202237601

(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 202237601 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：110146161 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D417/10 (2006.01)*
C07D471/10 (2006.01) *C07D487/04 (2006.01)*
C07D498/08 (2006.01) *A61K31/5386 (2006.01)*
A61K31/4439 (2006.01) *A61K31/444 (2006.01)*
A61K31/416 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5025 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/12/09 美國 63/123,330

(71)申請人：美商凱麥拉醫療公司 (美國) KYMERA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：鄭 孝章 ZHENG, XIAOZHANG (US)；朱 瀟 ZHU, XIAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 643 頁

(54)名稱

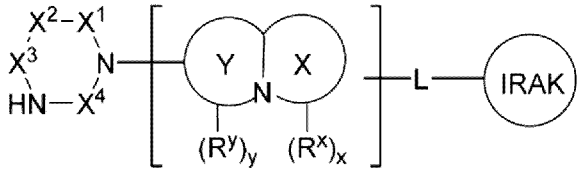
介白素-1 受體相關激酶(IRAK)降解物及其用途

(57)摘要

本發明提供化合物、其組合物及其使用方法。

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

特徵化學式：



I

2022.2.3 專利申請案：110146161
2022.3.7 [illegible]

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

介白素-1受體相關激酶(IRAK)降解物及其用途

[(英文發明名稱)]

IRAK DEGRADERS AND USES THEREOF

[(中文)]

本發明提供化合物、其組合物及其使用方法。

[(英文)]

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same.

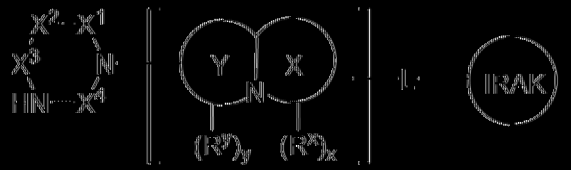
[(指定代表圖)]

無

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



]

【發明說明書】

【中文發明名稱】

介白素-1受體相關激酶(IRAK)降解物及其用途

【英文發明名稱】

IRAK DEGRADERS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於經由泛素化及/或降解調節一或多種介白素-1受體相關激酶(「IRAK」)之化合物，及用根據本發明之化合物經由泛素化及/或降解調節一或多種介白素-1受體相關激酶(「IRAK」)之方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

【0002】 泛素-蛋白酶體路徑(UPP)為調控關鍵調控蛋白及降解錯誤摺疊或異常蛋白的關鍵路徑。UPP為多個細胞過程之中心，且若缺乏或不平衡，則其會引起多種疾病之發病機制。將泛素共價連接至特定蛋白受質係經由E3泛素連接酶之作用達成。

【0003】 存在超過600種促進不同蛋白質之活體內泛素化的E3泛素連接酶，其可分成四個家族：HECT-域E3、U-box E3、單體RING E3及多次單元E3。一般參見Li等人(PLOS One, 2008, 3, 1487)，標題「Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling.」；Berndsen等人(Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307)，標題「New insights into ubiquitin E3 ligase

mechanism」；Deshaies等人(Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434)，標題「RING domain E3 ubiquitin ligases.」；Spratt等人(Biochem. 2014, 458, 421-437)，標題「RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions」；及Wang等人(Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347)，標題「Roles of F-box proteins in cancer」。

【0004】 UPP在多種基礎細胞過程(包括細胞週期調節、細胞表面受體及離子通道的調節及抗原呈遞)中至關重要的短壽命調控蛋白之降解中起關鍵作用。該路徑已牽涉到若干形式之惡性病、若干遺傳病(包括囊性纖維化、安裘曼氏症候群(Angelman's syndrome)及利德爾症候群(Liddle syndrome))之發病機制、免疫監視/病毒發病機制及肌肉萎縮之病理學。許多疾病與異常UPP相關且不利地影響細胞週期及分裂、細胞對應激及細胞外調節劑之反應、神經元網路之形態發生、細胞表面受體之調節、離子通道、分泌路徑、DNA修復及細胞器之生物發生。

【0005】 該過程之偏差最近已牽涉到若干疾病(遺傳性及獲得性)之發病機制。此等疾病主要屬於兩組：(a)由功能喪失與某些蛋白之所得穩定化導致之疾病，及(b)由功能獲得，亦即蛋白目標之異常或加速降解導致之疾病。

【0006】 UPP用於誘導選擇性蛋白降解，包括使用融合蛋白對目標蛋白及合成小分子探針進行人工泛素化，以誘導蛋白酶體依賴性降解。由結合目標蛋白之配體及E3泛素連接酶配體構成之雙官能化合物經由將所選蛋白募集至E3泛素連接酶及後續泛素化而誘導所選蛋白之蛋白酶體介導之降解。此等類藥物分子使得有可能暫時控制蛋白質表現。此類化合物能夠在添加至細胞或向動物或人類投與時誘導所關注蛋白之不活化，且可

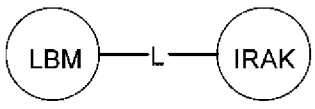
適用作生物化學試劑且產生藉由移除致病或致癌蛋白而治療疾病之新範例(Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555；Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46)。

【0007】 在此項技術中持續需要有效治療疾病，尤其增生及癌症，諸如多發性骨髓瘤。然而，非特異性作用及不能一起靶向及調節某些類別之蛋白質(諸如轉錄因子)仍為開發有效抗癌劑之障礙。因此，利用E3連接酶介導之蛋白質降解至目標癌症相關之蛋白質(諸如介白素-1受體相關之激酶(「IRAK」)的小分子治療劑擁有作為治療劑之前景。因此，仍需要尋找為適用作治療劑之IRAK降解物的雙官能化合物。

【發明內容】

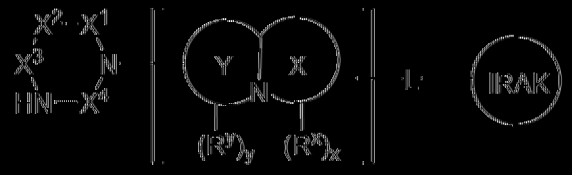
【0008】 本申請案係關於新穎雙官能化合物，其用以將IRAK激酶募集至E3泛素連接酶以進行降解，及其製備方法及用途。特定言之，本發明提供雙官能化合物，其適用作IRAK激酶之靶向泛素化的調節劑，該等IRAK激酶隨後由如本文所描述之雙官能化合物降解及/或以其他方式抑制。本文所提供之化合物之優勢為大範圍的藥理學活性係可能的，與IRAK激酶之降解/抑制一致。另外，實施方式提供使用有效量的如本文中所描述之化合物來治療或減輕疾病病狀，諸如癌症(例如，多發性骨髓瘤)的方法。

【0009】 本申請案進一步係關於雙官能分子，包括將塞勒布隆(cereblon)結合部分連接至結合IRAK激酶之配體之雙官能分子，該等IRAK激酶有效地調節靶向泛素化。此類化合物具有以下通式結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

〔0010〕 現已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物經由使用雙官能分子靶向降解IRAK激酶，該等雙官能分子包括將寡肽布隆結合部分連接至結合IRAK激酶之配位體的雙官能分子，該等IRAK激酶具有以下通式I：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

〔0011〕 本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物適用於治療與涉及IRAK激酶之信號傳導路徑之調節相關的多種疾病、病症或病狀。此類疾病、病症或病狀包括本文所描述之彼等疾病、病症或病狀。

〔0012〕 本發明提供之化合物亦適用於研究生物學及病理學現象中之IRAK酶；研究身體組織中出現的細胞內信號轉導路徑；及比較性評估新類IRAK抑制劑或IRAK降解物或其他激酶調節劑、信號傳導路徑及活體外或活體內細胞介素含量。

〔實施方式〕

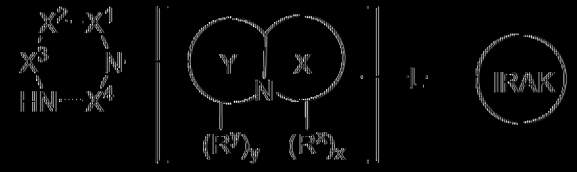
相關申請案之交叉引用

〔0013〕 本申請案主張2020年12月9日申請之美國臨時申請案第63/123,330號之權益，其全部內容以引用之方式併入本文中。

1. 本發明之某些實施例之一般描述：

〔0014〕 本發明化合物及其組合物適用作一或多種IRAK蛋白激酶之降解物及/或抑制劑。在一些實施例中，所提供之化合物降解及/或抑制IRAK-1/2/3/4。

[0015] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2獨立地為共價鍵、CR_2、O、CF_2、  ；或

