及 $^1H$ NMR 確認。

**實例 7：化合物 124 之合成**

【0244】 根據上文一般方案 3 合成化合物 124 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

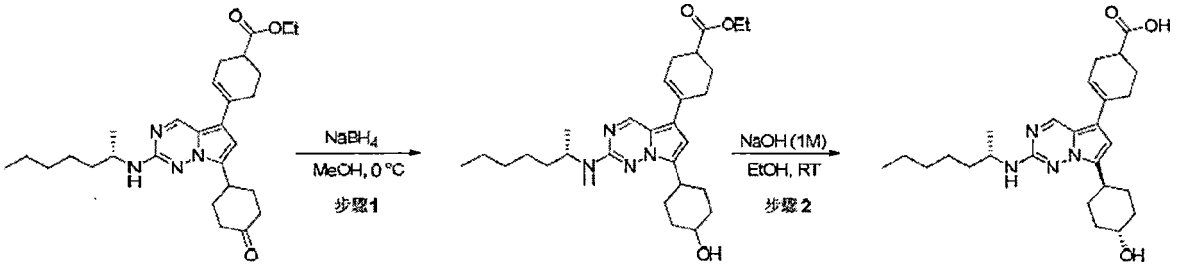
**步驟 6：反式-4-(5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇**

【0245】 將 4-(5-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(134 mg，0.358 mmol)、$NaHCO_3$ (103 mg，1.23 mmol)、及 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苄基]哌嗪(115 mg，0.346 mmol)之混合物懸浮於 1,4-二噁烷(3.6 mL)及 $H_2O$ (1.2 mL)中，且將混合物藉由將 $N_2$ 鼓泡通過混合物 5 min 來除氣。將混合物以[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]-二氯鈀(II)(17.9 mg，0.0219 mmol)處理，然後在 90°C下加熱 30 min。將反應混合物冷卻至 RT，並傾倒至 $H_2O$ 中，且以 EtOAc (x3)萃取。將合併之有機層依序以 $H_2O$、鹽水洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將水相藉由 NaOH 水溶液(1 M)鹼化並以 DCM (x3)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH 中並吸收至 2.5 g Silicycle SCX 官能化矽上。將襯墊以 MeOH (約 30 mL)洗滌，且將產物以含 NH3 之 MeOH (7M)溶離。將含有產物之流份濃縮以的帶橙色殘餘物，其未經進一步純化即直接使用(153 mg，88%)。

**步驟 7：反式-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇**

【0246】 向微波管中添加反式-4-(5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(50.0 mg，0.103 mmol) (順式/反式非鏡像異構物之混合物)、NMP (0.104 mL)、DIPEA (0.046 mL，0.258 mmol)、及(S)-1-甲氧基-2-丙胺(93.1 mg，1.03 mmol)。在 160°C、微波照射下，將所得混合物加熱 3 小時。將反應混合物在 EtOAc 與水之間分配並分離。將水層以 EtOAc (x2)萃取。將所有有機層合併，以鹽水洗滌，經由無水 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，以得到呈單一非鏡像異構物之標題化合物(14 mg，27%)。結構及純度藉由 LCMS 及 $^1H$ NMR 確認。

**實例 8：化合物 122 之合成(如圖 1 所示)**



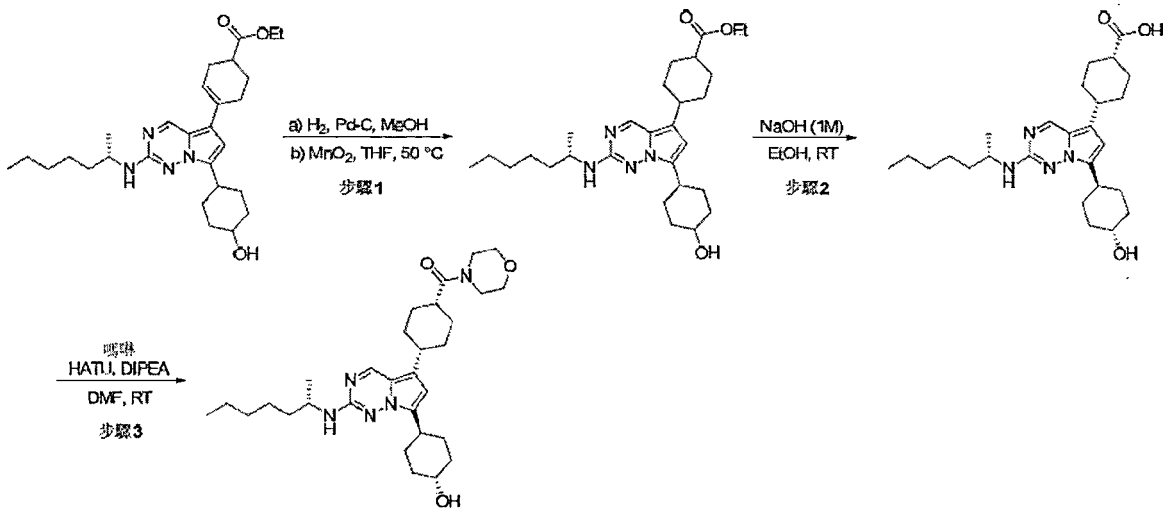

**步驟 1：4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸乙酯**

【0247】 在 0°C下，向 4-(2-((S)-庚-2-基胺基)-7-(4-側氧基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸乙酯(54.0 mg，112 μmol)之 MeOH (3.00 mL)溶液中添加硼氫化鈉(17.7 mg，449 μmol)。在 0°C下，將所得混合物攪拌 1 小時。完成之後，添加 1M HCl 及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到呈黃色固體之標題化合物(50 mg，粗製)。

**步驟 2：4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸**

【0248】 向 4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸乙酯(50.0 mg，粗製)之 EtOH (2.30 mL)溶液中添加氫氧化鈉(1M) (2.30 mL，2.30 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 2.5 小時。完成之後，添加 1M HCl 及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由以 AmF/ACN (甲酸銨/乙腈)之製備型 HPLC 純化且凍乾，以得到呈黃色固體之 4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸(3.2 mg，6.8%)。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 9：化合物 125 及 109 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：(*S*)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸乙酯**

【0249】 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)環己-3-烯甲酸乙酯，根據一般方案 1 合成 4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸乙酯。

向 4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己-3-烯甲酸乙酯(245 mg，508 μmol)之 MeOH (12.3 mL)溶液中添加鈀/活性碳(120 mg)。將所得混合物以氫氣吹掃 3 次，然後在 RT 下攪拌 15 小時。完成之後，將反應物質過濾且在減壓下濃縮以得到(*S*)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸乙酯(195 mg，粗製)。

【0250】 向(*S*)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸乙酯(534 mg，粗製)之 THF (16.2 mL)溶液中添加活性氧化錳(IV) (102 mg，1.20 mmol)。在 50°C下，將所得混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應物質以 EtOAc 經由 Celite®過濾並在減壓下濃縮，以得到標題化合物(565 mg，粗製)。

**步驟 2：(順式)-4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸**

【0251】 向(*S*)-4-(2-(庚-2-基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸乙酯(565 mg，粗製)之 EtOH (26 mL)溶液中添加氫氧化鈉(1M) (26 mL，26 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 16 小時。完成之後，添加 1M HCl 及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由以 AmF/ACN 之製備型 HPLC 純化並凍乾，以得到呈黃色固體之(順式)-4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸(90 mg)。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**步驟 3：((順式)-4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己基)(N-嗎啉基)甲酮**

【0252】 向(順式)-4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己烷甲酸(30.0 mg，65.7 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(57.8

μL，328 μmol)、及嗎啉(29.0 μL，328 μmol)之無水 DMF (1.50 mL)溶液中添加 HATU (25.8 mg，65.7 μmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 2 小時。完成之後，添加水及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(以 AmF/ACN 之 C18 矽)純化並凍乾，以得到呈黃色固體之((順式)-4-(2-((*S*)-庚-2-基胺基)-7-((反式)-4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)環己基)(N-嗎啉基)甲酮(23 mg，67%)。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

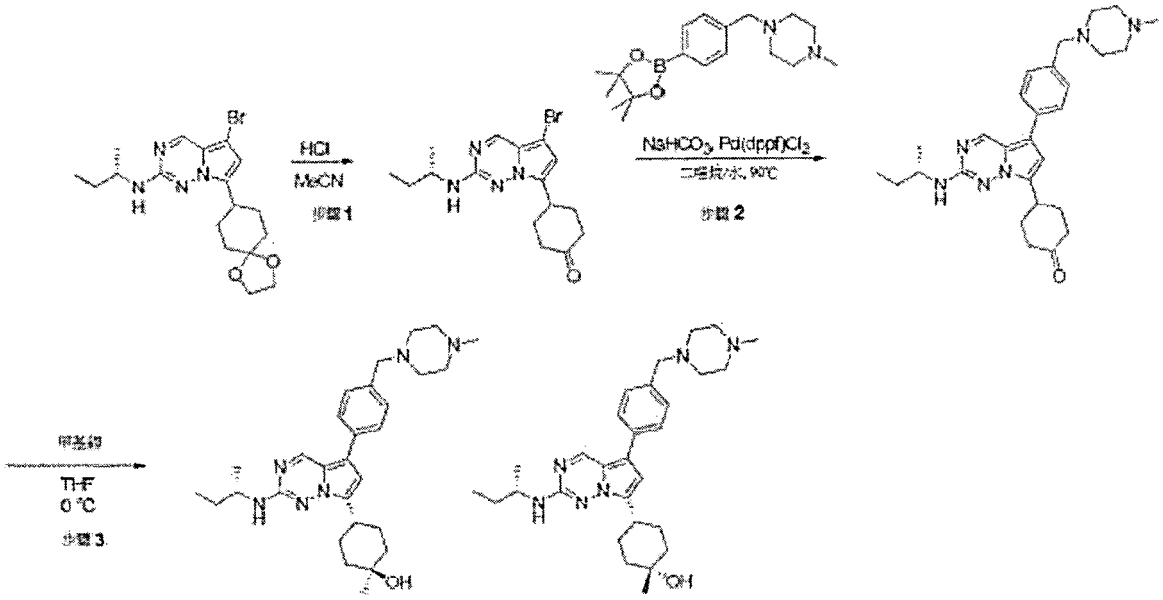
**實例 10：化合物 127 之合成**

【0253】　使用實例 9 之程序及 N-甲基哌嗪合成化合物 127 (如圖 1 所示)。

**實例 11：化合物 137 之合成**

【0254】　使用實例 9 之程序及硫代嗎啉 1,1-二氧化物合成化合物 137 (如圖 1 所示)。

**實例 12：化合物 131 及 132 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：(*S*)-4-(5-溴-2-(第二丁基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0255】　向(*S*)-5-溴-*N*-(第二丁基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(567 mg，1.39 mmol)之 MeCN (25 mL)溶液中添加 HCl (6

M，17 mL)。在 25°C下，將混合物攪拌 1 小時。完成之後，將反應混合物以 $NaHCO_3$ 調節至 pH=6~7，然後以 EtOAc (600 mL × 3)及水(600 mL)萃取。將合併之有機層經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到 501 mg (*S*)-4-(5-溴-2-(第二丁基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮(99%產率)。物質隨後「按原樣」使用。

**步驟 2：(*S*)-4-(2-(第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0256】 向(*S*)-4-(5-溴-2-(第二丁基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮(140 mg，384 μmol)、碳酸氫鈉(97 mg，1.15 mol)、及 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苄基]哌嗪(127.6 mg，384 μmol)之二噁烷(3.8 mL)/水(1.2 mL)溶液以氮氣除氣。然後添加[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II) (18.8 mg，23 μmol)，且在 90°C、氮氣下將所得混合物攪拌 2 小時。完成之後，添加水及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由在矽上之急驟層析法(5/5 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc，然後具有 1% $Et_3N$ 之 9/1 至 5/5 EtOAc/MeOH)純化，以得到標題化合物(126 mg，69%)。

**步驟 3：(順式)-4-(2-((*S*)-第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇及(反式)-4-(2-((*S*)-第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇**

【0257】 在 0°C、氮氣下，向(*S*)-4-(2-(第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮(86.0 mg，181 μmol)之無水 THF (3 mL)溶液中添加甲基鋰(200 μL，320 μmol)。在 0°C下攪拌所得混合物。10 分鐘之後，添加甲基鋰(100 μL，160 μmol)。10 分鐘之後，然後添加水及 EtOAc。

將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$乾燥、過濾且在減壓下濃縮。再次將粗物質以 MeLi 處理並如上文進行後處理(work up)。第三次進行此過程。將殘餘物藉由以 AmF/ACN 之製備型 HPLC 純化。將兩種非鏡像異構物分離並凍乾，得到呈黃色固體之(順式)-4-(2-((*S*)-第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇(10 mg，11%)及(反式)-4-(2-((*S*)-第二丁基胺基)-5-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇(18 mg，20%)。

**實例 13：化合物 204 及 205 之合成(如圖 1 所示)**

【0258】 使用一般程序 4 及 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苄基)嗎啉，自中間物 T 獲得非鏡像異構物之混合物。將非鏡像異構物藉由使用具有 7.5:2.5:90 MeOH:DCM:己烷之 ChiralPak IB，250 mm x 4.6 mm ID，5 μm (1 mL/min，45 巴，26°C，20 min)之掌性 HPLC 來分離。

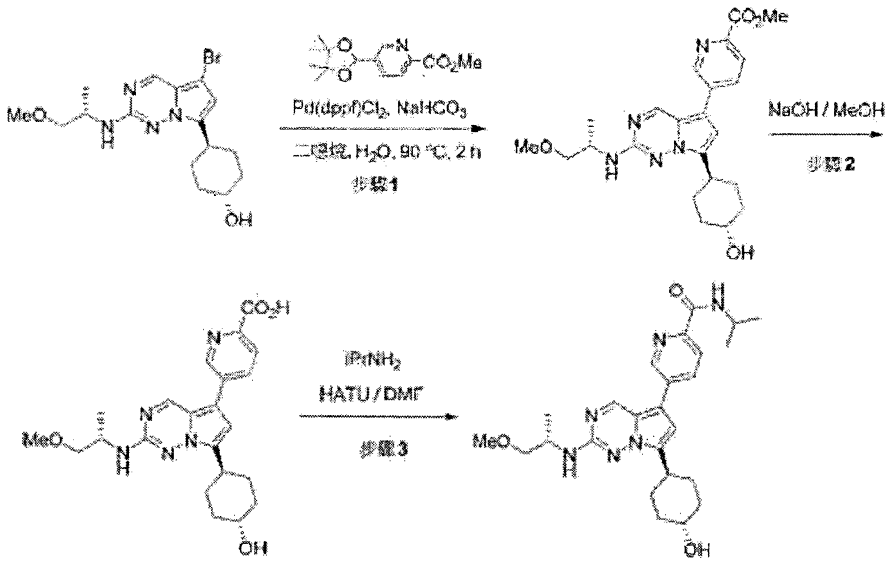
**實例 14：化合物 211 及 212 之合成(如圖 1 所示)**

【0259】 使用實例 13 之程序，使用外消旋 4-甲氧基丁-2-胺合成化合物 211 及 212，且於掌性管柱上分離非鏡像異構物。

**實例 15：化合物 156 及 157 之合成(如圖 1 所示)**

【0260】 使用一般程序 4 及外消旋 4-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苯基)乙基)嗎啉，自中間物 E 獲得非鏡像異構物之混合物。將非鏡像異構物藉由使用具有 2:16:82 MeOH:*i*-PrOH:己烷之 ChiralPak IA，250 mm x 4.6 mm ID，5 μm (0.8 mL/min，45.5 巴，26°C，25 min)之掌性 HPLC 來分離。

**實例 16：化合物 228 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1.5-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)吡啶甲酸甲酯**

【0261】 將(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(527 mg，1.37 mmol)、(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)硼酸(1.06 g，5.88 mmol)、及碳酸氫鈉(137 μL，3.52 mmol)於二噁烷及 $H_2O$ (2.11 mL)中之混合物藉由將 $N_2$ 鼓泡通過混合物達 5 min 來除氣。將混合物以 $PdCl_2dppf$ (102 mg，137 μmol)處理並在 80°C下加熱。在加熱 1 h 之後，將反應以 0.5 當量硼酸鹽及 1 當量($NaHCO_3$)處理。使反應加熱隔夜。將混合物冷卻至 RT，然後傾倒至 $H_2O$ 中，以 EtOAc 稀釋，且透過 Celite®過濾。將各層分離，且將水相以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，10 g 管柱，含 0 至 30% IPA 之 DCM)純化。獲得橙黃色泡沫(142 mg)。