X^1及X^2為CR=CR；

X^3及X^4獨立地為CH_2、C(O)、C(S)或  ；

環X及環Y獨立地為稠環，其選自除了環X及環Y中已描繪之氮以外具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^x及R^y獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、CN、NO_2、OR、SR、NR_2、$S(O)_2R$、$S(O)_2NR_2$、S(O)R、CF_2R、CF_3、$CR_2(OR)$、$CR_2(NR_2)$、C(O)R、C(O)OR、$C(O)NR_2$、C(O)N(R)OR、OC(O)R、$OC(O)NR_2$、$C(S)NR_2$、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、$N(R)C(O)NR_2$、$N(R)S(O)_2R$、$OP(O)R_2$、$OP(O)(OR)_2$、$OP(O)(OR)NR_2$、$OP(O)(NR_2)_2$、$Si(OR)R_2$及SiR_3；

各R係獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一碳或氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除碳或氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至

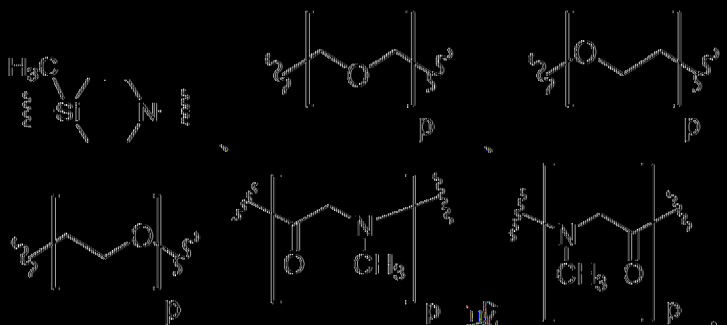
7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R"係獨立地選自視情況經取代之其團，該其團選自C_{1-6}脂族其、苯其、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

x為0、1、2、3或4；及

y為0、1、2、3或4；

L為共價鍵或二價飽和或不飽和直鏈或分支鏈C_{1-50}烴鏈，其中L之0至6個亞甲基單元獨立地經以下置換：C(D)(H)、$C(D)_2$、CRF、CF_2、Cy、O、N(R)、$Si(R)_2$、Si(OH)(R)、$Si(OH)_2$、P(O)(OR)、P(O)(R)、$P(O)(NR_2)$、S、OC(O)、C(O)O、C(O)、S(O)、$S(O)_2$、$N(R)S(O)_2$、$S(O)_2N(R)$、N(R)C(O)、C(O)N(R)、OC(O)N(R)、N(R)C(O)O、



或

，其中：

各Cy獨立地為選自以下的視情況經取代之二價環：伸苯其、8員至10員雙環伸芳其、4員至7員飽和或部分不飽和伸碳環其、4員至11員飽和或部分不飽和螺伸碳環其、8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環其、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和伸雜環其、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和或部分不飽和螺伸雜環其、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子

的8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員伸雜芳基，或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員至10員雙環伸雜芳基；

各p獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；及

IRAK為IRAK結合部分。

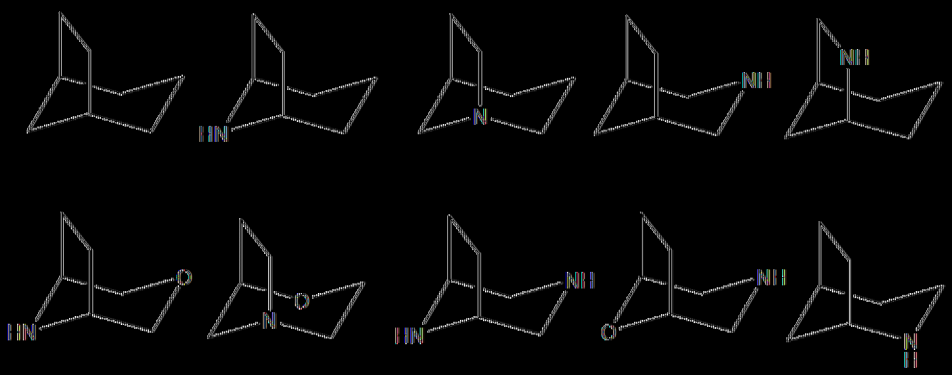
2. 化合物及定義：

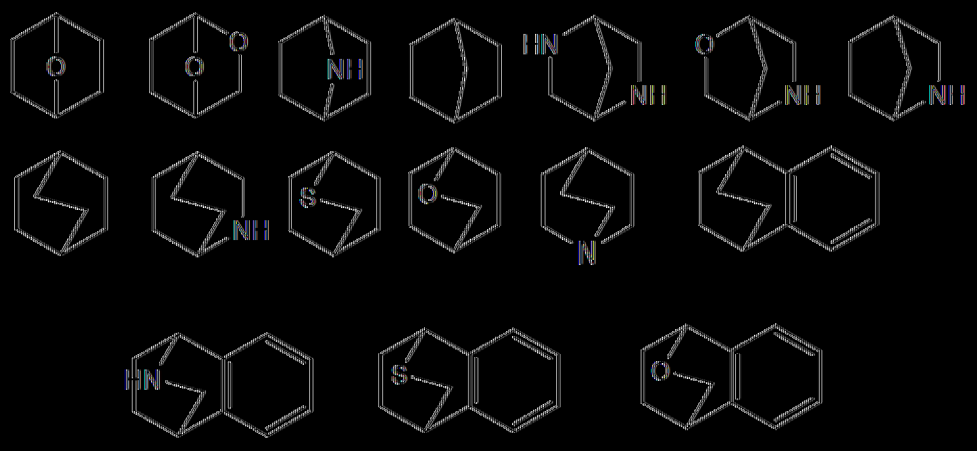
【0016】 本發明化合物包括在本文中一般描述且藉由本文所揭示之類別、子類及種類進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據CAS版元素週期表(Periodic Table of the Elements)及第75版Handbook of Chemistry and Physics來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999；及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0017】 如本文所用，術語「脂族基」或「脂族基團」意謂直鏈(亦即非分支鏈)或分支鏈經取代或未經取代烴鏈(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元)或具有單個連接至分子之其餘部分之連接點的單環烴或雙環烴(其為完全飽和的或含有一或多個不飽和單元)，但其並非芳族(在本文中亦稱為「碳環」、「環脂族基」或「環烷基」)。除非另外說明，否則脂族基含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1至4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1至3個脂族碳原子，且在又其他實施例中，

脂族基團含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族基」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環C_3-C_6烴，其具有單個連至分子其餘部分之連接點。適合的脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

〔0018〕如本文所用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵之任何飽和或部分不飽和雙環環系統，亦即，碳環或雜環。如IUPAC所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之未分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為與三個或更多個骨架原子(除氫以外)鍵合之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子。此類橋連雙環基團已在此項技術中熟知且包括在下文中闡述之基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子之其餘部分。除非另外規定，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基團闡述之取代基取代。另外或替代地，橋連雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：





[0019] 術語「低碳數烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳數烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。

[0020] 術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

[0021] 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之季銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或NR$^+$ (如在N經取代之吡咯啶基中))。

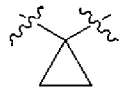
[0022] 如本文所用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元。

[0023] 如本文所用，術語「二價C_{1-8} (或C_{1-6})飽和或不飽和直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

[0024] 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係聚亞甲基，亦即$-(CH_2)_n-$，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為一或多個亞甲基氫原子經取代基替換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基團所描述之取代基。

[0025] 術語「伸烯基」係指二價烯基基團。經取代之伸烯基鏈為

含有至少一個雙鍵且一或多個氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基團所描述之取代基。

【0026】 如本文所用，術語「環伸丙基」係指具有以下結構之二價環丙基：  。

【0027】 術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

【0028】 如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中單獨使用或作為較大部分的一部分使用之術語「芳基」係指具有總共5至14個環成員之單環或雙環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似者之可攜帶一或多個取代基之芳族環系統。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環與一或多個非芳環稠合之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0029】 單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子、在環狀陣列中共用6、10或14 π電子且除碳原子外具有一至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式及鹽基態氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括但不限於噻吩基、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、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、吲哚基、嘌呤基、萘啶基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳環與一或多個芳基、環