**步驟 2：5-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)吡啶甲酸**

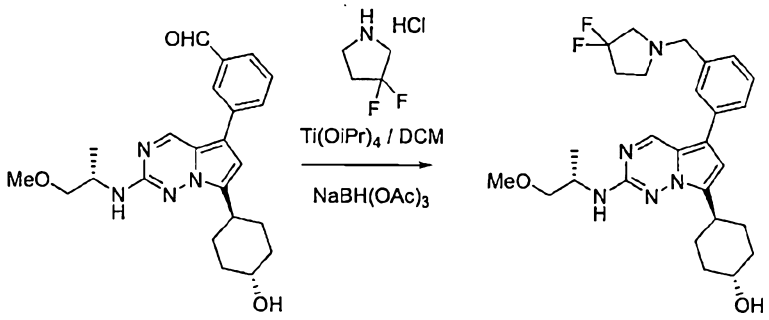
【0262】 在 RT 下，將 5-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)吡啶甲酸甲酯(135 mg，307 μmol)於 MeOH (4

mL)中之混合物以 NaOH (2 mL，2 mmol)處理，且使混合物在 RT 下攪拌 30 min。再添加 0.5 mL NaOH 且繼續攪拌 30 min。將混合物以 HCl (6M)酸化並濃縮至乾(自甲苯 X2 蒸發)。殘餘物「按原樣」用於下一實驗。

**步驟 3：5-(7-((1r,4S)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-N-異丙基吡啶醯胺**

【0263】 將上文獲得之粗產物懸浮於 DMF 中，以胡尼希氏鹼(100 μL)處理，且分離到 3 個 4 mL 小瓶中。將反應以胺(異丙胺 30 mg)，接著以 HATU (154 mg，0.40 mmol)處理。在 RT 下攪拌 30 min 之後，將反應以 H2O 稀釋並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌($H_2O$、鹽水)，乾燥($Na_2SO4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，10 g 管柱，DCM-IPA)純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(35.8 mg，76%)。

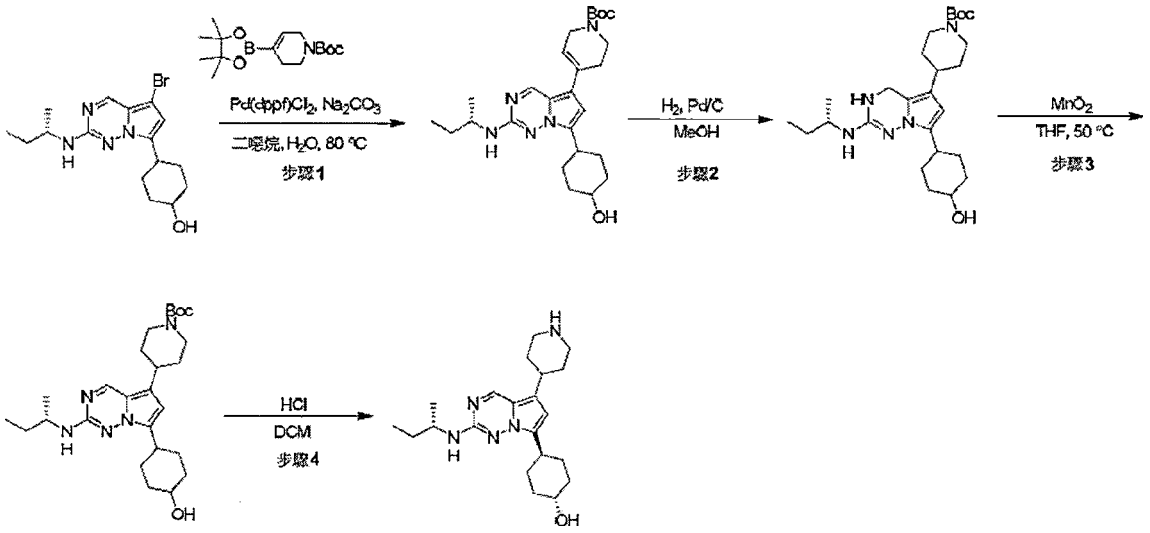
**實例 17：化合物 223 之合成(如圖 1 所示)**




【0264】 使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苯甲醛作為偶聯搭配物，根據實例 16 步驟 1 製備起始物質 3-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯甲醛。將如此獲得之醛(70.0 mg，171 μmol)與 3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(50.2 mg，343 μmol)一起溶解於無水 DCM (3 mL)中，然後添加異丙醇鈦(254 μL，857 μmol)。將所得混合物攪拌 1.5 小時，之後添加 $NaBH(OAc)_3$ (93.2 mg，428 μmol)。然後將反應再攪拌 10 小時。將反應藉由添加 MeOH (1 mL)，然後添加矽粉(約 4 mL)來淬滅並攪拌 30 分鐘，之後在真空中濃縮至乾。將物質藉由急驟層析法(20 g)(矽管柱，以 DCM:含 20% IPA

之 DCM 溶離)然後藉由逆相層析法(12 g C-18 管柱上，以溶劑 A=10 μM 甲酸銨(AMF)及溶劑 B=ACN 溶離)來純化。獲得呈膨松固體之標題化合物(35.2 mg，41%)。

**實例 18：化合物 135 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯**

【0265】 在氮氣下，將(S)-4-(5-溴-2-(第二丁基胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(383 mg，1.04 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(461 mg，1.46 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (77.4 mg，0.104 mmol)、及 $Na_2CO_3$ (332 mg，3.12 mmol)全部添加至微波小瓶中。然後將經除氣之(藉由通氣攪動)二噁烷(14.4 mL)及 $H_2O$ (4.79 mL)之混合物添加至小瓶中，然後在 80°C、$N_2$ atm 下，將混合物攪拌隔夜。完成之後，將反應混合物以 DCM (100 mL)及水(100 mL)稀釋並分離各層。將水相以 DCM (100 mL × 3)萃取，並將經合併之有機層經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法(使用含 0-60% EtOAc 之己烷)純化，以得到以 84%產率之 410 mg 所要化合物。

**步驟 2：(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**

【0266】 將(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三酯(320 mg，0.681 mmol)溶解於 MeOH (16.5 mL)中。然後，將 Pd/C (10 wt%負載，145 mg)添加至反應中。然後將反應除氣並放置於 1 atm 氫氣下。將此舉循環若干次，然後使反應在 1 atm 氫氣下攪拌，直至 LC-MS 顯示完全轉化至所要產物。然後將反應經由 Celite®過濾且在真空中濃縮。將殘餘物使用在 DCM:己烷之 1:1 混合物中具有 10%異丙醇的 0-100% DCM:己烷之 1:1 混合物純化，以得到以 37%產率之 120 mg 所要產物。

**步驟 3：(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**

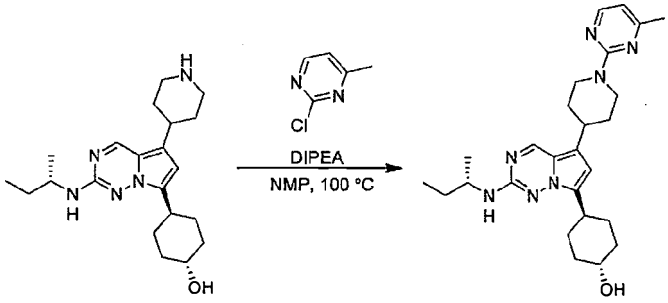
【0267】 將(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.253 mmol)溶解於 THF (10.0 mL)中。添加活性氧化錳(IV) (100 mg，1.01 mmol)，然後在 50°C下攪拌反應直至觀察到充分轉化。然後將反應冷卻並經由 Celite®過濾且在真空中濃縮。這樣得到以 90%產率之 108 mg 所要產物。然後將其未經加工即用於下一步驟。

**步驟 4：(反式)-4-(2-((S)-第二丁基胺基)-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0268】 將(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-7-(4-羥基環己基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg，0.0848 mmol)溶解於 DCM (5.0 mL)中，然後添加 4 M HCl 之二噁烷溶液。使反應進行直至觀察到充分轉化，然後在真空中濃縮。之後，將其濃縮，然後藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD 30 x 50 mm，5 μm；移動相：10 mM AMF 緩衝液-MeCN；B%：10%-30%，13 min)將此反應之殘餘物純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，且將殘餘水溶液凍乾

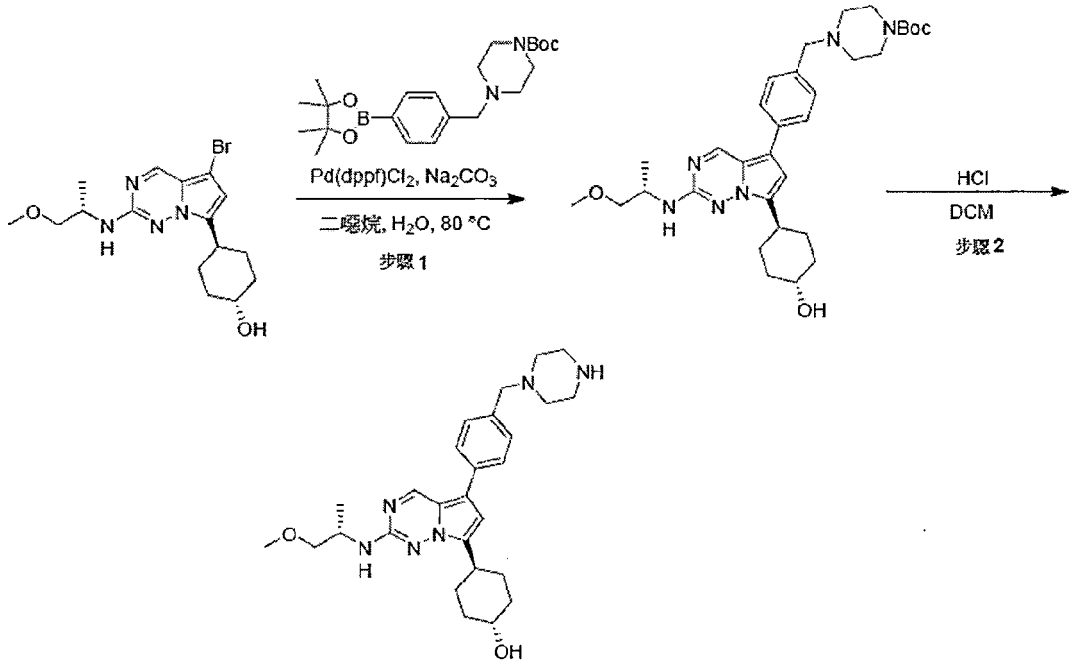
以得到以 21%產率之 6.5 mg (反式)-4-(2-((S)-第二丁基胺基)-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。

**實例 19：化合物 136 之合成(如圖 1 所示)**




【0269】 將(反式)-4-(2-((S)-第二丁基胺基)-5-(哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(44 mg，0.118 mmol)溶解於微波小瓶中之 NMP (1.0 mL)中，然後添加 2-氯-4-甲基嘧啶(15.2 mg，0.118 mmol)及 DIPEA (0.025 mL，0.142 mmol)。然後，將反應加熱至 100°C隔夜。然後使反應冷卻，然後將其藉由使用含 0-100% MeCN 之 $H_2O$ (具有 10 mM AMF)之逆相層析法純化。將有機溶劑在真空下移除，且將水相凍乾以得到以 49%產率之 26.7 mg (反式)-4-(2-((S)-第二丁基胺基)-5-(1-(4-甲基嘧啶-2-基)哌啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。

**實例 20：化合物 150-1 之合成(如圖 1 所示)**



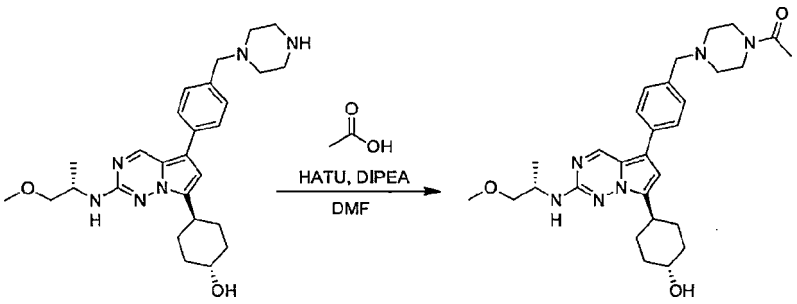
**步驟 1：4-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**

【0270】 在氮氣下，將(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(250 mg，0.652 mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)苄基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(359 mg，0.848 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (24.2 mg，0.0326 mmol)、及 $Na_2CO_3$ (207 mg，1.96 mmol)全部添加至微波小瓶中。然後將經除氣之(藉由通氣攪動)二噁烷(6.18 mL)及水(1.95 mL)之混合物添加至小瓶中，然後在 80°C、$N_2$ atm 下，將混合物攪拌隔夜。完成之後，將反應混合物以 DCM (100 mL)稀釋並以 DCM (100 mL × 3)及水(100 mL)萃取。將合併之有機層經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空下濃縮。將此反應之殘餘物藉由使用含 0-50% MeOH 之 DCM 之急驟層析法，以得到以 59%產率之 223 mg 所要產物。

**步驟 2：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

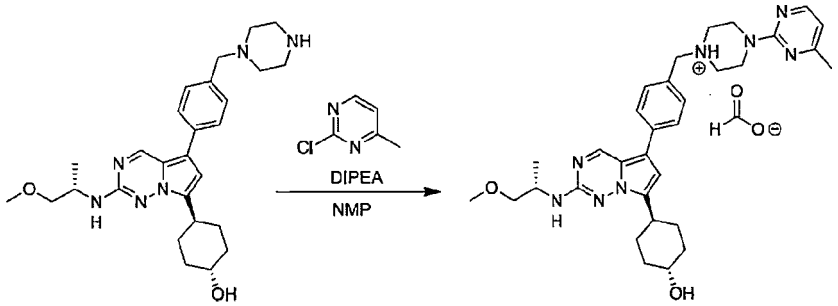
【0271】 將 4-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(223 mg，0.385 mmol)溶解於 DCM (15 ml)中。然後將含 4 M HCl 之二噁烷(4 mL，較大過量)添加至反應真難過，然後攪拌反應直至觀察到起始物質完全消耗。然後，將其在真空中濃縮。然後，將其溶解於 10 mL EtOH 中並添加較大過量 $K_2CO_3$。繼續攪拌反應直至達成 pH = 7，然後將固體過濾，然後將有機層濃縮以得到呈黃色固體之以 94%產率之 173 mg (反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。標題化合物之結構及純度藉由 $^1H$ NMR 及 LCMS 確認。

**實例 21：化合物 150 之合成(如圖 1 所示)**




【0272】 將乙酸(0.07 mL，0.125 mmol)、HATU (73.7 mg，0.188 mmol)、及DIPEA (0.09 mL，0.501 mmol)溶解於 DMF (6.0 mL)中並攪拌 30 min。將(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(60 mg，0.125 mmol)添加至混合物中且將此在 RT 下攪拌隔夜。觀察到充分轉化，然後將此混合物直接放置於 30 公克 C18 管柱中並使用含 0-100% MeCN 之 10 mM 碳酸氫銨(AmB)緩衝液純化。將有機溶劑移除，並將水相凍乾，以得到以 46%產率之 29.7 mg (反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

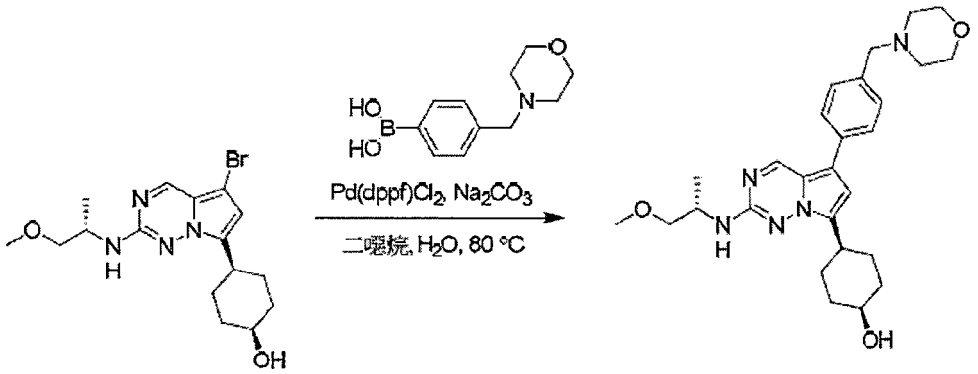
**實例 22：化合物 154 之合成(如圖 1 所示)**




【0273】 將(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(25 mg，0.0522 mmol)、2-氯-4-甲基嘧啶(6.71 mg，0.0522 mmol)、及 DIPEA (0.01 mL, 0.0627 mmol)溶解於 NMP (1.0 mL)中。將此加熱至 100°C隔夜。然後，觀察到充分轉化至所要產物。然後，將混合物直接放置於逆相管柱上，並使用含 0-100% MeCN 之 10 mM AMF 緩衝液純化所要產物。在真空下移除有機溶劑。然後，將水層凍乾，以得到以 18%產率之