脂族基或雜環基環稠合之基團，其中連接基或連接點在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、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、呔啡基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹啡基、咔唑基、吖啶基、啡啡基、啡噻啡基、啡喔啡基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-喔啡-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環。 術語「雜芳基」可與術語「雜芳環」、「雜芳基基團」或「雜芳族基」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0030】 如本文所用，術語「雜環(heterocycle/heterocyclic ring)」及「雜環基(heterocyclyl/heterocyclic radical)」可互換使用，且係指穩定的5員至7員單環或7員至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳一至四個如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為一實例，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-*2H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR (如在經N取代之吡咯啶基中)。

【0031】 雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、喔唑啶基、哌啡基、二氧雜環己烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呯基、喔氮呯基、噻氮呯基、味啉基及嗎啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、

「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基團(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基團(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、呫烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0032】 如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但並不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

【0033】 如本文所描述，本發明之化合物可含有「視情況經取代」部分。一般而言，術語「經取代」意謂指定部分中之一或多個氫經適合的取代基置換。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處具有適合之取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所設想之取代基之組合較佳為引起穩定或化學上可行之化合物形成的彼等取代基組合。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(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發生實質性改變。

【0034】 「視情況經取代」之基團之可取代碳原子上的適合之單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^o$；$-(CH_2)_{0-4}OR^o$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$；$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^o$；可經R^o取代之$-(CH_2)_{0-4}Ph$；可經R^o取代之$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$；可經$R^o$取代之-CH=CHPh；可經$R^o$取代之$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$；-

$(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$ ； $-N(R^o)C(S)R^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$ ； $-N(R^o)C(S)NR^o_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$ ； $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$ ； $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$ ； $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$ ； $-C(S)R^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$ ；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$ ；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o-$ 、$SC(S)SR^\circ$ ；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$ ； $-C(S)NR^o_2$ ； $-C(S)SR^o$ ； $-SC(S)SR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$ ； $-C(O)N(OR^o)R^o$ ； $-C(O)C(O)R^o$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^o$ ； $-C(NOR^o)R^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$ ； $-S(O)_2NR^o_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$ ； $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$ ； $-N(R^o)S(O)_2R^o$ ； $-N(OR^o)R^o$ ； $-C(NH)NR^o_2$ ； $-P(O)_2R^o$ ； $-P(O)R^o_2$ ；$-OP(O)R^o_2$ ；$-OP(O)(OR^o)_2$ ；SiR^o_3 ；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R^o)_2$ ；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R^o)_2$ ，其中各R^o可如下文所定義經取代且獨立地為氫、C_{1-6}脂族基、$-CH_2Ph$ 、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、$-CH_2-$(5員至6員雜芳環)或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員飽和、部分不飽和或芳環，或不管上文之定義，兩個獨立出現之R^o與其一或多個間插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

【0035】 R^o(或兩個單獨出現之R^o與其間插原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、-(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 、$-N_3$ 、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、$-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、$-(CH_2)_{0-2}SH$ 、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、$-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、$-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、$-NO_2$ 、-

$SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或在冠有「鹵基」的情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。R°之飽和碳原子上的適合二價取代基包括=O及=S。

【0036】「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的適合二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^{*}_2$、$=NNHC(O)R^{*}$、$=NNHC(O)OR^{*}$、$=NNHS(O)_2R^{*}$、$=NR^{*}$、$=NOR^{*}$、$-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$，其中R^{*}在每次單獨出現時選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。鍵結至「視情況經取代」之基團之鄰位可取代碳的適合二價取代基包括：$-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$，其中R^{*}在每次單獨出現時各獨立地選自氫、可如下所定義經取代之C_{1-6}脂族基或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0037】R^{*}之脂族基上的適合取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、$-(鹵基R^{\bullet})$、$-OH$、$-OR^{\bullet}$、$-O(鹵基R^{\bullet})$、$-CN$、$-C(O)OH$、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或在冠有「鹵基」的情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0038】「視情況經取代」之基團之可取代氮上的適合取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中

各$R^{\dagger}$獨立地為氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基、未經取代之-OPh或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的未經取代之5員至6員飽和、部分不飽和或芳環，或不管以上定義，兩個獨立出現之$R^{\dagger}$與其一或多個間插原子一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的未經取代之3員至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0039】 $R^{\dagger}$之脂族基上的適合取代基包括鹵素、$-R^{\bullet}$、-(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$R^{\bullet}$未經取代或在冠有「鹵基」的情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0040】 如本文所用，術語「所提供化合物」係指本文所闡述之任何屬、亞屬及/或物種。

【0041】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內，適於與人類及低等動物的組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼的彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交

換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、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、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、果膠酸鹽、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。

【0042】 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}烷基)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之胺陽離子。

【0043】 除非另有說明，本文中描繪之結構亦意在包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何(或構形))形式；例如，各不對稱中心之R及S構形、Z及E雙鍵異構體及Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何(或構形)混合物在本發明範疇內。除非另外說明，否則本發明之化合物之所有互變異構形式在本發明之範疇內。另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意在包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子的方面不同之化合物。舉例而言，包括氫由氘或氚置換或碳由^{13}C或^{14}C增濃之碳置換、具有

本發明結構之化合物在本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具、用作生物分析中之探針或用作根據本發明之治療劑。

【0044】 如本文所用，術語「抑制劑」定義為以可量測親和力結合於及/或抑制IRAK激酶的化合物。在某些實施例中，抑制劑之IC_{50}及/或結合常數小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

【0045】 如本文所用，術語「降解物」定義為以可量測親和力結合於及/或抑制IRAK激酶及E3連接酶兩者，從而引起IRAK激酶之泛蛋白化及後續降解的異雙官能化合物。在某些實施例中，降解物之DC_{50}小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

【0046】 本發明之化合物可繫栓至可偵測部分。應瞭解，此類化合物適用作顯影劑。一般熟習此項技術者將認識到可偵測部分可經由適合之取代基連接至所提供化合物。如本文所用，術語「適合之取代基」係指能夠共價連接至可偵測部分之部分。此類部分已為一般熟習此項技術者所熟知且包括含有例如羧酸根部分、胺基部分、硫醇部分或羥基部分(僅舉數例)之基團。應瞭解，此類部分可直接或經由繫栓基團(諸如二價飽和或不飽和烴鏈)連接至所提供化合物。在一些實施例中，此類部分可經由點擊化學連接。在一些實施例中，此類部分可經由疊氮化物與炔烴視情況在銅催化劑存在下之1,3-環加成連接。使用點擊化學之方法在此項技術中已知且包括Rostovtsev等人, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41:2596-99及Sun等人, Bioconjugate Chem., 2006, 17:52-57描述之彼等方法。

【0047】 如本文所用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換

使用且係指任何能夠偵測到之部分，例如一級標記及二級標記。一級標記，諸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、質量標記及螢光標記為可在不進一步修飾之情況下偵測到的信號產生報導基團。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

【0048】 如本文所用之術語「二級標記」係指需要存在第二中間物以產生可偵測信號之諸如生物素及各種蛋白抗原之部分。就生物素而言，二級中間物可包括抗生蛋白鏈菌素-酶結合物。就抗原標記而言，二級中間物可包括抗體-酶結合物。一些螢光基團充當二級標記，因為其以非輻射螢光共振能量轉移(FRET)方法將能量轉移至另一基團，且第二基團產生被偵測信號。

【0049】 如本文所用之術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指以限定激發波長吸收光能且以不同波長發射光能之部分。螢光標記之實例包括但不限於：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明6G (Carboxyrhodamine 6G)、羧基-X-若丹明(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基(Dansyl)、達珀西(Dapoxyl)、二烷基胺基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye

(IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、麗絲胺若丹明B (Lissamine rhodamine B)、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green) 488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍(Pacific Blue)、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴碸-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