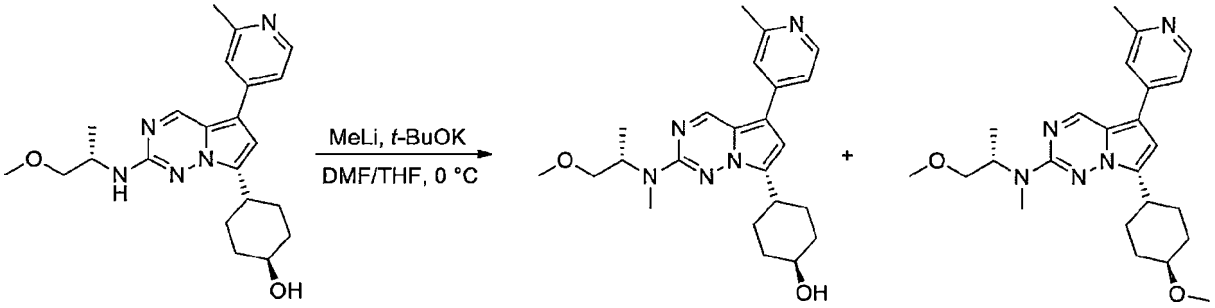
呈甲酸鹽之 5.3 mg (反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-((4-(4-甲基嗎啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 23：化合物 163 之合成(如圖 1 所示)**



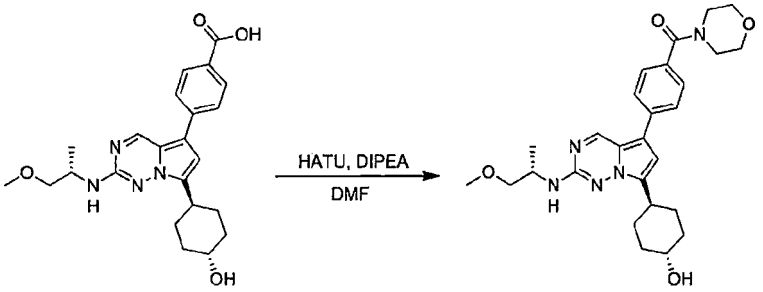

【0274】 在氮氣下，將(順式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(70 mg，0.183 mmol)、4-(N-嗎啉基甲基)苯基硼酸(56.5 mg，0.256 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (6.77 mg，0.00913 mmol)、及 $Na_2CO_3$(58.1 mg，0.548 mmol)全部添加至密封管中。然後將經除氣之(藉由通氣攪動)二噁烷(2.63 mL)及水(0.875 mL)之混合物添加至密封管中，然後在 80°C、$N_2$ atm 下，將混合物攪拌隔夜。完成之後，將反應混合物以 DCM (30 mL)稀釋並以 DCM (30 mL × 3)及水(30 mL)萃取。將合併之有機層經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在真空下濃縮。將此反應之殘餘物藉由使用含 0-100% iPrOH 之 DCM 之正相層析法純化。將純流份濃縮，以得到以 37%產率之 32.1 mg (順式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 24：化合物 175 及 176 之合成(如圖 1 所示)**




【0275】 在 RT、氮氣下，向(反式)-4-(2-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(40.0 mg，101 μmol)之 DMF (800 μL)溶液中添加第三丁醇鉀(1M 於 THF 中) (253 μL，253 μmol)。將混合物攪拌 10 min。然後在 0°C下添加碘甲烷(6.30 μL，101 μmol)並將所得混合物在 0°C下攪拌 2 小時。完成之後，添加水及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由在具有 DCM/MeOH 之矽上的急驟層析法純化，以得到呈黃色固體之(反式)-4-(2-(((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)(甲基)胺基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(14 mg，34%)及 7-((反式)-4-甲氧基環己基)-*N*-((*S*)-1-甲氧基丙-2-基)-N-甲基-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(10 mg，24%)。

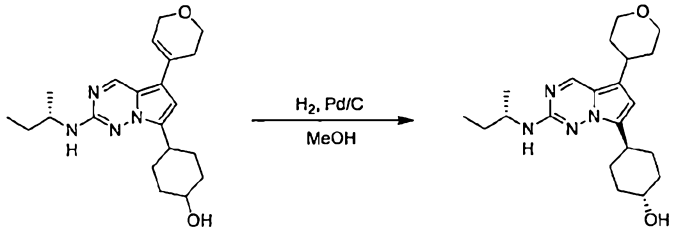
**實例 25：化合物 187 之合成(如圖 1 所示)**




【0276】 使用 4-羰基苯基硼酸頻哪醇酯作為偶聯搭配物，根據實例 8 之步驟 1 製備起始物質 4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯甲酸。將如此獲得之苯甲酸(80.0 mg，0.188 mmol)、HATU (111 mg，0.283 mmol)及 DIPEA (0.133 mL，0.754 mmol)溶解於 DMF (10.0 mL)中並攪拌 30 min。然後將嗎啉(0.02 mL，0.226 mmol)添加至混合物中並將其

在 RT 下攪拌隔夜。觀察到充分轉化，然後將此混合物在真空中濃縮，並直接放置於 25 g 矽管柱上，且使用含 0-100% iPrOH 之 DCM 純化。將含有所要產物之流份濃縮。產物經 DIPEA 污染。然後使用含 0-100% MeCN 之 10 mM 甲酸銨緩衝液將產物再次純化(使用數滴 TFA 負載)。將含有所要產物之流份合併，且使用固體碳酸鉀鹼化。然後，將混合物以 DCM 萃取若干次，直至水層中不再發現產物。將有機溶劑移除，然後將產物凍乾，以得到以 27%產率之 25.4 mg (4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苯基)(N-嗎啉基)甲酮。

**實例 26：化合物 129 之合成(如圖 1 所示)**

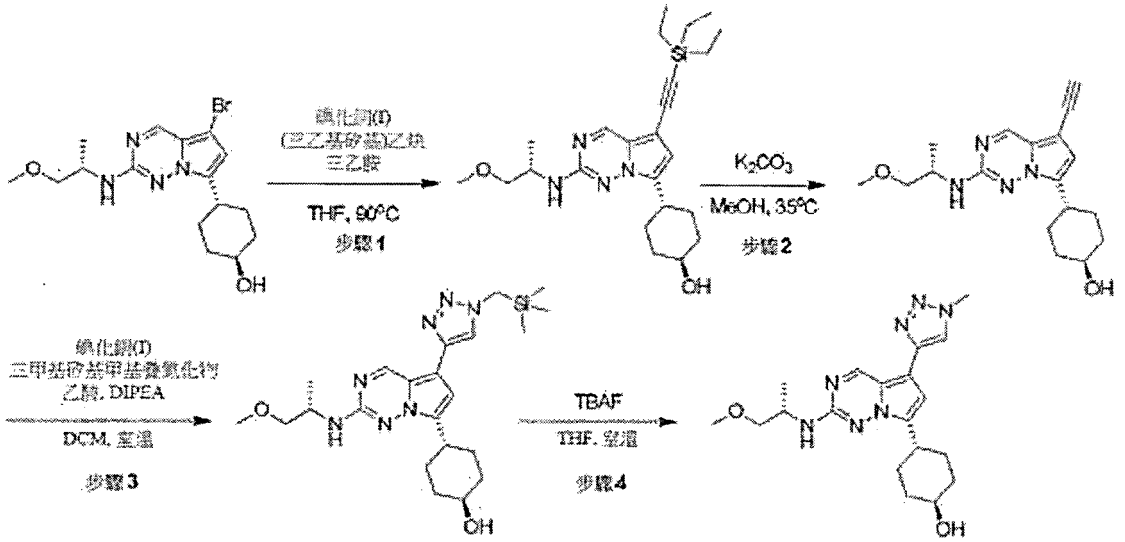



【0277】 使用 3,6-二氫-2H-哌喃-4-硼酸頻哪醇酯作為偶聯搭配物，根據實例 10 之步驟 1 製備起始物質(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。然後，將(S)-4-(2-(第二丁基胺基)-5-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(80.0 mg，0.216 mmol)、Pd/C (46 mg，10% wt 於碳上)溶解於 MeOH (5.22 mL)中。然後，將混合物除氣且放置於 1 atm 氫氣下若干次。使其在 1 atm 氫氣下攪拌，直至藉由 LC-MS 觀察到完全轉化至所要產物。然後將其經由 Celite®過濾且在真空中濃縮。藉由製備型 HPLC (管柱：XBridge Prep C18 OBD 30 x 50 mm，5 μm；移動相：10 mM AMF 緩衝液-MeCN；B%：35%-45%，13 min)將此反應之殘餘物純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，且將殘餘水溶液凍乾以得到以 23%產率之 18.4 mg (反式)-4-(2-((S)-第二丁基胺基)-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇。標題化合物之結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 27：化合物 229 之合成(如圖 1 所示)**

【0278】 將順式-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(350 mg,913 μmol)及 PPh3 (363 mg,1.37 mmol)之 2-Me-THF (4.67 mL)溶液冷卻至 0°C並以 N,N-二異丙基乙胺(240 μL，1.37 mmol)接著以偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD；275 μL，1.37 mmol)處理。攪拌 45 min 之後，將混合物以二苯氧基磷醯基疊氮化物(DPPA 304 μL，1.37 mmol)處理且使其升溫至 RT 同時攪拌隔夜。添加三苯基膦(363 mg，1.37 mmol)並使混合物在 RT 下攪拌隔夜。然後將混合物以 $H_2O$ (200 μL)處理並使其在 50°C下攪拌隔夜。將反應濃縮並將殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，25 g 管柱，含 0 至 30% MeOH 之 DCM)純化。獲得黃色固體 127 mg。

**實例 28：化合物 248 及 250 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：((反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-((三乙基矽基)乙炔基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0279】 在火焰乾燥且惰性氣體吹掃之微波小瓶中添加(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(60.0 mg，157 μmol)及 TEA (1 mL)與 THF (1 mL)。在聲處理下，將溶液以 $N_2$ 吹掃 8 分鐘。然

後添加(三乙基矽基)乙炔(58.1 μL，313 μmol)，接著添加 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(11.6 mg，15.7 μmol)及碘化銅(I) (6.08 mg，31.3 μmol)。最後，將微波小瓶加蓋且再次，在聲處理下，將溶液以惰性氣體吹掃 8 分鐘。將小瓶放置於油浴中且在 90°C下加熱 15 小時。完成之後，將反應混合物以 EtOAc (30 mL)及水(30 mL)稀釋，然後以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以飽和 $NaHCO_3$ (30 mL)、鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將粗殘餘物於以(A) DCM 及(B)含 20% MeOH 之 DCM 溶離之 20 g 矽管柱上純化。獲得成深黃色油狀物之標題化合物(63.0 mg，91%)。

**步驟 2：(反式)-4-(5-乙炔基-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0280】 將((反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-((三乙基矽基)乙炔基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(63.0 mg，142 μmol)溶解於 MeOH (3.00 mL)中，然後添加經細磨之 $K_2CO_3$ (39.3 mg，285 μmol)。將非均質混合物溫和地加熱之 35°C達 1.5 小時。完成之後，將溶劑在真空中移除，且將剩餘糊膏於分液漏斗中以水(30 mL)及 EtOAc (30 mL)分配。將水層以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以水(30 mL)、鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到呈米黃色固體之標題化合物(43 mg，粗製)。

**步驟 3：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

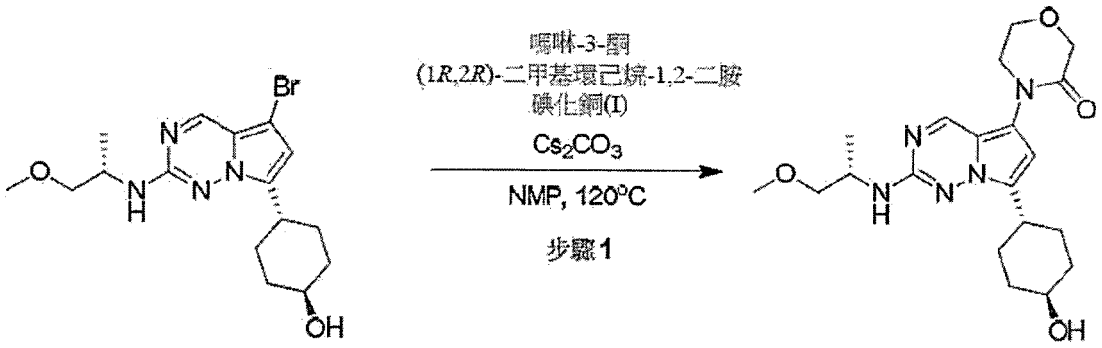
【0281】 在 RT 下，向碘化銅(I) (1.25 mg，6.55 μmol)、DIPEA (N,N-二異丙基乙胺；2.29 μL，13.1 μmol)、及乙酸(0.750 μL，13.1 μmol)於 DCM (1.0 mL)中之混合物中添加(反式)-4-(5-乙炔基-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(43.0 mg，131 μmol)及三甲基矽基甲基疊氮化物(25.3 μL，170 μmol)。將所得混合物攪拌 15 小時。完成之後，將反應混合物在

真空中濃縮。將產物於以 5 至 10%己烷:MTBE 溶離之 20 g 矽管柱上純化，以得到呈白色固體之標題化合物(42.0 mg，70%產率)。

**步驟 4：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0282】 將產物(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(1-((三甲基矽基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(42.0 mg，91 μmol)溶解於 THF (2 mL)，接著添加 TBAF [1N THF] (184 μL，184 μmol)。完成之後，將溶劑在真空中移除，且將剩餘粗物質於分液漏斗中以水(30 mL)及 EtOAc (30 mL)分配。將水層以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以水(30 mL)、鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物於以(A)水 10 μmol AMF 緩衝液及(B) ACN 溶離之 30 g C-18 管柱上純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，然後凍乾，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(35 mg，40%產率)。

**實例 29：化合物 192 之合成(如圖 1 所示)**




【0283】 在火焰乾燥之微波小瓶中並以惰性氣體吹掃，快速引入 $Cs_2CO_3$ (128 mg，391 μmol)及(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(50.0 mg，130 μmol)與醯胺嗎啉-3-酮(40.8 mg，391 μmol)。穿過隔片添加無水 NMP (1.50 mL)，接著添加(1R,2R)-二甲基環己烷-1,2-二胺(10.6 μL，65.2 μmol)。將所得混合物在聲處理下除氣 8 分鐘，然後添加碘化銅(I)(5.07

mg，26.1 μmol)。在 120°C下將反應加熱 15 小時。完成之後，將溶劑在真空中移除，且將剩餘粗物質於分液漏斗中以水(30 mL)及 EtOAc (30 mL)分配。將水層以 EtOAc (30 mL × 3)萃取。將有機層合併，以水(30 mL)、鹽水(30 mL × 2)洗滌，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗產物於以含有 10 mM AMF 及 ACN 之水溶離之 30 g C-18 管柱上純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，然後凍乾，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(24 mg，47%產率，99%純度)。

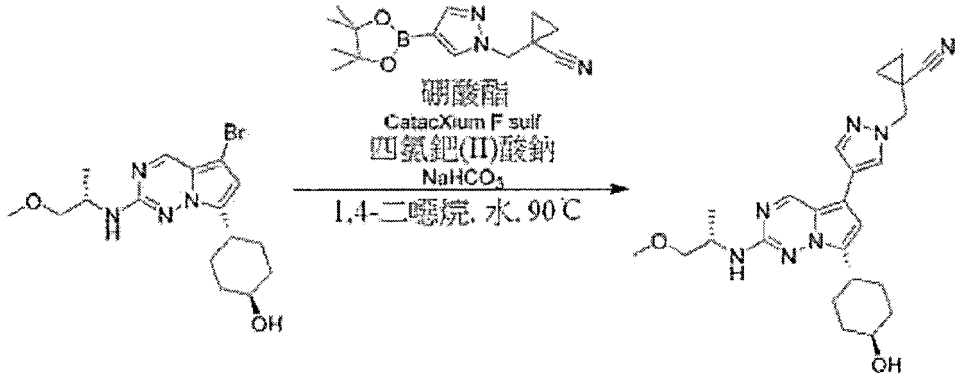
**實例 30：化合物 177 之合成(如圖 1 所示)**

【0284】 在以惰性氣體吹掃之微波小瓶中，添加(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(70.0 mg，183 μmol)、吡咯啶酮(37.7 mg，438 μmol)、碳酸銫(83.9 mg，256 μmol)、1,4-二噁烷(2.00 mL)、及水(1.60 mL)。將所得混合物藉由惰性氣體鼓泡來除氣。並行地，在以惰性氣體吹掃之 2 打蘭小瓶中添加三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)氯仿加成物(9.45 mg，9.13 μmol)及 4,4-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基呫噸(10.8 mg，18.3 μmol)及 1,4-二噁烷(1 mL)。添加此溶液，並將溶液在聲處理下以惰性氣體吹掃 5 min，然後在 90°C下於油浴中加熱 5 min 以供催化劑預活化。5 min 之後，將催化劑溶液抽取出並注射至偶聯搭配物混合物中。在 105°C下，將溶液加熱 15 小時。完成之後，將溶劑在真空中移除。將殘餘物藉由在以 0 至 100% DCM:含 20% IPA 之 DCM 溶離之矽(24 g 管柱)上，然後在以含有 10 mM AMF 及 ACN 之水溶離之 12 g C-18 管柱上的急驟層析法純化。將溶離液濃縮以移除有機溶劑，然後凍乾，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(4.5 mg，6%產率，98%純度)。

**實例 31：化合物 178 之合成(如圖 1 所示)**

【0285】　使用 2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-7-酮作為交叉偶聯搭配物，使用與實例 30 之步驟 1 中所述相同的方案進行合成。獲得呈淡黃色固體之標題化合物(7.3 mg，9%產率，95%純度)。

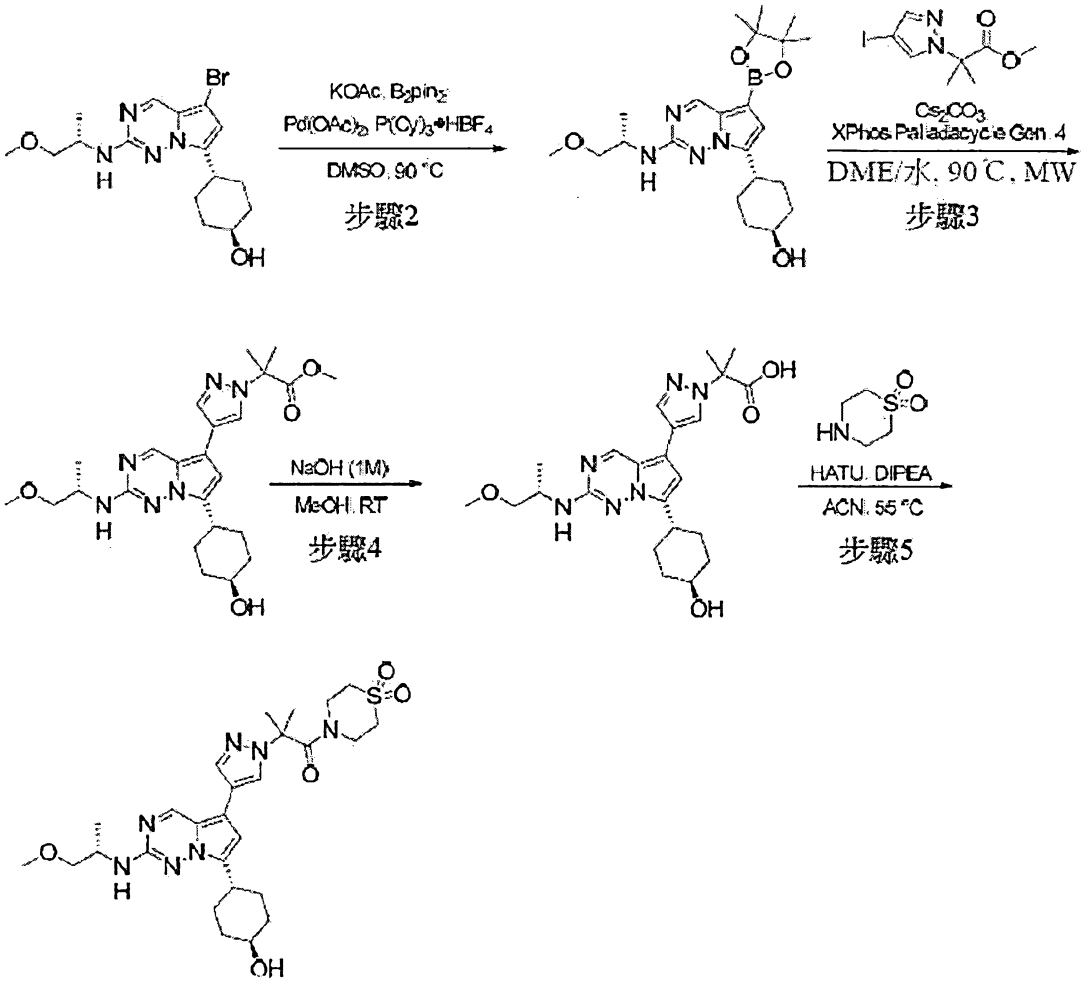
**實例 32：化合物 266 之合成(如圖 1 所示)**




【0286】　在以惰性氣體吹掃之小瓶中，引入(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(80.0 mg，0.209 mmol)、碳酸氫鈉(70.2 mg，0.836 mmol)、及硼酸酯 1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)環丙烷甲腈(307 mg，粗製)。添加 1,4-二噁烷(2 mL)，且將系統藉由抽真空並以惰性氣體回填 3 次來除氣。並行地，將第二小瓶以惰性氣體吹掃並添加水(1.3 mL)，且如上文將系統除氣。添加 CatacXium F sulf (16.2 mg，0.0209 mmol)及四氯鈀(II)酸鈉(3.13 mg，0.0104 mmol)及碳酸氫鈉(10.5 mg，0.125 mmol)，且在 60°C下將溶液加熱 1 小時。加熱 1 h 之後，將配體-鈀溶液抽出並注射至含有偶聯搭配物混合物之第一小瓶中。在 90°C下，將所得溶液加熱 15 小時。完成之後，將粗物質以 EtOAc (30 mL)稀釋並以 $NaHCO_3$ 洗滌(2x)，以然後 1N HCl (6 × 20 mL)洗滌。將有機相留置，且將酸性水相以 $K_2CO_3$ 鹼化並以 EtOAc (3 × 20 mL)及 2-甲基 THF (3 × 20 mL)萃取。將有機相以 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾然後在真空中濃縮。將產物於 30 g C-18 管柱上純化並以含有 10 mM AMF 及 ACN 之水溶離。將溶離液濃縮以移除有機溶劑。將產物以 EtOAc 及飽和 $NaHCO_3$

萃取。將有機層合併，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物冷凍，然後凍乾，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(53 mg，57%產率)。

**實例 33：化合物 331 之合成**




【0287】　根據上文一般方案 6 合成化合物 331 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 2：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0288】　在火焰乾燥之燒瓶中添加無水 DMSO (5.42 mL)，將其以氬氣除氣 10 min (用長針鼓泡，於聲處理浴中)。然後添加乙酸鉀(349 mg，3.52 mmol)、乙酸鈀(II) (13.3 mg，58.7 μmol)、及三環己基膦四氟硼酸鹽(43.7 mg，117 μmol)，且再次將反應混合物除氣 10 min 然後在 RT 下攪拌 20 min。然後添加(反式)-4-(5-

溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(450 mg，1.17 mmol)及雙(頻哪醇合)二硼(913 mg，3.52 mmol)，且在 90°C下將所得混合物攪拌隔夜。完成之後，添加水及 EtOAc。將水層以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以飽和 $NH_4Cl$、飽和 $NaHCO_3$、及鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由在具有 DCM/IPA 之矽上之急驟層析法純化，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(385 mg，69%產率)。

**步驟 3：2-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯**

【0289】 向微波小瓶中添加(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(385 mg，895 μmol)、2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(605 mg，2.06 mmol)、及碳酸銫(741 mg，2.24 mmol)，接著添加 DME (8.94 mL)及水(3.89 mL)。將所得混合物設定 3 次真空及氬氣通氣攪動循環，然後添加 XPhos (2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯) Palladacycle Gen. 4 (31.4 mg，35.8 μmol)。在 90°C、微波照射下，將所得混合物加熱 10 min。完成之後，添加水及 DCM。將水層以 DCM 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由在具有 DCM/MeOH 之矽上之急驟層析法純化，以得到呈黃色固體之標題化合物(330 mg，78%產率)。

**步驟 4：2-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸**

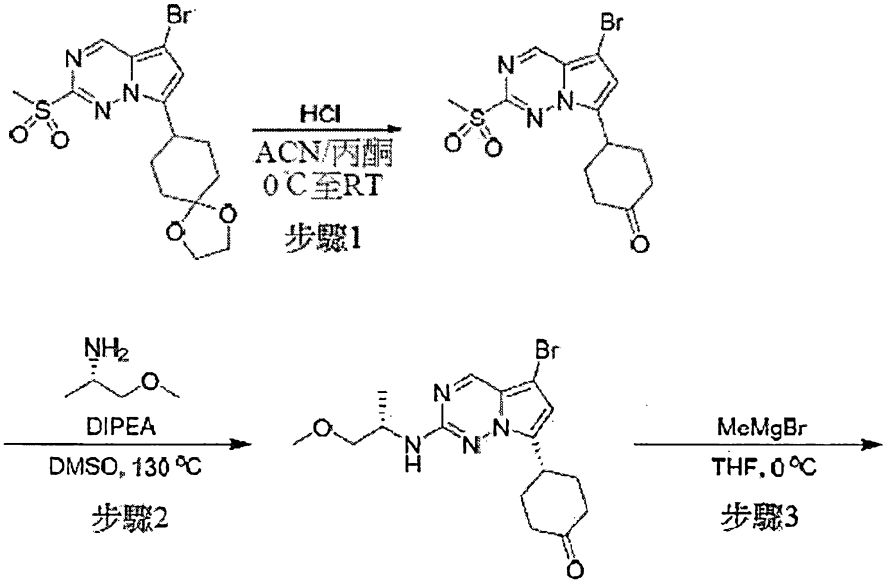
【0290】 向 2-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸甲酯(330 mg，701 μmol)之 MeOH (15.6 mL)溶液中添加氫氧化鈉(1 M 於水中) (16 mL，96.1 mmol)。在 RT 下，將所得混合物攪拌 3 小時。完成之後，添加 HCl (1M 於水中)及 EtOAc。將

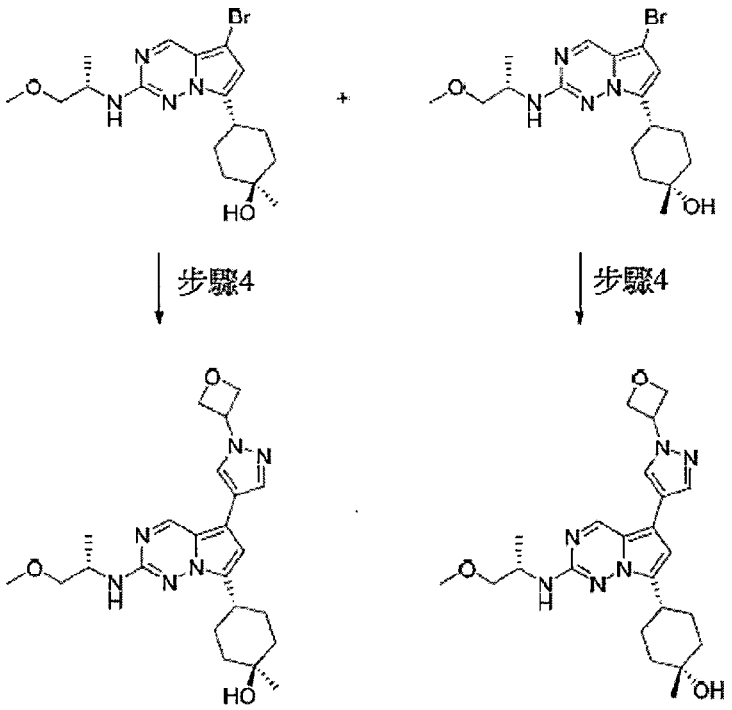
水層以 EtOAc 萃取 6 次。將合併之有機層以鹽水洗滌，經由 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，以得到呈橙色固體之標題化合物(321 mg，粗製)。

**步驟 5：1-(1,1-二氧橋硫代 N-嗎啉基)-2-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-1-酮**

【0291】 向 2-(4-(7-((反式)-4-羥基環己基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酸(50.0 mg，110 μmol)、硫代嗎啉-1,1-二氧化物(37.0 mg，274 μmol)、及 N,N-二異丙基乙胺(42.2 μL，241 μmol)之 ACN (766 μL)溶液中添加 HATU (51.0 mg，131 μmol)。在 55°C、氮氣下攪拌所得混合物。將殘餘物藉由在具有 AmF/ACN 之 C18 矽上急驟層析法純化且凍乾，以得到呈黃色固體之標題化合物。標題化合物之結構及純度藉由 $^1H$ NMR 及 LCMS 確認。

**實例 34：化合物 452 及 453 之合成(如圖 1 所示)**






**步驟 1：4-(5-溴-2-(甲基磺醯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0292】 將 5-溴-2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(26.0 g，62.5 mmol)於 ACN (400 mL)及丙酮(125 mL)中之溶液冷卻至 0°C且以鹽酸(65 mL，390 mmol)處理並使其攪拌 2 小時。然後將反應混合物小心地傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 之經攪拌溶液中，且使混合物攪拌 20 min。將溶液以 EtOAc (X3)萃取，且將有機層洗滌(鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)並在真空中濃縮。然後將粗物質溶解於 75 mL 丙酮及 75 mL MeCN 中且在 0°C下以 50 mL HCl 處理。5 分鐘之後，將冰浴移除且使混合物在 RT 下攪拌 30 分鐘。將反應如上文後處理，且將粗物質(17.92 g)按原樣用於下一實驗。

**步驟 2：(S)-4-(5-溴-2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0293】 在 130°C下，將 5-溴-2-(甲基磺醯基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1.00 g，2.69 mmol)、(*S*)-1-甲氧基-2-丙胺(3.12 mL，29.3

mmol)、及 *N,N*-二異丙基乙胺(1.09 mL，6.21 mmol)於無水 DMSO (3.13 mL)中之混合物加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至 RT，並傾倒至水中，且以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以鹽水、水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)，且在真空中濃縮。粗物質按原樣用於後續反應。

**步驟 3：(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇及(順式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇**

【0294】 將(S)-4-(5-溴-2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮(300 mg，787 μmol)之 THF (12.0 mL)溶液冷卻至 0°C且以甲基溴化鎂(656 μL，1.97 mmol)逐滴處理。使溶液攪拌隔夜，然後以飽和 $NH_4Cl$ 處理。將反應混合物傾倒至水中並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，10 g 管柱，0 至 100%溶劑 A = 50:50 DCM:己烷，及溶劑 B = 含 20% IPA 之 50:50 DCM:己烷)純化，以得到(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇(66 mg，21%)及(順式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇(64 mg，21%)。相對立體化學在此點處不明確且任意捨棄。

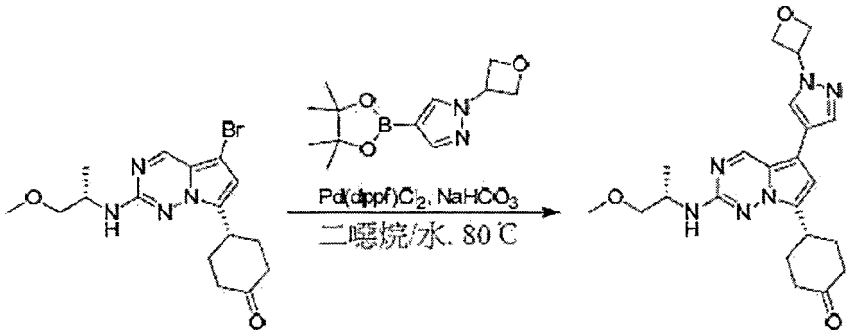
**步驟 4：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(1-(氧呾-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇**

【0295】 將(反式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇(60.0 mg，151 μmol)、碳酸氫鈉(38 mg，453 μmol)、及 1-(氧呾-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(83.1 mg，332 μmol)於二噁烷(1.02 mL)及水(339 μL)中之混合物藉由抽真空及以氬氣急驟回填來除氣。將殘餘物以 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(11.2 mg，15.1 μmol)處

理，然後在 80°C下加熱 4 小時。將反應混合物傾倒至水中並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，50 g 管柱，含 10 至 100% IPA 之 DCM)純化。自 MeCN 蒸發出殘餘物，且將殘餘物凍乾，以得到呈膨松黃色固體之標題化合物(15.6 mg，23%)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

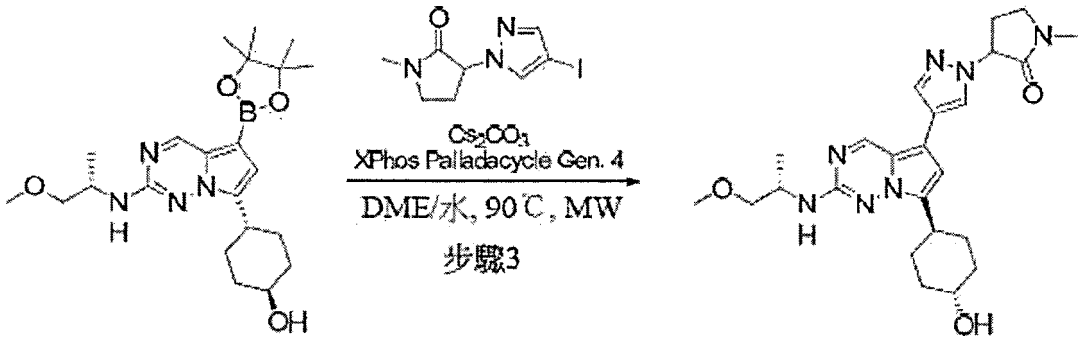
【0296】　使用相同程序獲得非鏡像異構物(順式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(1-(氧呾-3-基)-1H-吡唑-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-甲基環己醇。