【0050】 如本文所用之術語「質量標籤」係指任何能夠使用質譜(MS)偵測技術藉助於其質量唯一地偵測到之部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]異哌啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量標籤之合成及效用描述於美國專利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量標籤之其他實例包括但不限於具有不同長度及鹼基組成之核苷酸、雙脫氧核苷酸、寡核苷酸；具有不同長度及單體組成之寡肽、寡糖及其他合成聚合物。具有適當質量範圍(100至2000道爾頓)之多種多樣的有機分子(中性及帶電的(生物分子或合成化合物))亦可用作質量標籤。

【0051】 如本文所用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂包含本發明之化合物或其組合物及IRAK蛋白激酶之樣本與包含IRAK蛋白激酶而不存在該化合物或其組合物之等效樣本之間的IRAK蛋白激酶活性之可量測變化。

3. 例示性實施例之描述：

【0052】 本申請案之化合物包括將塞勒布隆結合部分連接至結合IRAK激酶之配位體之雙官能分子，該等IRAK激酶具有以下通式結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

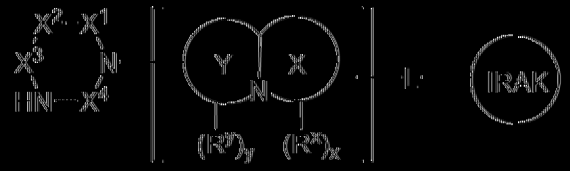
IRAK為能夠結合至IRAK1、IRAK2、IRAK3或IRAK4中之一或多者的IRAK結合部分；

L為將IRAK連接至LBM之二價部分；且

LBM為連接酶結合部分。

連接酶結合部分(LBM)

[0053] 如上文所描述，在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X^1及X^2獨立地為共價鍵、CR_2、O、CF_2、  ；或

X^1及X^2為CR=CR；

X^3及X^4獨立地為CH_2、C(O)、C(S)或 

；

環X及環Y獨立地為稠環，其選自除了環X及環Y中已描繪之氮以外具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^x及R^y獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、CN、NO_2、OR、SR、NR_2、$S(O)_2R$、$S(O)_2NR_2$、S(O)R、CF_2R、CF_3、$CR_2(OR)$、$CR_2(NR_2)$、C(O)R、C(O)OR、$C(O)NR_2$、C(O)N(R)OR、OC(O)R、

$-OC(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-Si(OR)R_2$及$-SiR_3$；

各R係獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一碳或氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除碳或氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^z係獨立地選自視情況經取代之基團，該基團選自C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

x為0、1、2、3或4；及

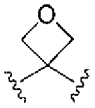
y為0、1、2、3或4。

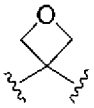
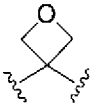
【0054】 如上文所定義及本文所描述，X^1及X^2獨立地為共價鍵、$-CR_2-$、$-O-$、$-CF_2-$、  ；或X^1及X^2為$-CR=CR-$。

【0055】 在一些實施例中，X^1為共價鍵。在一些實施例中，X^1為$-CR_2-$。在一些實施例中，X^1為$-CH_2-$。在一些實施例中，X^1為$-O-$。在一些實施例中，X^1為$-CF_2-$。在一些實施例中，X^1為  。在一些實施例中，X^2為共價鍵。在一些實施例中，X^2為$-CR_2-$。在一些實施例中，X^2為$-CH_2-$。在一些實施例中，X^2為$-O-$。在一些實施例中，X^2為$-CF_2-$。在一

些實施例中，X^2為  。在一些實施例中，X^1及X^2為-CR=CR-。在一些實施例中，X^1及X^2為-CH=CH-。

【0056】 在一些實施例中，X^1及X^2獨立地選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

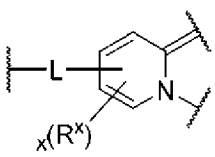
【0057】 如上文所定義及本文中所描述，X^3及X^4獨立地為-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或  。

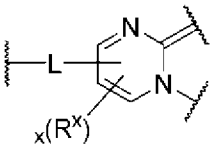
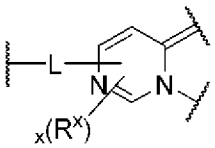
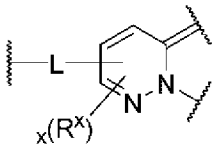
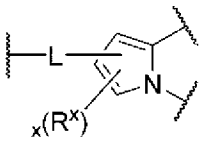
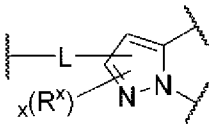
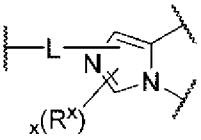
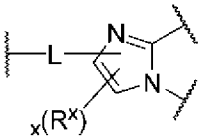
【0058】 在一些實施例中，X^3為-CH_2-。在一些實施例中，X^3為-C(O)-。在一些實施例中，X^3為-C(S)-。在一些實施例中，X^3為  。在一些實施例中，X^4為-CH_2-。在一些實施例中，X^4為-C(O)-。在一些實施例中，X^4為-C(S)-。在一些實施例中，X^4為  。

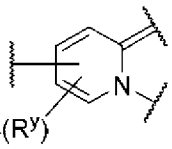
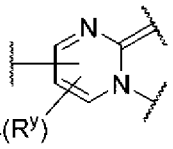
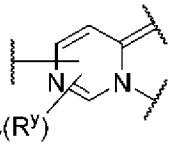
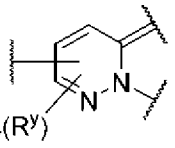
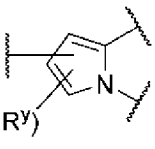
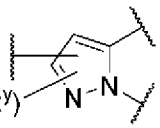
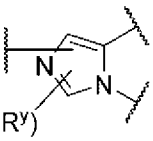
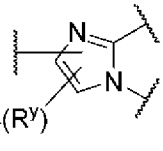
【0059】 在一些實施例中，X^3及X^4係選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

【0060】 如上文所定義及本文所描述，環X及環Y獨立地為稠環，其選自除了環X及環Y中已描繪之氮以外具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0061】 在一些實施例中，環X及環Y獨立地為稠環，其選自除了環X及環Y中已描繪之氮以外具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0062】 在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，

環X為  。在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，環X為  。在一些實施例中，環X為  。

【0063】在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。在一些實施例中，環Y為  。

【0064】在某些實施例中，環X及環Y係選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

【0065】如上文所定義及本文所描述，各R^x及R^y獨立地選自氫、氘、R^z、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-CF_2R$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、-

$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、$-C(S)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-Si(OR)R_2$及$-SiR_3$。

【0066】在一些實施例中，R^x為氫。在一些實施例中，R^x為氘。在一些實施例中，R^x為R^z。在一些實施例中，R^x為鹵素。在一些實施例中，R^x為-CN。在一些實施例中，R^x為$-NO_2$。在一些實施例中，R^x為-OR。在一些實施例中，R^x為-SR。在一些實施例中，R^x為$-NR_2$。在一些實施例中，R^x為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，R^x為$-S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^x為-S(O)R。在一些實施例中，R^x為$-CFR_2$。在一些實施例中，R^x為$-CF_2R$。在一些實施例中，R^x為$-CF_3$。在一些實施例中，R^x為$-CR_2(OR)$。在一些實施例中，R^x為$-CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，R^x為-C(O)R。在一些實施例中，R^x為-C(O)OR。在一些實施例中，R^x為$-C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^x為-OC(O)R。在一些實施例中，R^x為$-OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為$-C(S)NR_2$。在一些實施例中，R^x為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^x為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^x為$-N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^x為$-N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^x為$-OP(O)R_2$。在一些實施例中，R^x為$-OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^x為$-OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^x為$-OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^x為$-Si(OR)R_2$。在一些實施例中，R^x為$-SiR_3$。