**實例 35：化合物 406 之合成(如圖 1 所示)**




【0297】　將(S)-4-(5-溴-2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮(250 mg，656 μmol)、碳酸氫鈉(165 mg，1.97 mmol)、及 1-(氧呾-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)-1H-吡唑(361 mg，1.44 mmol)於二噁烷(4.42 mL)及水(1.47 mL)中之混合物藉由抽真空及以氬氣急驟回填來除氣。將殘餘物以 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(48.6 mg，65.6 μmol)處理，然後在 80°C下加熱 4 小時。將反應混合物傾倒至水中，且以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層以水、鹽水洗滌，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，50 g 管柱，含 10 至 100% IPA 之 DCM，然後 10 g C18 管柱，含有 10 mM AMF 之含 10 至 90% MeCN 之水)純化並凍乾，以得到呈淡黃色固體之標題化合物(153 mg，55%)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 36：化合物 394 之合成**

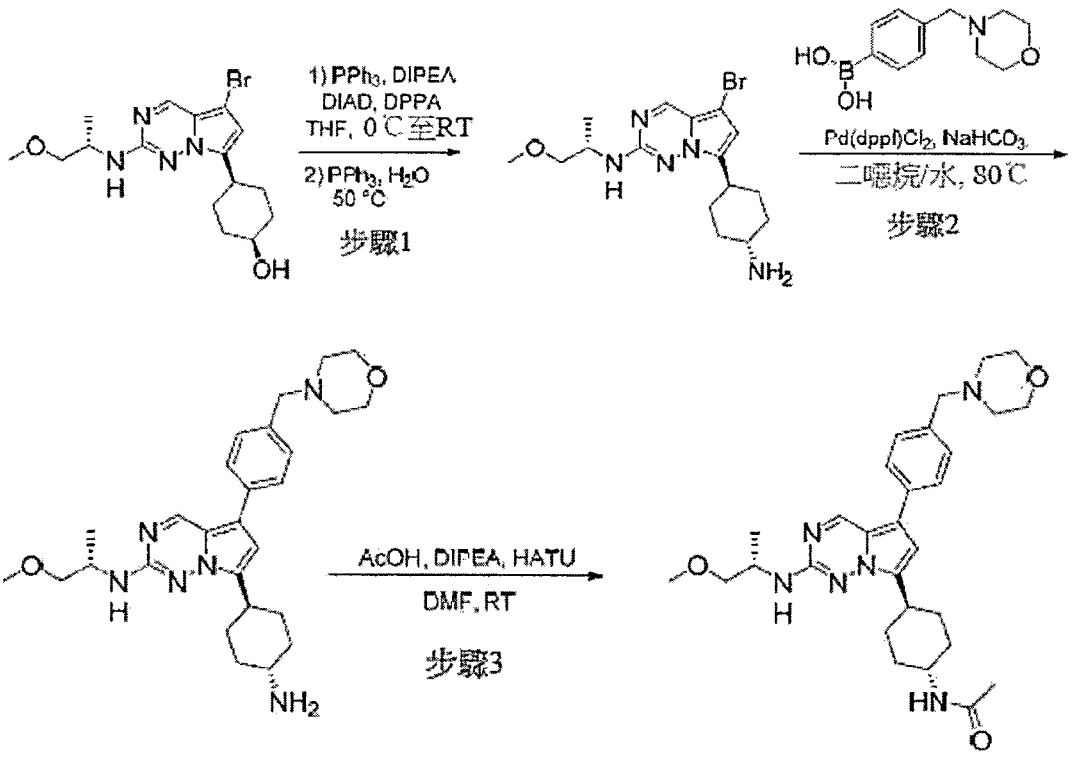



【0298】 根據上文一般方案 6 合成化合物 394 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 3：3-(4-(7-((反式)-4-羥基環已基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基吡咯啶-2-酮**

【0299】 在圓錐形微波小瓶中添加 3-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-1-甲基吡咯啶-2-酮 (30.4 mg，105 μmol)、(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2, 4]三嗪-7-基)環己醇(30.0 mg，69.7 μmol)、及碳酸銫(57.7 mg，174 μmol)。然後添加 DME (697 μL)及水(303 μL)，且將所得混合物設定 3 次真空及氬氣通氣攪動循環。然後添加 XPhos Palladacycle Gen. 4 (3.06 mg，3.49 μmol)，將小瓶密封，且將反應混合物於微波設備中在 90°C 下照射 10 分鐘。在將反應混合物冷卻至周圍溫度之後，將粗混合物濃縮至乾。將粗混合物在以(A) DCM 及(B)含 20% MeOH 之 DCM (梯度為 5%至 50%)溶離之 12 g 矽管柱(乾式包裝)上純化。將產物溶解於 ACN/水之混合物中並凍乾，得到呈黃色粉末之標題化合物(10 mg，30%)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 37：化合物 300 之合成**




【0300】 根據上文一般方案 7 合成化合物 300 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 1：7-((反式)-4-胺基環己基)-5-溴-*N*-((S)-1-甲氧基丙-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0301】 將(順式)-4-(5-溴-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-醇(259 mg，677 μmol)及三苯基膦(215 mg，812 μmol)之 THF (3.0 mL)溶液冷卻至 0°C並以 N,N-二異丙基乙胺(150 μL，859 μmol)接著以偶氮二甲酸二異丙酯(170 μL，846 μmol)處理。攪拌 45 min 之後，將混合物以二苯基磷醯基疊氮化物(180 μL，812 μmol)處理並使其升溫至 RT 同時攪拌隔夜。將混合物以三苯基膦(215 mg，812 μmol)處理，並使其攪拌隔夜。然後將混合物以水(100 μL)處理並使混合物在 50°C下攪拌隔夜。將反應濃縮並將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，25 g 管柱，含 0 至 30% MeOH 之 DCM)純化。粗物質按原樣用於下一步驟。

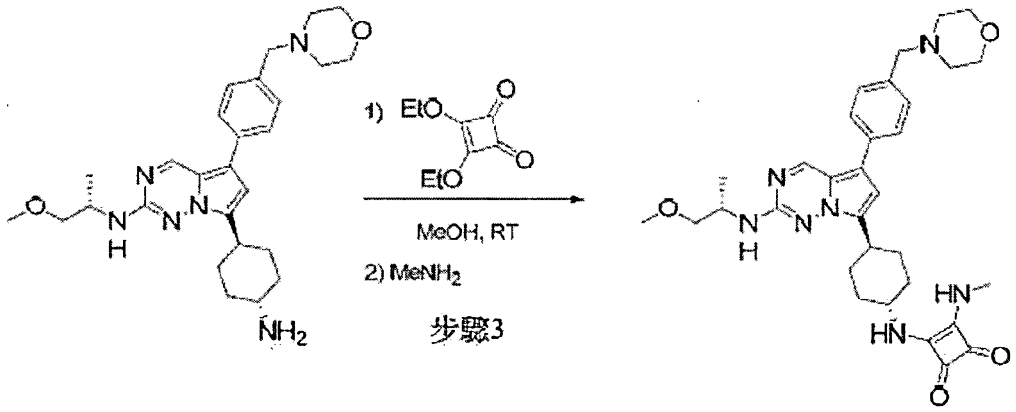
**步驟 2：7-((反式)-4-胺基環己基)-*N*-((S)-1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0302】 將 7-((反式)-4-胺基環己基)-5-溴-*N*-((S)-1-甲氧基丙-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(120 mg，314 μmol)、4-(N-嗎啉基甲基)苯基-硼酸(106 mg，471 μmol)、及碳酸氫鈉(36.6 μL，942 μmol)於 $H_2O$ (0.1 mL)中之混合物藉由將氮氣鼓泡通過混合物達 5 min 來除氣。然後將混合物以 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(23.3 mg，31.4 μmol)處理並在 80°C下加熱 90 min。將反應混合物傾倒至水中並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由以含有 10 mM AMF 之 MeCN 及水溶離之逆相層析法(C18，30 g)來純化。獲得呈黃色固體之所要化合物(85 mg，56%)。

**步驟 3：*N*-((反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己基)乙醯胺**

【0303】 將 7-((反式)-4-胺基環己基)-N-((S)-1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(40.5 mg，0.142 mmol)、乙酸(6 μL，0.105 mmol)、及 DIPEA (62.1 μL，0.356 mmol)溶解於 DMF (3.0 mL)中。然後，將 HATU (52.4 mg，0.134 mmol)添加至反應中並使其在 RT 下攪拌隔夜。完成之後，然後將混合物直接加載至 60 公克 C18 管柱上並使用含 0-100% MeCN 之 10 mM AmB 溶離出所要產物。將有機溶劑在真空中移除，然後將水溶液凍乾，以得到呈黃色固體之標題化合物(16.0 mg，36%)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 38：化合物 316 之合成**



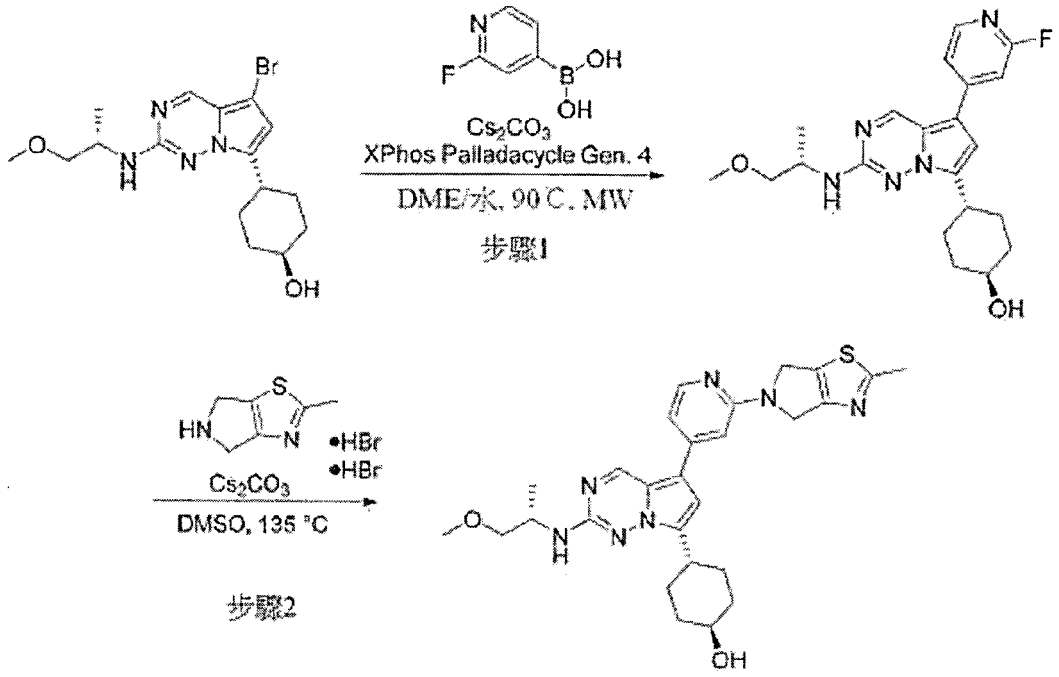

步驟3

【0304】 根據上文一般方案 7 合成化合物 316 (如圖 1 所示)。以下所指示之步驟編號對應於該方案中所示之步驟。

**步驟 3：3-(((反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己基)胺基)-4-(甲基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(起始物質於實例 36 中經製備)**

【0305】 將 7-((反式)-4-胺基環己基)-*N*-((S)-1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(N-嗎啉基甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(55.0 mg，0.115 mmol)溶解於 MeOH (3.0 mL)中。然後，將 3,4-二乙氧基-3-環丁-1,2 二酮(0.02 mL，0.128 mmol)添加至混合物中，並將反應在 RT 下攪拌隔夜，直至觀察到充分轉化。然後，添加 2 M 甲銨之 THF (1.28 mL, 2.57 mmol)溶液，攪拌反應直至觀察到充分轉化至所要產物。然後將混合物濃縮並溶解於最少量 DMSO 中並加載至 60 公克 C18 管柱上。管柱以含 0-100% MeCN 之 10 mM AmB 緩衝液進行。將產物濃縮並凍乾，以得到呈黃色固體之標題化合物(21.4 mg，28%產率)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

**實例 39：化合物 479 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：(反式)-4-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

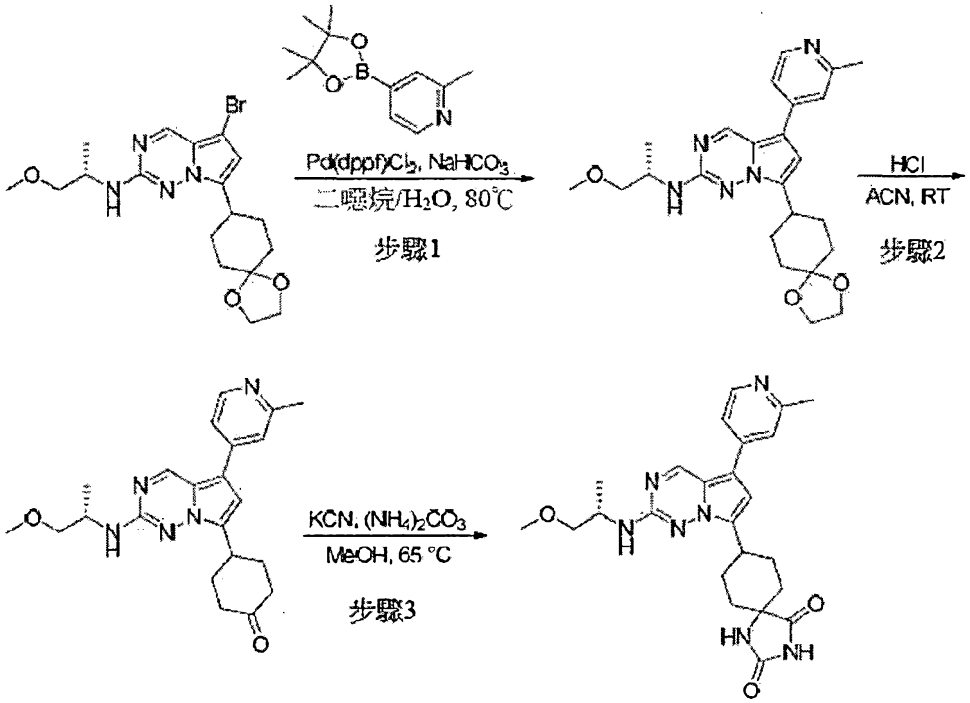
【0306】 在 20 mL 微波小瓶中添加(反式)-4-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(600 mg，1.57 mmol)、碳酸銫(1.24 g，3.76 mmol)、及 2-氟吡啶-4-基-硼酸(331 mg，2.35 mmol)。然後添加 DME (10 mL)及水(4 mL)，且將所得混合物在聲處理浴中以氬氣通氣攪動 8 分鐘。最後，添加 XPhos Palladacycle Gen. 4 (27.5 mg，31.3 μmol)，將小瓶密封，且將反應混合物於微波設備中在 90°C下照射 25 min。將混合物以 EtOAc 稀釋並濃縮至乾。將粗產物在以(A) DCM 及(B)含 20% IPA 之 DCM (梯度為 5%至 60%)溶離之 40 g 矽管柱(乾式包裝)上純化。將產物溶解於最少量 ACN 中，然後添加水。將混溶溶液冷凍並凍乾，得到呈獲得之黃色粉末之標題產物(515 mg，82%)。

**步驟 2：(反式)-4-(2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(2-(2-甲基-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5(6H)-基)吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇**

【0307】 在 2.5 mL 密封管中，將(反式)-4-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-(((S)-1-甲氧基丙-2-基)胺基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己醇(60.0 mg，150 μmol)溶解於

DMSO (1.20 mL)中，且添加 2-甲基-4H,5H,6H-吡咯并[3,4-D][1,3]噻唑二氫溴化物(143 mg，451 μmol)，接著添加碳酸鉀(83 mg，601 μmol)。在 135°C下，將反應混合物於油浴中加熱 16 小時。第二天早上，LCMS 指示有限的轉化。將反應冷卻至 RT 並添加碳酸銫(198 mg，601 μmol)。然後再次將反應加熱至 135°C達 2 天。然後將反應以 EtOAc 及水稀釋，且將有機相以 HCl 1N、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、然後鹽水洗滌。將有機相以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將產物在以(A) DCM 及(B) 20% IPA (梯度 10-90%)溶離之 12 g 矽管柱(乾式包裝)上純化。然後將殘餘物在 12 g C-18 管柱上純化。將產物以(A) 10 μM AMF 及(B) ACN (梯度 10-90%)溶離。將產物濃縮並凍乾，以得到呈黃色固體之標題化合物(19.0 mg，24%)。結構及純度藉由 $^1H$ NMR 及 LCMS 確認。

**實例 40：化合物 325 之合成(如圖 1 所示)**




**步驟 1：(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺**

【0308】 將(S)-5-溴-N-(1-甲氧基丙-2-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(379 mg，891 μmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊-2-基)吡啶(421 mg，1.86 mmol)、及碳酸氫鈉(247 mg，2.94 mmol)於二噁烷(6.00 mL)及水(2.00 mL)中之混合物藉由抽真空及以氬氣急驟回填來除氣。將殘餘物以 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(37.7 mg，50.8 μmol)處理，然後在80°C下加熱 4 小時。將反應混合物傾倒至水中並以 EtOAc (X3)萃取。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，50 g 管柱，含 10 至 100% IPA 之 DCM)純化，以得到呈橙黃色油狀物之標題產物(336 mg/86%)。

**步驟 2：(S)-4-(2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己酮**

【0309】 將(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)-7-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-胺(336 mg，768 μmol)之 ACN (10.0 mL)溶液以 HCl (水溶液，2.00 mL，12.0 mmol)處理並使反應攪拌 4 小時。將混合物小心傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 中並以 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機層洗滌(水、鹽水)，並乾燥($Na_2SO_4$)且在真空中濃縮。將殘餘物藉由管柱層析法(Combiflash，50 g 管柱，含 0 至 100% IPA 之 DCM)純化，以得到標題產物(221 mg，73%)。

**步驟 3：(S)-8-(2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,3-二氮雜螺[4.5]癸-2,4-二酮**

【0310】 將(S)-4-(2-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己-1-酮(120 mg，305 μmol)、碳酸銨(87.9 mg，915 μmol)、及氰化鉀(31.0 mg，457 μmol)於 MeOH (5.00 mL)中之混合物在 65°C下攪拌隔夜。完成之後，添加水及 EtOAc。用 EtOAc 萃取水層。將合併之有機層以鹽水洗滌、經由 $Na_2SO_4$ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將產物在以(A) DCM 及(B)

20% IPA 溶離之 10 g 矽管柱(乾式包裝)上純化。將產物分散於最少量 ACN 中，然後添加水。將混濁的料漿溶液冷凍並凍乾，以得到呈黃色粉末之標題化合物(41.0 mg，29 %，非鏡像異構物之混合物)。結構及純度藉由 $^1$H NMR 及 LCMS 確認。

【0311】 上文所述之合成方案及中間物用於製備如下文所指出之本文所揭示之其他化合物。針對本發明之示範性化合物獲得之化學結構、合成方案、以及 NMR 及 LC-MS 數據顯示於圖 1 之表中。一般熟習此項技術者應容易地能夠基於本文所述之一般合成方案、中間物合成方案、及特定化合物合成方案製備本發明之其他化合物。在一些實施例中，所提供之化合物為圖 1 中所描繪之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**實例 41：激酶活性檢定**

【0312】 藉由使用 TR-FRET 活性檢定確定 AXL、FLT3、MERTK、及 TYRO3 活性之化合物抑制之 $IC_{50}$ 值。將具有螢光標籤之多肽受質藉由各酶在酪胺酸上磷酸化，其中當前經磷酸化之產物係藉由特異於該磷酸化位點的經銪標記之抗體結合。抗體與受質之間的接近性給出訊號，稱為 TR-FRET。因為酶受化合物抑制，所以得到較少經磷酸化之肽產物，使得總體訊號降低。

【0313】 在 384 孔、小體積、黑色微盤中以 10 μL 活性酶體積及 20 μL 最終顯色體積之形式執行活性檢定。最終檢定條件為 50 mM HEPES pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.01% Brij 35、及 1 mM DTT，全部均在 RT 下。將酶、經受質標記之肽、及化合物混合物，然後在各酶之 Km 濃度下添加 ATP 之情況下起始反應。使反應進行 60 分鐘，然後以 12.5 mM EDTA (乙二胺四乙酸)溶液淬滅。然後在添加銪標記之抗體達 20 μL 之最終體積使盤顯色，然後在黑暗中孵育 30 分鐘。在 Pherastar 盤讀取器中讀取各盤。在 GraphPad PRISM 中分析數據。

【0314】 此等檢定之結果顯示於以下表 1 中，其中「編號」表示化合物編號(圖 1)；「A」表示≤ 100 nM 之值；「B」表示>100 nM 且≤ 1 μM 之值；「C」表示 >1 μM 且≤ 10 μM 之值；「D」表示>10 μM 之值；「ND」表示未確定。如下計算 Mer 與 FLT3 之比：FLT3 $IC_{50}$/Mer $IC_{50}$。「+」表示>2.0 且<10 之比率；「++」表示在 10 與 100 之間的比率；且「+++」表示>100 之比率。

表 1. 示範性化合物對各種激酶之活性及 Mer 活性與 FLT3 活性之比。

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 101 | A | A | A | ND | + |
| 102 | B | B | A | A | ++ |
| 103 | B | B | A | B | ++ |
| 104 | A | B | A | A | ++ |
| 105 | B | B | A | A | + |
| 106 | D | D | B | ND | ++ |
| 107 | A | B | A | A | +++ |
| 108 | B | B | A | B | +++ |
| 109 | A | B | A | A | ++ |
| 110 | A | B | A | A | ++ |
| 111 | D | C | C | ND | + |
| 112 | B | B | A | A | +++ |
| 113 | A | B | A | A | ++ |
| 114 | A | B | A | A | +++ |
| 115 | B | C | A | B | ++ |
| 116 | A | B | A | A | +++ |
| 117 | B | C | A | B | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 118 | A | A | A | A | ++ |
| 119 | B | C | A | A | +++ |
| 120 | B | C | A | A | +++ |
| 121 | B | B | A | A | ++ |
| 122 | A | B | A | A | +++ |
| 123 | C | C | A | B | +++ |
| 124 | A | B | A | A | ++ |
| 125 | B | C | A | B | ++ |
| 126 | B | C | A | B | ++ |
| 127 | A | B | A | A | +++ |
| 128 | A | A | A | A | ++ |
| 129 | B | C | A | A | +++ |
| 130 | A | A | A | A | +++ |
| 131 | A | A | A | A | +++ |
| 132 | A | A | A | A | ++ |
| 133 | A | B | A | A | +++ |
| 134 | A | C | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 135 | A | B | A | A | +++ |
| 136 | B | C | A | B | +++ |
| 137 | A | B | A | A | +++ |
| 138 | B | B | A | A | ++ |
| 139 | A | C | A | A | +++ |
| 140 | A | B | A | A | +++ |
| 141 | A | B | A | A | +++ |
| 142 | A | B | A | A | +++ |
| 143 | A | A | A | A | ++ |
| 144 | A | B | A | A | +++ |
| 145 | A | A | A | A | ++ |
| 146 | B | C | A | A | +++ |
| 147 | B | C | A | A | +++ |
| 148 | A | B | A | A | +++ |
| 149 | B | B | A | A | ++ |
| 150 | A | B | A | A | ++ |
| 150-1 | ND | ND | ND | ND | ND |
| 151 | B | B | A | A | +++ |
| 152 | A | B | A | A | +++ |
| 153 | B | C | A | A | +++ |
| 154 | A | B | A | A | +++ |
| 155 | A | B | A | A | ++ |
| 156 | A | B | A | A | ++ |
| 157 | A | A | A | A | ++ |
| 158 | A | B | A | A | +++ |
| 159 | A | B | A | A | +++ |
| 160 | A | C | A | A | +++ |
| 161 | B | A | A | A | ++ |
| 162 | A | B | A | A | +++ |
| 163 | A | B | A | A | ++ |
| 164 | A | A | A | A | ++ |
| 165 | A | A | A | A | ++ |
| 166 | A | A | A | A | ++ |
| 167 | A | B | A | A | +++ |
| 168 | C | C | A | B | +++ |
| 169 | A | C | A | A | +++ |
| 170 | A | C | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 171 | A | A | A | A | ++ |
| 172 | A | A | A | A | ++ |
| 173 | A | B | A | A | +++ |
| 174 | B | C | A | A | +++ |
| 175 | C | C | B | C | ++ |
| 176 | C | C | C | C | + |
| 177 | C | C | A | B | +++ |
| 178 | C | C | A | B | +++ |
| 179 | B | B | A | A | +++ |
| 180 | B | B | A | A | ++ |
| 181 | B | A | A | A | ++ |
| 182 | A | A | A | A | ++ |
| 183 | B | C | A | A | +++ |
| 184 | B | B | A | A | ++ |
| 185 | A | B | A | A | ++ |
| 186 | B | B | A | A | ++ |
| 187 | A | B | A | A | +++ |
| 188 | A | A | A | A | +++ |
| 189 | A | A | A | A | ++ |
| 190 | A | A | A | A | +++ |
| 191 | B | C | A | A | +++ |
| 192 | C | C | B | C | ++ |
| 193 | A | C | A | A | +++ |
| 194 | B | C | A | A | +++ |
| 195 | B | C | A | A | +++ |
| 196 | A | B | A | A | +++ |
| 197 | A | B | A | A | +++ |
| 198 | B | B | A | A | +++ |
| 199 | A | B | A | A | +++ |
| 200 | B | C | A | A | +++ |
| 201 | B | C | A | A | +++ |
| 202 | B | B | A | A | +++ |
| 203 | A | A | A | A | ++ |
| 204 | C | C | B | B | ++ |
| 205 | C | C | A | A | +++ |
| 206 | B | C | A | A | +++ |
| 207 | A | B | A | A | +++ |
| 208 | B | C | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 209 | B | B | A | A | +++ |
| 210 | B | C | A | A | +++ |
| 211 | B | B | A | A | ++ |
| 212 | B | C | A | B | ++ |
| 213 | A | A | A | A | +++ |
| 214 | B | C | A | A | +++ |
| 215 | B | C | A | A | +++ |
| 216 | A | A | A | A | ++ |
| 217 | B | B | A | A | +++ |
| 218 | B | B | A | A | +++ |
| 219 | B | C | A | A | +++ |
| 220 | A | B | A | A | +++ |
| 221 | A | B | A | A | +++ |
| 222 | A | B | A | A | +++ |
| 223 | B | C | A | A | +++ |
| 224 | B | B | A | A | +++ |
| 225 | A | B | A | A | +++ |
| 226 | B | B | A | A | +++ |
| 227 | B | C | A | A | +++ |
| 228 | B | C | A | A | +++ |
| 229 | A | B | A | A | +++ |
| 230 | B | B | A | A | +++ |
| 231 | B | C | A | A | +++ |
| 232 | B | C | A | A | +++ |
| 233 | B | C | A | A | +++ |
| 234 | B | C | A | A | +++ |
| 235 | B | C | A | A | +++ |
| 236 | ND | ND | ND | ND | ND |
| 237 | B | B | A | A | +++ |
| 238 | B | B | A | A | +++ |
| 239 | A | B | A | A | +++ |
| 240 | B | B | A | A | +++ |
| 241 | B | B | A | A | +++ |
| 242 | A | B | A | A | +++ |
| 243 | A | B | A | A | +++ |
| 244 | A | A | A | A | ++ |
| 245 | B | C | A | A | +++ |
| 246 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 247 | B | C | A | A | +++ |
| 248 | B | C | A | A | +++ |
| 249 | A | B | A | A | +++ |
| 250 | B | C | A | A | +++ |
| 251 | B | B | A | A | +++ |
| 252 | B | B | A | A | +++ |
| 253 | C | C | A | A | +++ |
| 254 | B | B | A | A | +++ |
| 255 | A | A | A | A | ++ |
| 256 | A | B | A | A | +++ |
| 257 | C | C | A | B | +++ |
| 258 | B | C | A | A | ++ |
| 259 | A | B | A | A | +++ |
| 260 | B | B | A | A | +++ |
| 261 | B | C | A | A | +++ |
| 262 | A | A | A | A | +++ |
| 263 | A | A | A | A | ++ |
| 264 | A | C | A | A | +++ |
| 265 | A | C | A | A | +++ |
| 266 | A | B | A | A | +++ |
| 267 | B | C | A | A | +++ |
| 268 | B | B | A | A | +++ |
| 269 | A | A | A | A | ++ |
| 270 | A | A | A | A | +++ |
| 271 | A | A | A | A | ++ |
| 272 | B | B | A | A | +++ |
| 273 | A | B | A | A | +++ |
| 274 | A | A | A | A | +++ |
| 275 | A | C | A | A | +++ |
| 276 | A | B | A | A | +++ |
| 277 | A | A | A | A | +++ |
| 278 | A | B | A | A | +++ |
| 279 | A | B | A | A | +++ |
| 280 | A | B | A | A | +++ |
| 281 | A | A | A | A | +++ |
| 282 | A | B | A | A | +++ |
| 283 | A | C | A | A | +++ |
| 284 | B | C | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 285 | A | B | A | A | +++ |
| 286 | A | A | A | A | +++ |
| 287 | A | A | A | A | +++ |
| 288 | A | A | A | A | ++ |
| 289 | A | A | A | A | + |
| 290 | A | A | A | A | ++ |
| 291 | A | B | A | A | +++ |
| 292 | A | B | A | A | +++ |
| 293 | A | B | A | A | +++ |
| 294 | A | A | A | A | +++ |
| 295 | A | C | A | A | +++ |
| 296 | A | A | A | A | ++ |
| 297 | A | A | A | A | ++ |
| 298 | A | C | A | A | +++ |
| 299 | A | C | A | A | +++ |
| 300 | A | B | A | A | +++ |
| 301 | A | A | A | A | +++ |
| 302 | A | B | A | A | +++ |
| 303 | A | B | A | A | +++ |
| 304 | A | C | A | A | +++ |
| 305 | A | B | A | A | +++ |
| 306 | A | B | A | A | +++ |
| 307 | A | A | A | A | +++ |
| 308 | B | C | A | A | +++ |
| 309 | A | B | A | A | +++ |
| 310 | A | B | A | A | +++ |
| 311 | A | B | A | A | +++ |
| 312 | A | A | A | A | +++ |
| 313 | A | B | A | A | +++ |
| 314 | A | A | A | A | +++ |
| 315 | A | B | A | A | +++ |
| 316 | A | A | A | A | ++ |
| 317 | A | A | A | A | +++ |
| 318 | A | C | A | A | +++ |
| 319 | A | C | A | A | +++ |
| 320 | A | C | A | A | +++ |
| 321 | A | A | A | A | +++ |
| 322 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 323 | A | B | A | A | +++ |
| 324 | A | B | A | A | +++ |
| 325 | A | C | A | A | +++ |
| 326 | A | C | A | A | +++ |
| 327 | A | C | A | A | +++ |
| 328 | A | C | A | A | +++ |
| 329 | A | B | A | A | +++ |
| 330 | A | B | A | A | +++ |
| 331 | A | B | A | A | +++ |
| 332 | A | B | A | A | +++ |
| 333 | A | B | A | A | +++ |
| 334 | B | C | A | A | +++ |
| 335 | B | C | A | A | +++ |
| 336 | A | B | A | A | +++ |
| 337 | A | B | A | A | +++ |
| 338 | A | B | A | A | +++ |
| 339 | A | B | A | A | +++ |
| 340 | A | B | A | A | +++ |
| 341 | A | B | A | A | +++ |
| 342 | A | B | A | A | +++ |
| 343 | A | C | A | A | +++ |
| 344 | A | B | A | A | +++ |
| 345 | A | C | A | A | +++ |
| 346 | A | A | A | A | +++ |
| 347 | A | A | A | A | +++ |
| 348 | A | B | A | A | +++ |
| 349 | C | C | A | A | +++ |
| 350 | A | A | A | A | +++ |
| 351 | A | A | A | A | ++ |
| 352 | A | A | A | A | ++ |
| 353 | B | B | A | A | +++ |
| 354 | A | B | A | A | +++ |
| 355 | A | A | A | A | + |
| 356 | A | A | A | A | ++ |
| 357 | A | B | A | A | +++ |
| 358 | A | C | A | A | +++ |
| 359 | A | A | A | A | + |
| 360 | A | A | A | A | ++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 361 | A | C | A | A | +++ |
| 362 | A | A | A | A | ++ |
| 363 | A | A | A | A | + |
| 364 | A | A | A | A | +++ |
| 365 | A | B | A | A | +++ |
| 366 | A | C | A | A | +++ |
| 367 | A | C | A | A | +++ |
| 368 | A | B | A | A | +++ |
| 369 | A | B | A | A | +++ |
| 370 | A | A | A | A | + |
| 371 | C | C | A | B | +++ |
| 372 | C | C | B | C | ++ |
| 373 | B | C | A | A | +++ |
| 374 | A | C | A | A | +++ |
| 375 | B | C | A | A | +++ |
| 376 | B | C | A | A | +++ |
| 377 | B | C | A | A | +++ |
| 378 | C | C | A | B | +++ |
| 379 | A | B | A | A | +++ |
| 380 | A | B | A | A | +++ |
| 381 | A | C | A | A | +++ |
| 382 | A | B | A | A | +++ |
| 383 | B | C | A | A | +++ |
| 384 | A | A | A | A | +++ |
| 385 | B | C | A | A | +++ |
| 386 | A | B | A | A | +++ |
| 387 | C | C | B | B | ++ |
| 388 | C | C | B | C | ++ |
| 389 | A | B | A | A | +++ |
| 390 | A | B | A | A | +++ |
| 391 | A | B | A | A | +++ |
| 392 | A | A | A | A | +++ |
| 393 | A | A | A | A | +++ |
| 394 | A | B | A | A | +++ |
| 395 | A | B | A | A | +++ |
| 396 | A | B | A | A | +++ |
| 397 | A | B | A | A | +++ |
| 398 | A | C | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 399 | A | B | A | A | +++ |
| 400 | A | B | A | A | +++ |
| 401 | A | B | A | A | +++ |
| 402 | A | B | A | A | +++ |
| 403 | A | B | A | A | +++ |
| 404 | A | B | A | A | +++ |
| 405 | A | A | A | A | +++ |
| 406 | B | B | A | A | +++ |
| 407 | A | B | A | A | +++ |
| 408 | A | B | A | A | +++ |
| 409 | C | D | A | C | +++ |
| 410 | B | C | A | A | +++ |
| 411 | A | B | A | A | +++ |
| 412 | A | A | A | A | +++ |
| 413 | A | A | A | A | ++ |
| 414 | A | C | A | A | +++ |
| 415 | A | C | A | A | +++ |
| 416 | A | B | A | A | +++ |
| 417 | B | D | A | A | +++ |
| 418 | A | B | A | A | +++ |
| 419 | A | B | A | A | +++ |
| 420 | A | B | A | A | +++ |
| 421 | A | B | A | A | +++ |
| 422 | A | B | A | A | +++ |
| 423 | A | B | A | A | +++ |
| 424 | A | B | A | A | +++ |
| 425 | A | B | A | A | +++ |
| 426 | A | B | A | A | +++ |
| 427 | A | B | A | A | +++ |
| 428 | C | C | B | A | ++ |
| 429 | B | A | A | A | ++ |
| 430 | A | B | A | A | +++ |
| 431 | A | B | A | A | +++ |
| 432 | A | B | A | A | +++ |
| 433 | B | C | A | A | +++ |
| 434 | A | B | A | A | +++ |
| 435 | C | C | A | B | +++ |
| 436 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 437 | A | A | A | A | +++ |
| 438 | A | C | A | A | +++ |
| 439 | A | B | A | A | +++ |
| 440 | A | C | A | A | +++ |
| 441 | A | A | A | A | ++ |
| 442 | A | A | A | A | ++ |
| 443 | A | C | A | A | +++ |
| 444 | A | B | A | A | +++ |
| 445 | A | B | A | A | +++ |
| 446 | A | A | A | A | +++ |
| 447 | C | C | C | C | + |
| 448 | A | C | A | A | +++ |
| 449 | B | C | A | A | +++ |
| 450 | A | C | A | A | +++ |
| 451 | A | B | A | A | +++ |
| 452 | A | B | A | A | +++ |
| 453 | A | B | A | A | +++ |
| 454 | A | A | A | A | ++ |
| 455 | A | A | A | A | ++ |
| 456 | A | A | A | A | +++ |
| 457 | A | B | A | A | +++ |
| 458 | A | A | A | A | +++ |
| 459 | A | C | A | A | +++ |
| 460 | A | A | A | A | +++ |
| 461 | A | C | A | A | +++ |
| 462 | A | B | A | A | +++ |
| 463 | A | B | A | A | +++ |
| 464 | A | B | A | A | +++ |
| 465 | A | C | A | A | +++ |
| 466 | A | C | A | A | +++ |
| 467 | A | C | A | A | +++ |
| 468 | A | B | A | A | +++ |
| 469 | A | B | A | A | +++ |
| 470 | A | B | A | A | +++ |
| 471 | A | C | A | A | +++ |
| 472 | A | B | A | A | +++ |
| 473 | A | B | A | A | +++ |
| 474 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 475 | A | B | A | A | +++ |
| 476 | A | B | A | A | +++ |
| 477 | A | C | A | A | +++ |
| 478 | A | C | A | A | +++ |
| 479 | A | C | A | A | +++ |
| 480 | A | B | A | A | +++ |
| 481 | C | C | A | B | +++ |
| 482 | A | A | A | A | +++ |
| 483 | A | B | A | A | +++ |
| 484 | B | C | A | A | +++ |
| 485 | A | B | A | A | +++ |
| 486 | A | C | A | A | +++ |
| 487 | B | C | A | A | +++ |
| 488 | A | B | A | A | +++ |
| 489 | A | A | A | A | +++ |
| 490 | A | B | A | A | +++ |
| 491 | A | B | A | A | +++ |
| 492 | A | C | A | A | +++ |
| 493 | A | B | A | A | +++ |
| 494 | A | C | A | A | +++ |
| 495 | A | C | A | A | +++ |
| 496 | A | C | A | A | +++ |
| 497 | B | C | A | A | +++ |
| 498 | A | B | A | A | +++ |
| 499 | A | B | A | A | +++ |
| 500 | A | B | A | A | +++ |
| 501 | B | C | A | A | ++ |
| 502 | B | C | A | A | ++ |
| 503 | B | C | A | A | +++ |
| 504 | A | B | A | A | +++ |
| 505 | A | C | A | A | +++ |
| 506 | C | D | A | A | +++ |
| 507 | A | B | A | A | +++ |
| 508 | A | C | A | A | +++ |
| 509 | A | C | A | A | +++ |
| 510 | B | C | A | A | +++ |
| 511 | C | B | A | A | ++ |
| 512 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 513 | A | B | A | A | +++ |
| 514 | A | C | A | A | +++ |
| 515 | B | B | A | A | +++ |
| 516 | A | C | A | A | +++ |
| 517 | A | C | A | A | +++ |
| 518 | A | C | A | A | +++ |
| 519 | A | C | A | A | +++ |
| 520 | B | C | A | A | +++ |
| 521 | B | B | A | A | ++ |
| 522 | B | B | A | A | +++ |
| 523 | A | B | A | A | +++ |
| 524 | A | B | A | A | +++ |
| 525 | B | C | A | A | +++ |
| 526 | C | C | A | A | ++ |
| 527 | B | B | A | A | +++ |
| 528 | A | B | A | A | +++ |
| 529 | B | C | A | A | +++ |
| 530 | B | B | A | A | ++ |
| 531 | B | B | A | A | +++ |
| 532 | A | C | A | A | +++ |
| 533 | A | C | A | A | +++ |
| 534 | A | B | A | A | +++ |
| 535 | A | A | A | A | ++ |
| 536 | B | C | A | A | +++ |
| 537 | A | C | A | A | +++ |
| 538 | B | C | A | A | +++ |
| 539 | B | C | A | A | +++ |
| 540 | A | A | A | A | +++ |
| 541 | A | A | A | A | ++ |
| 542 | C | C | A | A | +++ |
| 543 | C | C | A | A | +++ |
| 544 | C | C | B | A | ++ |
| 545 | C | B | A | A | + |
| 546 | A | B | A | A | +++ |
| 547 | A | B | A | A | +++ |
| 548 | A | B | A | A | +++ |
| 549 | A | B | A | A | +++ |
| 550 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 551 | A | C | A | A | +++ |
| 552 | A | B | A | A | +++ |
| 553 | A | B | A | A | +++ |
| 554 | A | C | A | A | +++ |
| 555 | A | C | A | A | +++ |
| 556 | A | C | A | A | +++ |
| 557 | A | B | A | A | +++ |
| 558 | A | B | A | A | +++ |
| 559 | A | B | A | A | +++ |
| 560 | A | B | A | A | +++ |
| 561 | A | B | A | A | +++ |
| 562 | A | A | A | A | +++ |
| 563 | A | B | A | A | +++ |
| 564 | A | A | A | A | ++ |
| 565 | A | B | A | A | +++ |
| 566 | A | B | A | A | +++ |
| 567 | A | C | A | A | +++ |
| 568 | A | B | A | A | +++ |
| 569 | A | B | A | A | +++ |
| 570 | B | B | A | A | ++ |
| 571 | B | B | A | A | ++ |
| 572 | B | D | A | A | +++ |
| 573 | B | D | A | A | +++ |
| 574 | B | C | A | A | +++ |
| 575 | B | C | A | A | +++ |
| 576 | B | C | A | A | +++ |
| 577 | A | C | A | A | +++ |
| 578 | B | C | A | A | +++ |
| 579 | B | C | A | A | +++ |
| 580 | A | A | A | A | +++ |
| 581 | A | A | A | A | +++ |
| 582 | A | C | A | A | +++ |
| 583 | A | B | A | A | +++ |
| 584 | A | C | A | A | +++ |
| 585 | A | C | A | A | +++ |
| 586 | A | C | A | A | +++ |
| 587 | A | B | A | A | +++ |
| 588 | B | B | A | A | ++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 589 | A | B | A | A | +++ |
| 590 | C | C | A | B | +++ |
| 591 | A | C | A | A | +++ |
| 592 | C | C | A | A | +++ |
| 593 | A | B | A | A | +++ |
| 594 | A | C | A | A | +++ |
| 595 | B | C | A | A | +++ |
| 596 | A | B | A | A | +++ |
| 597 | A | B | A | A | +++ |
| 598 | A | B | A | A | +++ |
| 599 | A | C | A | A | +++ |
| 600 | A | C | A | A | +++ |
| 601 | A | C | A | A | +++ |
| 602 | A | C | A | A | +++ |
| 603 | A | C | A | A | +++ |
| 604 | A | C | A | A | +++ |
| 605 | A | B | A | A | +++ |
| 606 | A | C | A | A | +++ |
| 607 | A | C | A | A | +++ |
| 608 | A | A | A | A | ++ |
| 609 | A | A | A | A | ++ |
| 610 | A | A | A | A | ++ |
| 611 | A | B | A | A | +++ |