【0067】在一些實施例中，R^y為氫。在一些實施例中，R^y為氘。在一些實施例中，R^y為R^z。在一些實施例中，R^y為鹵素。在一些實施例

中，R^y為-CN。在一些實施例中，R^y為-NO_2。在一些實施例中，R^y為-OR。在一些實施例中，R^y為-SR。在一些實施例中，R^y為-NR_2。在一些實施例中，R^y為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，R^y為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，R^y為-S(O)R。在一些實施例中，R^y為-CFR_2。在一些實施例中，R^y為-CF_2R。在一些實施例中，R^y為-CF_3。在一些實施例中，R^y為-$CR_2(OR)$。在一些實施例中，R^y為-$CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，R^y為-C(O)R。在一些實施例中，R^y為-C(O)OR。在一些實施例中，R^y為-$C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^y為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，R^y為-OC(O)R。在一些實施例中，R^y為-$OC(O)NR_2$。在一些實施例中，R^y為-$C(S)NR_2$。在一些實施例中，R^y為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，R^y為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，R^y為-$N(R)C(O)NR_2$。在一些實施例中，R^y為-$N(R)S(O)_2R$。在一些實施例中，R^y為-$OP(O)R_2$。在一些實施例中，R^y為-$OP(O)(OR)_2$。在一些實施例中，R^y為-$OP(O)(OR)NR_2$。在一些實施例中，R^y為-$OP(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，R^y為-$Si(OR)R_2$。在一些實施例中，R^y為-SiR_3。

【0068】 在某些實施例中，各R^x及R^y係選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

【0069】 如上文所定義及本文所描述，各R係獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環， 或同一碳或氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除碳或氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或

雜芳環。

【0070】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員雜芳環。在一些實施例中，同一碳或氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除碳或氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

【0071】 在某些實施例中，R係選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

【0072】 如上文所定義及本文所描述，各R^z獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環。

【0073】 在一些實施例中，R^z為視情況經取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^z為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R^z為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，R^z為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員雜芳環。

【0074】 在某些實施例中，R^z係選自**表1**之化合物中所示之彼等基團。

【0075】 如上文所定義及本文所描述，x為0、1、2、3或4。

[0076] 在一些實施例中，x為0。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，x為2。在一些實施例中，x為3。在一些實施例中，x為4。

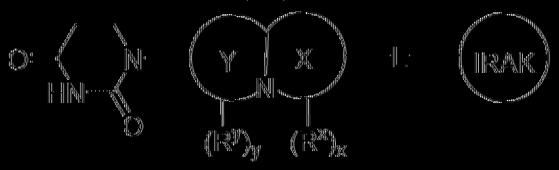
[0077] 在某些實施例中，x係選自表1之化合物中所示之彼等值。

[0078] 如上文所定義及本文中所描述，y為0、1、2、3或4。

[0079] 在一些實施例中，y為0。在一些實施例中，y為1。在一些實施例中，y為2。在一些實施例中，y為3。在一些實施例中，y為4。

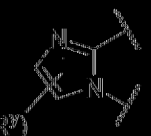
[0080] 在某些實施例中，y係選自表1之化合物中所示之彼等值。

[0081] 在一些實施例中，本發明提供式I化合物，其中如所繪示，X^1及X^2為CH_2，且X^3及X^4為C(O)，以提供式I-a-1之化合物：



I-a-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中IRAK、L、環X、環Y、R^x、R^y、x及y中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

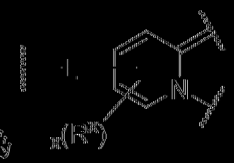
[0082] 在一些實施例中，本發明提供式I化合物，其中如所繪示，X^1及X^2為CH_2，X^3及X^4為C(O)，且環Y為  ，以提供式I-a-2之化合物：

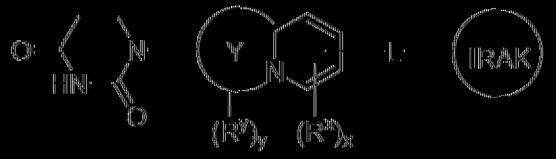


I-a-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中IRAK、L、環X、R^x、R^y、x及y中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

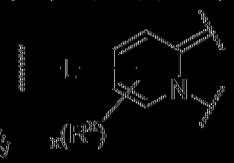
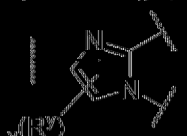
[0083] 在一些實施例中，本發明提供式I化合物，其中如所繪

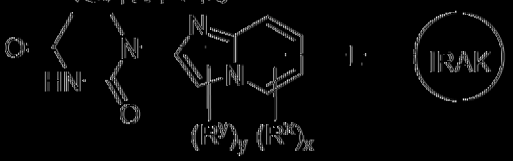
示，X^1及X^2為CH_2，X^3及X^4為C(O)，且環X為  ，以提供式I-a-3之化合物：



I-a-3

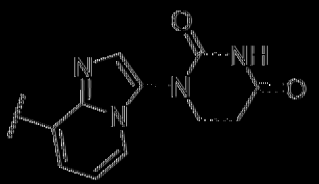
或其醫藥學上可接受之鹽，其中IRAK、L、環Y、R^x、R^y、x及y中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0084] 在一典實施例中，本發明提供式I化合物，其中如所給示，X^1及X^2為CH_2，X^3及X^4為C(O)，環X為  ，且環Y為  ，以提供式I-a-4之化合物：



I-a-4

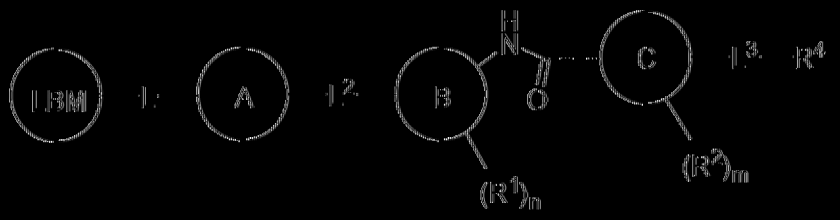
或其醫藥學上可接受之鹽，其中IRAK、L、R^x、R^y、x及y中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0085] 在一典實施例中，LBM為  。在一典實施例中，LBM為  。

IRAK結合部分(IRAK)

[0086] 如上文所定義及本文中所描述，IRAK為能夠結合至IRAK1、IRAK2、IRAK3或IRAK4中之一或多者的IRAK結合部分。在一些實施例中，IRAK為IRAK 4結合部分。

[0087] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4結合部分，由此形成式I-aa化合物：



I-aa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和單環或雙環碳環或雜環；

環B為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至9員單環或雙環雜芳環；

環C為苯基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至10員單環或雙環雜芳環；

L^2及L^3各自獨立地為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中鏈之1至3個單元獨立地及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-CF(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-S-、-$S(O)_2$-或-CR=CR-；

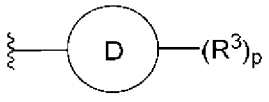
各R^1獨立地為氫、氘、-R^5、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、-$P(O)(OR)_2$、-

$P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$或$-C(O)NR_2$；

各R係獨立地選自氫、氘或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一原子上之兩個R基團視情況與其間插原子結合在一起以形成除其所連接之原子以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環、螺環或雜芳環；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^5$、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)(NR)R$、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^4係選自  、氫或視情況經取代之基團，該視情況經取代之基團係選自C_{1-6}脂族基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環或螺環；

環D為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

各R^3獨立地為氫、氘、$-R^5$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

各R^5獨立地為視情況經取代之基團，該基團選自C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和或部分不飽和碳環或雜環，及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

各n為0、1或2；

各m為0、1、2、3或4；及

各p為0、1、2、3或4。

【0088】 如上文一般所定義，環A為具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和單環或雙環碳環或雜環。

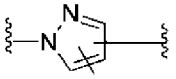
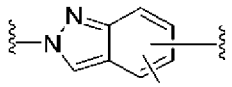
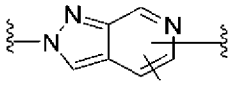
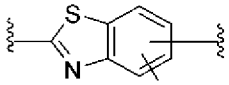
【0089】 在一些實施例中，環A為環己基。

【0090】 在一些實施例中，環A係選自下文**表1**中描繪之彼等環。

【0091】 如上文一般所定義，環B為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至9員單環或雙環雜芳環。

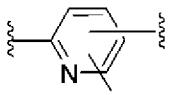
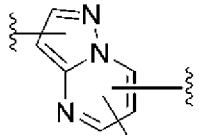
【0092】 在一些實施例中，環B為苯基。在一些實施例中，環B為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和

單環或雙環碳環或雜環。在一些實施例中，環B為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至9員單環或雙環雜芳環。

【0093】 在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。在一些實施例中，環B為  。

【0094】 如上文一般所定義，環C為苯基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至10員單環或雙環雜芳環。

【0095】 在一些實施例中，環C為苯基。在一些實施例中，環C為具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至10員單環或雙環雜芳環。

【0096】 在一些實施例中，環C為  。在一些實施例中，環C為  。

【0097】 在一些實施例中，環C係選自下文**表1**中描繪之彼等環。

【0098】 如上文一般所定義，L^2為選自共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈之二價部分，其中該鏈之1至3個亞甲基單元獨立及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-CF(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-S-、-$S(O)_2$-或-CR=CR-。

【0099】 在一些實施例中，L^2為共價鍵。在一些實施例中，L^2為C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1至3個亞甲基單元獨立

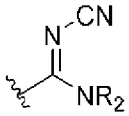
及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-CF(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-S-、-$S(O)_2$-或-CR=CR-。在一些實施例中，L^2為C_{1-3}脂族基。在一些實施例中，L^2為-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-C(D)(H)-。在一些實施例中，L^2為-$C(D)_2$-。在一些實施例中，L^2為-CH_2CH_2-。在一些實施例中，L^2為-NR-。在一些實施例中，L^2為-CH_2NR-。在一些實施例中，L^2為-O-。在一些實施例中，L^2為-CH_2O-。在一些實施例中，L^2為-S-。在一些實施例中，L^2為-OC(O)-。在一些實施例中，L^2為-C(O)O-。在一些實施例中，L^2為-C(O)-。在一些實施例中，L^2為-S(O)-。在一些實施例中，L^2為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，L^2為-$NRS(O)_2$-。在一些實施例中，L^2為-$S(O)_2NR$-。在一些實施例中，L^2為-NRC(O)-。在一些實施例中，L^2為-C(O)NR-。在一些實施例中，L^2為-OC(O)NR-。在一些實施例中，L^2為-NRC(O)O-。

【0100】 如上文一般所定義，L^3為選自共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈之二價部分，其中該鏈之1至3個亞甲基單元獨立及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-CF(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-S-、-$S(O)_2$-或-CR=CR-。

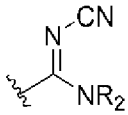
【0101】 在一些實施例中，L^3為C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1至3個亞甲基單元獨立及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(R)_2$-、-CH(R)-、-CF(R)-、-$C(F)_2$-、-N(R)-、-S-、-$S(O)_2$-或-CR=CR-。在一些實施例中，L^3為C_{1-3}脂族基。在一些實施例中，L^3為-CH_2-。在一些實施例中，L^3為-C(D)(H)-。在一些實施例中，L^3為-$C(D)_2$-。在一些實施例中，L^3為-CH_2CH_2-。在一些實施例中，L^3為-NR-。在一些實施例中，L^3為-CH_2NR-。在一些實施例中，L^3為或-O-。

在一些實施例中，L^3為-CH_2O-。在一些實施例中，L^3為-S-。在一些實施例中，L^3為-OC(O)-。在一些實施例中，L^3為-C(O)O-。在一些實施例中，L^3為-C(O)-。在一些實施例中，L^3為-S(O)-。在一些實施例中，L^3為-$S(O)_2$-。在一些實施例中，L^3為-$NRS(O)_2$-。在一些實施例中，L^3為-$S(O)_2NR$-。在一些實施例中，L^3為-NRC(O)-。在一些實施例中，L^3為-C(O)NR-。在一些實施例中，L^3為-OC(O)NR-。在一些實施例中，L^3為-NRC(O)O-。

【0102】 在一些實施例中，L^2及L^3選自下**表1**中描繪之彼等基團。

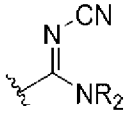
【0103】 如上文一般所定義，各R^1獨立地為氫、氘、-R^5、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、-$P(O)(OR)_2$、-$P(O)(NR_2)_2$、-$CF_2(R)$、-CFR_2、-CF_3、-$CR_2(OR)$、-$CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)S(O)_2R$、-$N^+(O^-)R_2$、-$OP(O)R_2$、-$OP(O)(OR)_2$、-$OP(O)(OR)NR_2$、-$OP(O)(NR_2)_2$、-$P(O)R_2$、-SiR_3、-$Si(OR)R_2$、-SF_5或  。

【0104】 在一些實施例中，各R^1獨立地為氫。在一些實施例中，R^1為氘。在一些實施例中，各R^1獨立地為-R^5。在一些實施例中，各R^1獨立地為鹵素。在一些實施例中，各R^1獨立地為-CN。在一些實施例中，各R^1獨立地為-NO_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OR。在一些實施例中，各R^1獨立地為-SR。在一些實施例中，各R^1獨立地為-NR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-$S(O)_2R$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-$S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-S(O)R。在一些實施例中，

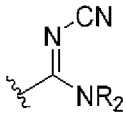
各R^1獨立地為-S(O)(NR)R。在一些實施例中，各R^1獨立地為-P(O)$(OR)_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-P(O)$(NR_2)_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-CF_2(R)。在一些實施例中，各R^1獨立地為-CFR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-CF_3。在一些實施例中，各R^1獨立地為-CR_2(OR)。在一些實施例中，各R^1獨立地為-$CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-C(O)R。在一些實施例中，各R^1獨立地為-C(O)OR。在一些實施例中，各R^1獨立地為-C(O)NR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OC(O)R。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OC(O)NR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-N(R)C(O)OR。在一些實施例中，各R^1獨立地為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，各R^1獨立地為-N(R)C(O)NR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-N(R)$S(O)_2$R。在一些實施例中，各R^1獨立地為-$N^+(O^-)R_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OP(O)R_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OP(O)$(OR)_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OP(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-OP(O)$(NR_2)_2$。在一些實施例中，各R^1獨立地為-P(O)R_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-SiR_3。在一些實施例中，各R^1獨立地為-Si(OR)R_2。在一些實施例中，各R^1獨立地為-SF_5。在一些實施例中，各R^1獨立地為  。

【0105】在一些實施例中，R^1為-CHF_2。在一些實施例中，R^1為-C(OH)$(CH_3)_2$。在一些實施例中，R^1為-OMe。

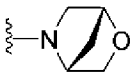
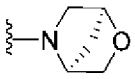
【0106】如上文一般所定義，各R^2及R^3獨立地為氫、氘、-R^5、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、-P(O)$(OR)_2$、-P(O)$(NR_2)_2$、-CFR_2、-CF_2(R)、-CF_3、-

$CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$、$-N^+(O^-)R_2$、$-OP(O)R_2$、$-OP(O)(OR)_2$、$-OP(O)(OR)NR_2$、$-OP(O)(NR_2)_2$、$-P(O)R_2$、$-SiR_3$、$-Si(OR)R_2$、$-SF_5$或  。

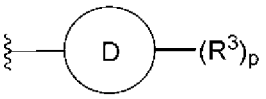
【0107】在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為氫。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為氘。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-R^5$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為鹵素。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-CN。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-NO_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-OR。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-SR。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-NR_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-S(O)_2R$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-S(O)_2NR_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-S(O)R。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-S(O)(NR)R。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-P(O)(OR)_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-P(O)(NR_2)_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-CFR_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-CF_2(R)$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-CF_3$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-CR_2(OR)$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-CR_2(NR_2)$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-C(O)R。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-C(O)OR。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-C(O)NR_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-C(O)N(R)OR。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-OC(O)R$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為$-OC(O)NR_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-

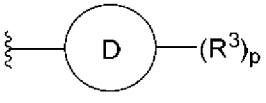
N(R)C(O)OR。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-N(R)C(O)R。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-N(R)C(O)NR_2。在一些實施例中，各R^1及R^2獨立地為-N(R)S(O)$_2$R。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-$N^+(O^-)R_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-OP(O)R_2。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-OP(O)$(OR)_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-OP(O)(OR)NR_2。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-OP(O)$(NR_2)_2$。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-P(O)R_2。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-SiR_3。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-Si(OR)R_2。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為-SF_5。在一些實施例中，各R^2及R^3獨立地為  。

【0108】在一些實施例中，R^2為氟。在一些實施例中，R^2為氯。在一些實施例中，R^2為-CF_3。

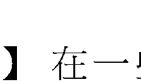
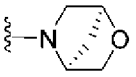
【0109】在一些實施例中，R^4為  。在一些實施例中，R^4為  。