| 編號 | Axl | Flt3 | Mer | Tyro3 | FLT3/Mer |
|---|---|---|---|---|---|
| 612 | A | B | A | A | +++ |
| 613 | A | A | A | A | +++ |
| 614 | A | B | A | A | +++ |
| 615 | A | B | A | A | +++ |
| 616 | A | B | A | A | +++ |
| 617 | A | B | A | A | +++ |
| 618 | A | B | A | A | +++ |
| 619 | A | B | A | A | +++ |
| 620 | A | C | A | A | +++ |
| 621 | A | B | A | A | +++ |
| 622 | A | C | A | A | +++ |
| 623 | A | C | A | A | +++ |
| 624 | A | A | A | A | ++ |
| 625 | A | B | A | A | +++ |
| 626 | A | A | A | A | ++ |
| 627 | A | C | A | A | +++ |
| 628 | A | C | A | A | +++ |
| 629 | A | B | A | A | +++ |
| 630 | A | B | A | A | +++ |
| 631 | A | C | A | A | +++ |
| 632 | A | B | A | A | +++ |
| 633 | A | B | A | A | +++ |

**實例 42：示範性化合物與抗 PD1 抗體組合說明在減少同基因型腫瘤中的協同作用**

【0315】 使用經結腸癌 CT-26 細胞攻擊之 BLAB/c 同基因型小鼠測試單獨或以組合之形式的化合物 124 及抗 PD1 抗體之腫瘤生長抑制活性。在 37°C、空氣中 5% $CO_2$ 之氣氛下，將 CT-26 腫瘤細胞呈單層培養物體外維持於補充有 10%經熱滅活之胎牛血清、100 U/ml 青黴素、及 100 μg/ml 鏈黴素的 RPMI-1640 培養基中。藉由胰蛋白酶-EDTA 處理，每週兩次將腫瘤細胞進行例行繼代培養。收穫在指數生長期中生長的細胞並對腫瘤接種進行計數。將 Balb/c 雌性小鼠(6-8 週齡；18-22 g)用在 0.1 ml PBS 中之 CT26 腫瘤細胞($3 \times 10^5$ 個)在右下側腹處皮下接種，以便於腫瘤發展。在腫瘤接種之後第 8 天開始治療，此時平均腫瘤大小達到大約 56 $mm^3$。

【0316】 用以下方案之一對小鼠(各方案 8 只)進行給藥：(1)用 100 mg/kg 化合物 124 進行每天兩次口服給藥；(2)用 10 mg/kg 抗 PD1 抗體(殖株 RMP1-14)進行每兩週 IP 注射；(3)每天兩次化合物 124 (100 mg/kg)及每兩週抗 PD1 抗體(10 mg/kg)之組合；或(4)口服給藥媒劑對照。使用二維卡尺測量，從首次給藥後三天開始，每週測量皮下腫瘤體積 3 次(俯視腫瘤，使用卡尺在彼此成直角下進行 2 次直徑測量)。然後使用以下標準公式計算腫瘤體積：腫瘤體積 = $0.5*A*B^2$，其中 A = 腫瘤之最長直徑；且 B = 腫瘤之最短直徑。如圖 3 所示，經化合物 124 及抗 PD1 之組合治療之小鼠說明與經任一試劑作為單一療法治療之小鼠相比腫瘤生長較緩慢。

【0317】 除非相反指示或另外由上下文清楚，否則在申請專利範圍中，冠詞諸如「一個」、「一種」、及「該」可意謂一者或多於一者。除非相反指示或另外由上下文清楚，否則在一組之一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或說明書認為滿足組成員之一者、多於一者、或全部存在於給定產物或方法中、用於該產品或方法中、或另外與該產物或方法相關。本發明包括精確該組之一成員存在於給定產物或方法中、用於該產物或方法中、或在其他方面與該產物或方法相關之實施例。本發明包括多於一或全部組成員存在於給定產物或方法中、用於該產物或方法中、或在其他方面與該產物或方法相關之實施例。

【0318】 此外，本發明涵蓋將一或多項所列之申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款、及描述性術語併入至另一申請專利範圍的所有變化、組合、及排列。例如，任一附屬於另一申請專利範圍的申請專利範圍可修改成包括一或多個任一附屬於相同基礎申請專利範圍的其他專利範圍中存在的限制。當呈清單呈現各要素時，亦揭示該等要素之每一可能的子群，且任何一或多個要素均可自該群移除。應理解，一般而言，在本發明或本發明之樣態被稱為包含具體要素及/或特徵之情況下，本發明之某些實施例或本發明之態樣由此類要素及/

或特徵組成或基本上由此類要素及/或特徵組成。出於簡化目的，該等實施例未在本文中明文(*in haec verba*)確切描述。在給出範圍之情況下，包括端點。此外，除非相反指示或另外由上下文及一般熟習此項技術者之理解清楚，否則表述為範圍的值可假定為本發明之不同實施例中在所說明之範圍內的任何特定值或子範圍，除非上下文另有明確說明，否則至該範圍之下限之十分之一單位。

【0319】　熟習此項技術者將僅使用常規實驗即會認識到或能夠確定本文所述且主張之本揭露之特定實施例的許多等效物。此類等效物意欲由以下申請專利範圍涵蓋。

201927787

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】吡咯並三嗪化合物及抑制 TAM 激酶之方法

【英文發明名稱】PYRROLOTRIAZINE COMPOUNDS AND METHODS OF INHIBITING TAM KINASES

【中文】

本文描述化合物、製備此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組成物及藥物、以及使用此類化合物治療癌症之方法。

【英文】

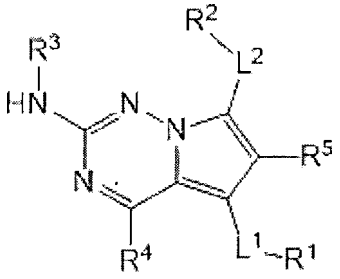
Described herein are compounds, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions, and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat cancer.