【0110】在一些實施例中，各R^1、R^2及R^3獨立地選自下**表1**中描繪之彼等基團。

【0111】如上文一般所定義，R^4係選自  、氫或視情況經取代之基團，該視情況經取代之基團選自C_{1-6}脂族基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環或螺環。

【0112】在一些實施例中，R^4為  。在一些實施例中，R^4為氫。在一些實施例中，R^4為選自C_{1-6}脂族基之視情況經取代之基

團。在一些實施例中，R^4為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環或螺環。

【0113】 在一些實施例中，R^4為  。在一些實施例中，R^4為  。

【0114】 如上文一般所定義，環D為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環。

【0115】 在一些實施例中，環D為苯基。在一些實施例中，環D為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環。在一些實施例中，環D為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環。

【0116】 在一些實施例中，環D係選自下**表1**中描繪之彼等環。

【0117】 如上文一般所定義，各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或同一原子上之兩個R基團視情況與其間插原子結合在一起以形成除其所連接之原子以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環、螺環或雜芳環。

【0118】 在一些實施例中，各R獨立地為氫。在一些實施例中，各R為選自C_{1-6}脂族基之視情況經取代之基團。在一些實施例中，各R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，各R為具有1至2個獨立地選自氮、氧

及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中，各R為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員雜芳環。在一些實施例中，同一原子上之兩個R基團視情況與其間插原子結合在一起以形成除其所連接之原子以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環、螺環或雜芳環。

【0119】 在一些實施例中，各R係選自下**表1**中所描繪之彼等基團。

【0120】 如上文一般所定義，各R^5獨立地為視情況經取代之基團，其選自C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和或部分不飽和碳環或雜環，及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環。

【0121】 在一些實施例中，各R^5獨立地為選自C_{1-6}脂族基之視情況經取代之基團。在一些實施例中，各R^5獨立地為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，各R^5獨立地為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之3員至7員飽和或部分不飽和碳環或雜環。在一些實施例中，各R^5獨立地為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員雜芳環。

【0122】 在一些實施例中，各R^5係選自下**表1**中所描繪之基團。

【0123】 如上文一般所定義，各n獨立地為0、1或2。

【0124】 在一些實施例中，各n獨立地為0。在一些實施例中，各n獨立地為1。在一些實施例中，各n獨立地為2。

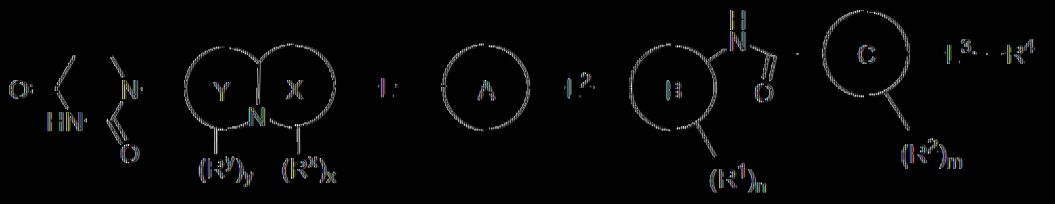
【0125】 如上文一般所定義，各m及p獨立地為0、1、2、3或4。

【0126】 在一些實施例中，各m及p獨立地為0。在一些實施例中，

各m及p獨立地為1。在一些實施例中，各m及p獨立地為2。在一些實施例中，各m及p獨立地為3。在一些實施例中，各m及p獨立地為4。

[0127] 在一些實施例中，各m及p係選自下表1中所描繪之基團。

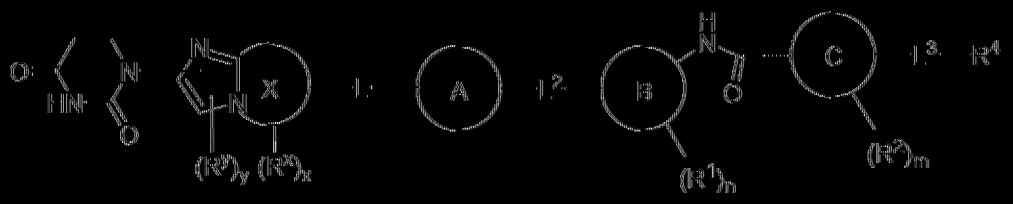
[0128] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-1之化合物，其中IRAK係如所示之式I-aa，以提供式I-aa-1化合物：



I-aa-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

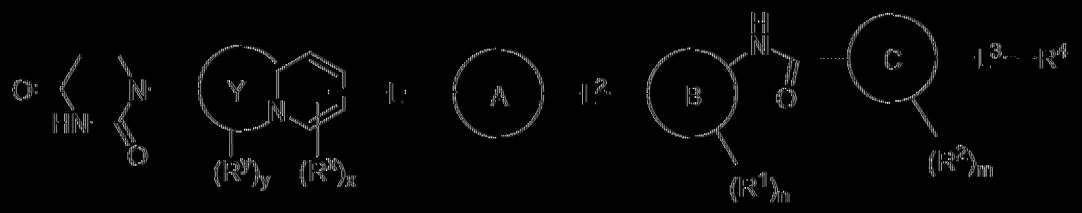
[0129] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK係如所示之式I-aa，以提供式I-aa-2之化合物：



I-aa-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

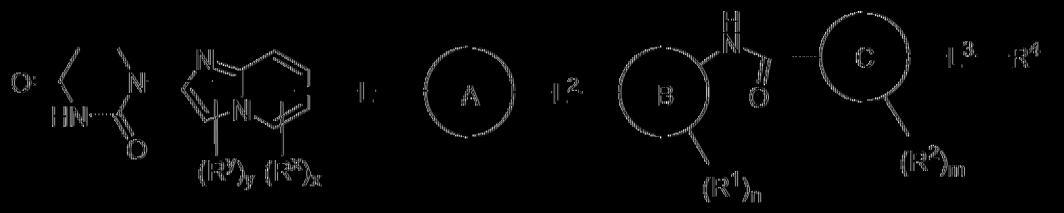
[0130] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK係如所示之式I-aa，以提供式I-aa-3之化合物：



I-aa-3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

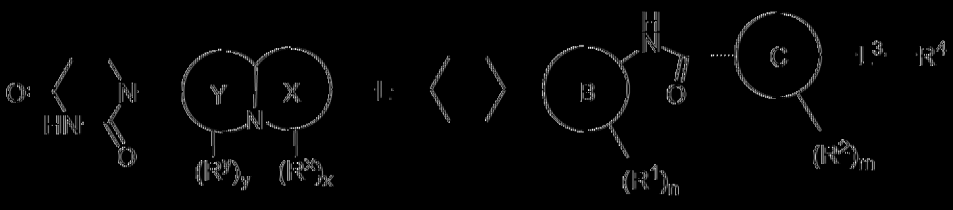
[0131] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK係如所示之式I-aa，以提供式I-aa-4之化合物：



I-aa-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

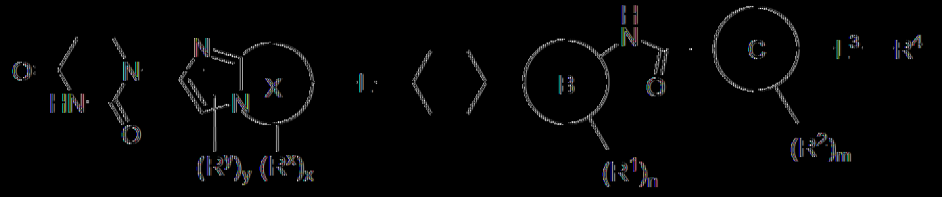
[0132] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-1之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基且L^2為共價鍵，以提供式I-aa-5之化合物：



I-aa-5

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

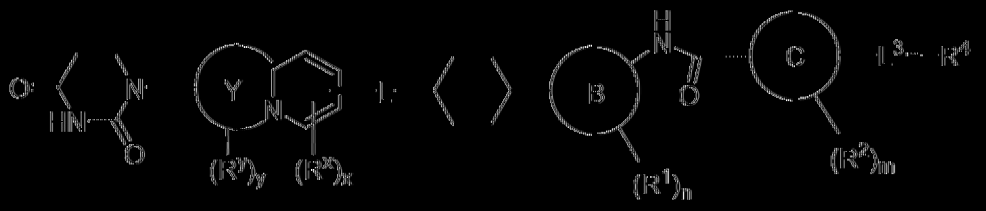
[0133] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基且L²為共價鍵，以提供式I-aa-6之化合物：