【指定代表圖】圖 3

【代表圖之符號簡單說明】

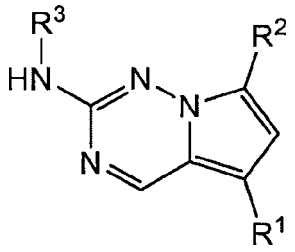
無

【特徵化學式】



# 【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種結構式 II 化合物：



(II)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$ 為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡唑-4-基、環己基、或 8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-3-基，其中 $R^1$ 視情況經至多 4 個經獨立選擇之取代基取代；

$R^2$ 為經羥基取代且視情況經 1 或 2 個獨立地選自 $C_1$-$C_4$ 烷基及氟之額外取代基取代之環己基，或為視情況經 1 至 3 個獨立地選自 $C_1$-$C_4$ 烷基及氟之取代基取代之 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑基；且

$R^3$ 為-$C_3$-$C_8$ 烷基、-($C_2$-$C_6$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_6$ 烷基)、$C_3$-$C_6$ 環烷基、或-($C_2$-$C_6$ 伸烷基)-$C_3$-$C_6$ 環烷基，其中 $R^3$ 視情況經 1-5 個獨立地選自氘、鹵基、及-OH 之取代基取代。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 視情況經至多 4 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、-CN、-(視情況經一或多個選自氰基、羥基、及鹵基之取代基取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基)、-$C(O)NH_2$、-COOH、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-NH-$S(O)_2$-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-COOH、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-$S(O)_2$-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)(=NH)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-$S(O)_2$-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-(環丙基)-(氰基取代之 $C_1$-$C_3$ 烷基)、-(環丙基)-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-C(O)-雜環基、-C(O)-($C_0$-$C_3$ 伸烷基)-雜環基、-(環丙基)-C(O)-雜環基、-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-雜環基、-($C_0$-$C_3$ 伸烷

基)-C(O)-NH-雜環基、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-芳基、及-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜芳基，其中該 $R^1$ 取代基之該雜環基或雜芳基部分視情況經進一步取代。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為 1-((1-氧呾-3-基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(1-三氟甲基環丙基羰基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2,2-三氟乙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(3,3,3-三氟丙-1-基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(吖呾-1-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(乙-2-基磺醯基)-3-(氰基甲基)吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(異丙基胺基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-(嗎啉-4-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1-(吡咯啶-1-基羰基)環丙基)吡唑-4-基、1-(1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(1,3-二甲基吡唑-5-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-乙醯基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(1-氰基環丙基甲基)吡唑-4-基、1-(1H-吡唑-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-羥基-3-氯丙-2-基)吡唑-4-基、1-(1-羥基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲氧基羰基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2(1H)-吡啶酮-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(1-甲基胺基羰基-1-甲基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(1-甲基磺醯基吖呾-3-基)吡唑-4-基、1-(1-第三丁氧基羰基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-

基、1-(2-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(2-甲基-6,7-二氫噻唑并[4,5-c]吡啶-5-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吖咀-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(3-羥基吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4 基、1-(2-(4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(嗎啉-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-(四氫呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-二氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-甲基噁唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-2-(嗎啉-4-基)丙-3-基)吡唑-4-基、1-(2-(甲基)-3-(嗎啉-4-基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-(吡咯啶-1-基羰基)丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-氰基乙基)吡唑-4-基、1-(2-羥基-2-甲基丙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基-3-羥基丙-2-基)吡唑-4-基、1-(2-甲基丙基)吡唑-4-基、1-(2-甲基磺醯基乙-1-基)吡唑-4-基、1-(2-嗎啉-4-基乙基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-3-基)吡唑-4-基、1-(2-側氧基吡咯啶-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基甲基)吡唑-4-基、1-(3-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基哌嗪-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(4-甲基磺醯基苯基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基-1,3,4-噁二

唑-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(5-側氧基吡咯啶-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(6-羥基六氫呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(6-甲基吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(乙氧基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(六氫呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(羥基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(異丙基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(甲基磺醯基甲基)吡唑-4-基、1-(嗎啉-4-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(氧呾-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡嗪-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(噠嗪-4-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡啶-3-基甲基)吡唑-4-基、1-(吡咯啶-1-基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-2-基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基)吡唑-4-基、1-(四氫呋喃-3-基胺基羰基甲基)吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基)吡唑-4-基、1-(四氫哌喃-4-基甲基)吡唑-4-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、1-二氟甲基吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、1-氧呾-3-基吡唑-4-基、1-第三丁基吡唑-4-基、2-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(1-甲基吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(2-甲氧基乙-1-基氧基)吡啶-4-基、2-(3-側氧基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-乙醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(4-甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基、2-(氧呾-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-4-基、2-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶-4-基、2,6-二甲基吡啶-4-基、2-異丙氧基吡啶-4-基、2-異丙基胺基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基-6-甲基吡啶-4-基、2-甲基胺基羰基吡啶-4-基、2-甲基胺基吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-嗎啉-4-基吡啶-4-基、2-吡咯啶-1-基吡啶-4-基、4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基)環己基、4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基)環己基、4-(4,4-二氟哌

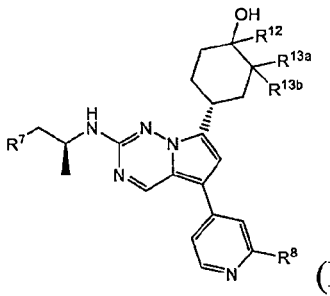
啶-1-基羰基)環己基、4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基環己基、4-(嗎啉-4-基羰基)環己基、4-羥基羰基環己基、4-甲基吡啶-3-基、5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、5-(吡咯啶-1-基羰基)吡啶-3-基、5-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-3-基、5-胺基羰基吡啶-3-基、5-氰基吡啶-3-基、5-二甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基、5-羥基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基羰基吡啶-3-基、5-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基磺醯基吡啶-3-基、6-(1-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)吡啶-4-基、6-(1-甲基哌嗪-4-基)吡啶-3-基、6-(2-(2-羥基丙-2 基)嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基)吡啶-4-基、6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基)吡啶-4-基、6-(2-甲基-5,6-二氫-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡啶-4-基、6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(2-側氧基-噁唑-3-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吖咀-1-基)吡啶-4-基、6-(3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基)吡啶-4-基、6-(3-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡啶-4-基、6-(3-側氧基嗎啉-4-基)吡啶-4-基、6-(4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(N-異丙基-N-乙基胺基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-(氧咀-3-基氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲氧基羰基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基-4-羥基哌啶-1-基)吡啶-4-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)吡啶-3-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)吡啶-4-基、6-(4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶-4-基、6-(六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)吡啶-4-基、6-(異丙基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(甲基胺基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉

-4-基)吡啶-4-基、6-(嗎啉-4-基羰基)吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基甲基)吡啶-3-基、6-(氧呾-3-基)吡啶-4-基、6-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基、6-(吡啶-3-基氧基)吡啶-4-基、6-(S-亞胺基(甲基)亞磺醯基)吡啶-4-基、6-(S-甲基-S-亞胺基亞磺醯基)吡啶-3-基、6-(四氫-哌喃-3-基胺基)吡啶-4-基、6-(四氫哌喃-4-基胺基)吡啶-4-基、6-氟吡啶-4-基、6-甲基胺基磺醯基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-4-基、或 6-甲基磺醯基吡啶-3-基。

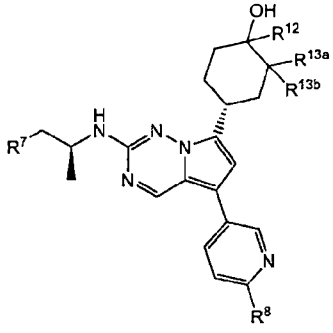
【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經 1 至 3 個選自-$CH_3$ 及氟之取代基取代之 4-羥基環已基或為 4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-5-基。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為異丙基、正丁基、庚-2-基、丙-2-基、3-甲氧基丙-2-基、3,3-(二氟甲氧基)丙-2-基、3,3-二氟丙-2-基、3-環丙基丙-2-基、4,4,4-三氟丁-2-基、4-氟丁-2-基、4,4-二氟丁-2-基、2-甲氧基乙-1-基、2-環丙基乙-1-基、或 3,3,3-三氟丙-1-基。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有結構式 IV：



(IV)或結構式 V：



(V)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^8$ 為-($C_0$-$C_4$ 伸烷基)-S(O)$_2$-($C_1$-$C_3$ 烷基)、-C(O)-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-(視情況經鹵基、羥基、及氰基中之一或多者取代之 $C_1$-$C_4$ 烷基)、-NH-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-O-($C_1$-$C_3$ 伸烷基)-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-O-($C_1$-$C_4$ 烷基)、-S(O)(=NH)-($C_1$-$C_4$ 烷基)、

-S(O)$_2$-NH-($C_1$-$C_4$烷基)、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-C(O)-雜環基、-($C_0$-$C_3$伸烷基)-NH-雜環基、-($C_0$-$C_4$伸烷基)-雜環基、-O-雜芳基、或-O-雜環基，其中$R^8$之任何雜環基或雜芳基部分視情況經進一步取代；

$R^7$為-O-$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$鹵烷基；

$R^{12}$為氫或$C_1$-$C_4$烷基；且

$R^{13a}$及$R^{13b}$之各者獨立地選自氫及氟。

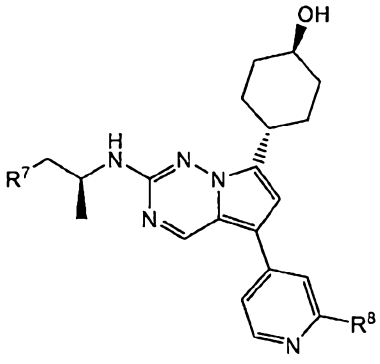
【第7項】如申請專利範圍第6項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^8$為-$CH_3$、-C(O)NHCH$_3$、-C(O)NHCH($CH_3$)$_2$、-NHCH($CH_3$)$_2$、-NHCH$_3$、-S(=O)(=NH)-$CH_3$、-S(=O)$_2$-$CH_3$、-S(=O)$_2$-NH-$CH_3$、1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基、1-甲基-1,4,5,7-四氫-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基、1-甲基哌啶-3-基氧基、1-甲基哌啶-4-基氧基、1-甲基吡咯啶-3-基氧基、1-氧雜-7-偶氮螺[3.5]壬-7-基、2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基、2,5-二氧雜-8-偶氮螺[3.5]壬-8-基、2-甲氧基乙-1-基氧基、2-甲基-4,6-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基、2-甲基-6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基、2-氧雜-6-偶氮螺[3.3]庚-6-基、2-氧雜-6-偶氮螺[3.5]辛-6-基、2-氧雜-7-偶氮螺[3.5]壬-7-基、2-側氧基-噁唑啶-3-基、3-側氧基嗎啉-4-基、3-側氧基哌嗪-1-基、4-(N-乙基-N-異丙基胺基羰基)哌嗪-1-基、4-(氧呾-3-基)哌嗪-1-基、4-(氧呾-3-基甲基)哌嗪-1-基、4-乙醯基哌嗪-1-基、4-環丙基磺醯基哌嗪-1-基、4-甲氧基羰基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基甲基、4-磺醯基甲基哌嗪-1-基、4-三氟甲基磺醯基哌嗪-1-基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、異丙基氧基、嗎啉-4-羰基、嗎啉-4-基、嗎啉-4-基甲基、氧呾-3-基、氧呾-3-基氧基、哌嗪-1-基、哌啶-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、吡啶-3-基氧基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-3-基氧基、四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基、四氫呋喃-3-基胺基、或四氫哌喃-4-基。

【第 8 項】如申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^8$ 為嗎啉-4-基、-S(=O)(=NH)-$CH_3$、或-S(=O)$_2$-$CH_3$。

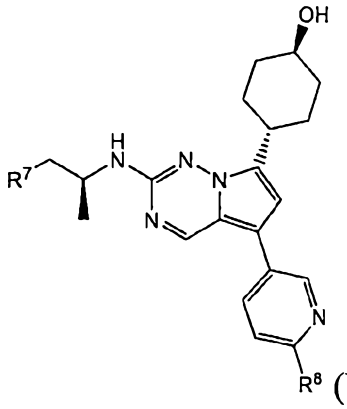
【第 9 項】如申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^7$ 為-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。

【第 10 項】　如申請專利範圍第 6 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{12}$ 為氫或-$CH_3$。

【第 11 項】　如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 $R^{12}$、$R^{13a}$、及 $R^{13b}$ 中之各者為氫且該化合物具有結構式 IVa：

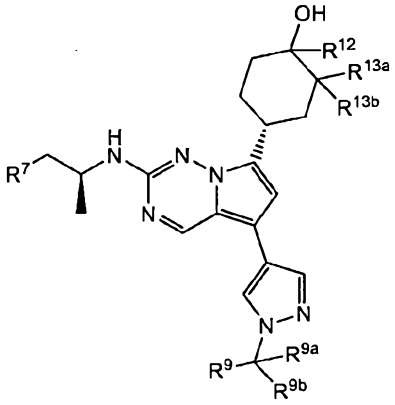


(IVa)、結構式 Va：



(Va)，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【第 12 項】　如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有結構式 VI：



(VI)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^7$ 為-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、$C_1$-$C_3$ 鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$ 鹵烷基；

$R^{9a}$ 及 $R^{9b}$ 中之各者為-$CH_3$，或者 $R^{9a}$ 及 $R^{9b}$ 連同其所結合之碳原子一起形成環丙基；

$R^9$為$C_1$-$C_3$烷基、$C_1$-$C_3$羥基烷基、-COOH、-C(O)NH-$C_1$-$C_4$烷基、-$CH_2$-雜環基、-C(=O)-雜環基、或5員雜芳基，其中$R^9$之該雜環基或雜芳基部分視情況經至多2個獨立地選自側氧基、環丙基、-OH、-CN、-$C_1$-$C_3$烷基、及-$C_1$-$C_3$羥基烷基之取代基取代；且

$R^{12}$為氫或$C_1$-$C_4$烷基；且

$R^{13a}$及$R^{13b}$中之各者獨立地選自氫及氟。

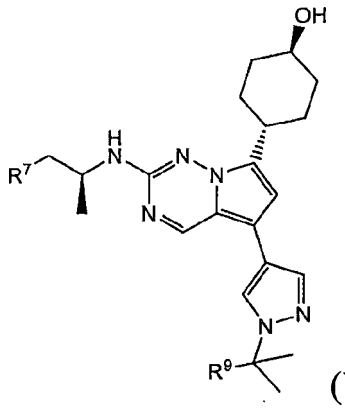
【第13項】　如申請專利範圍第12項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^7$為-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。

【第14項】　如申請專利範圍第12項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^9$為-$CH_3$、-$CH_2OH$、-COOH、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)$NHCH(CH_3)_2$、1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基、2-(2-羥基丙-2-基)嗎啉-4-基羰基、2,2-二甲基嗎啉-4-基羰基、2,5-二氧雜-8-氮雜螺[3.5]壬-8-基羰基、2,6-二甲基嗎啉-4-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基羰基、3-羥基吡咯啶-1-基羰基、4-氰基-4-甲基哌啶-1-基羰基、4-羥基-4-甲基哌啶-1-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基、吖咀-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、嗎啉-4-基甲基、吡咯啶-1-基羰基、或四氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基羰基。

【第15項】　如申請專利範圍第14項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^9$為嗎啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基羰基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、或5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

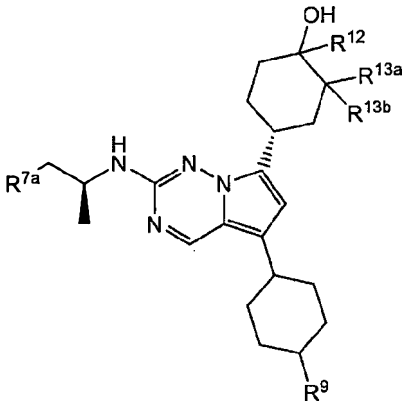
【第16項】　如申請專利範圍第12項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{12}$為氫或-$CH_3$。

【第 17 項】　如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $R^{12}$、$R^{13a}$、及 $R^{13b}$ 中之各者為氫且該化合物具有結構式 VIa：



(VIa)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 18 項】　如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有結構式 VII：



(VII)，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^{7a}$ 為 $C_1$-$C_4$ 烷基、-O-$C_1$-$C_3$ 烷基、$C_1$-$C_3$ 鹵烷基、或-O-$C_1$-$C_3$ 鹵烷基；

$R^9$ 為-COOH、-C(=O)-雜環基、或 5 員雜芳基，其中 $R^9$ 視情況經至多 2 個獨立地選自側氧基、-OH、及-$C_1$-$C_3$ 烷基之取代基取代；且

$R^{12}$ 為氫或 $C_1$-$C_4$ 烷基；且

$R^{13a}$ 及 $R^{13b}$ 中之各者獨立地選自氫及氟。

【第 19 項】　如申請專利範圍第 18 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{7a}$ 為-$(CH_2)_3CH_3$、-$OCH_3$、-$CF_3$、或-$OCHF_2$。

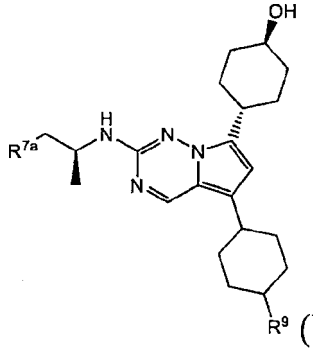
【第 20 項】　如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 $R^{7a}$ 為-$(CH_2)_3CH_3$、-$OCH_3$、或-$CF_3$。

【第 21 項】　如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^9$ 為-COOH、嗎啉-4-基羰基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基羰基、3-甲基-3-羥基吡咯啶-1-基羰基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、或 1,1-二側氧基硫代嗎啉-4-基羰基。

【第 22 項】　如申請專利範圍第 21 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^9$ 為嗎啉-4-基羰基。

【第 23 項】　如申請專利範圍第 17 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{12}$ 為氫或-$CH_3$。

【第 24 項】　如申請專利範圍第 23 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{12}$、$R^{13a}$、及 $R^{13b}$ 中之各者為氫且該化合物具有結構式 VIIa：




(VIIa)。

【第 25 項】　一種選自圖 1 之化合物中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 26 項】　如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物顯示針對 MERTK 之 $K_i$ 至少兩倍低於其針對 FLT3 之 $K_i$。

【第 27 項】　一種組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、或其活性代謝物。

【第 28 項】　如申請專利範圍第 27 項之組成物，其中該組成物為進一步包含醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物。

【第 29 項】　一種治療患有癌症之患者之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量的如申請專利範圍第 28 項之組成物。

【第 30 項】　如申請專利範圍第 29 項之方法，其中該癌症對以查核點抑制劑進行之治療具有抗性；該癌症之細胞過表現一或多種 TAM 激酶；該癌症與相對於可比較的生物樣本或參考標準升高的髓樣浸潤相關聯；及/或該癌症為乳癌、卵巢癌、神經膠質母細胞瘤、胰管腺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、前列腺癌、垂體腺瘤、黑色素瘤、或橫紋肌肉瘤。