I-aa-6

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合形式如上文所定義及本文實施例中所描述。

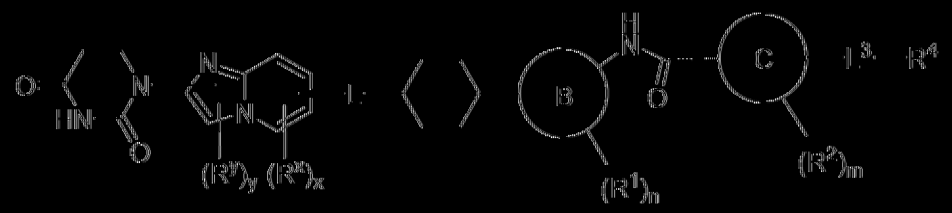
[0134] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基且L²為共價鍵，以提供式I-aa-7之化合物：



I-aa-7

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

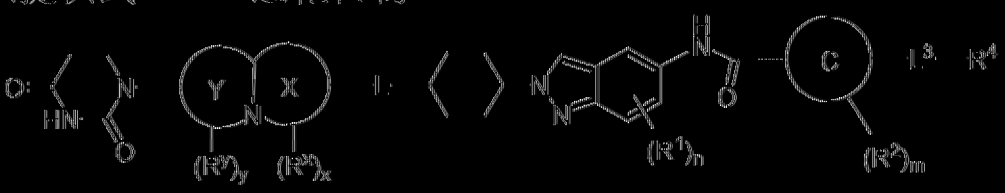
[0135] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基且L²為共價鍵，以提供式I-aa-8之化合物：



I-aa-8

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^3、環B、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

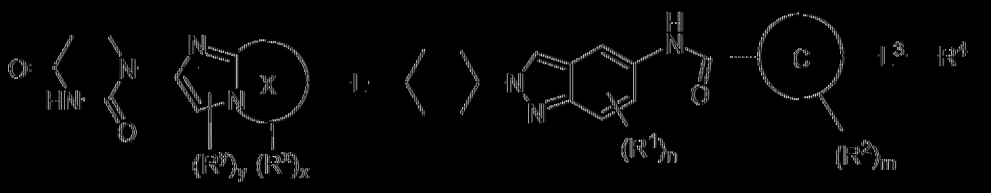
[0136] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-9之化合物：



I-aa-9

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0137] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-10之化合物：

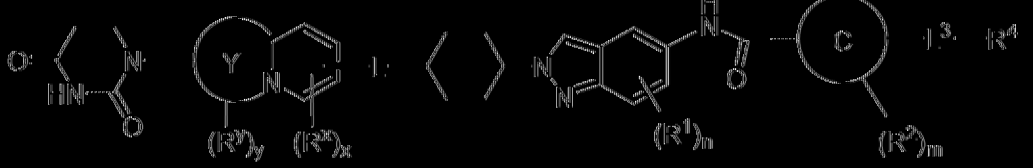


I-aa-10

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本

文實施例中所描述。

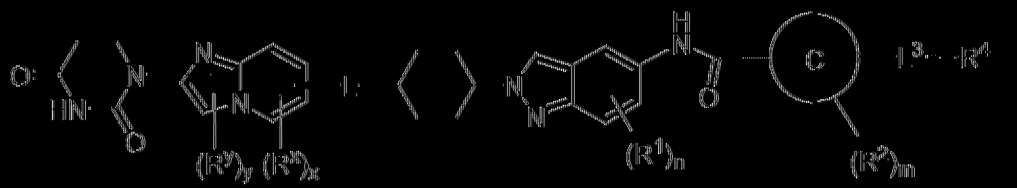
[0138] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-11之化合物：



I-aa-11

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

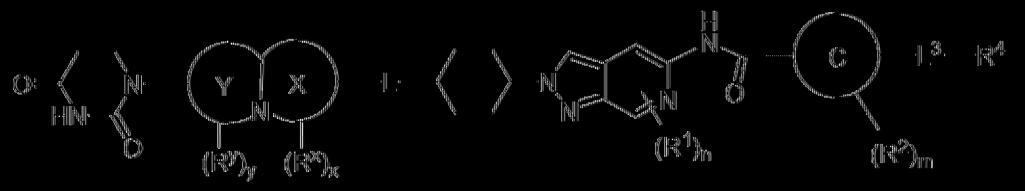
[0139] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-12之化合物：



I-aa-12

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

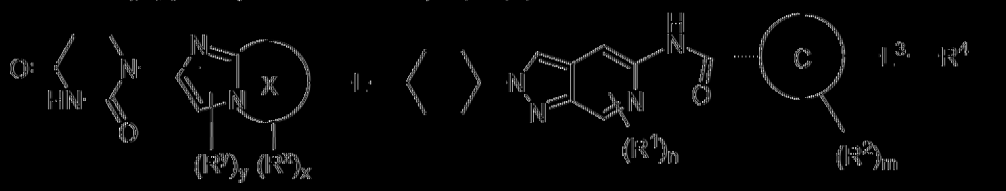
[0140] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為6-氮雜吲唑基，以提供式I-aa-13之化合物：



I-aa-13

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

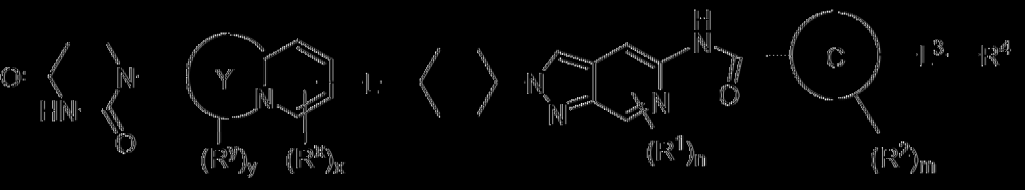
[0141] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為6-員雜伸烷基，以提供式I-aa-14之化合物：



I-aa-14

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

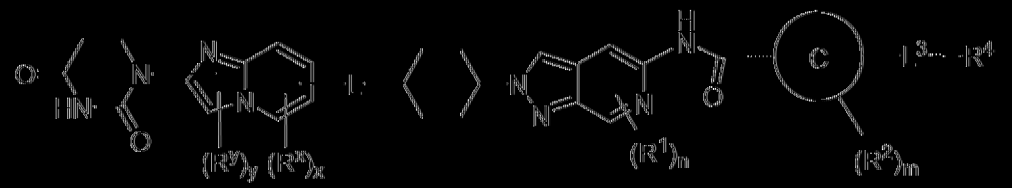
[0142] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為6-員雜伸烷基，以提供式I-aa-15之化合物：



I-aa-15

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

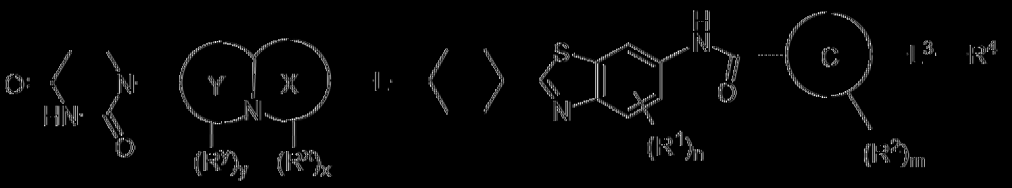
[0143] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為6-氮雜吲唑基，以提供式I-aa-16之化合物：



I-aa-16

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

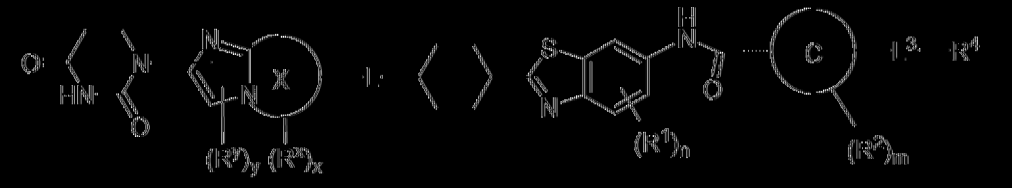
[0144] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-17之化合物：



I-aa-17

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

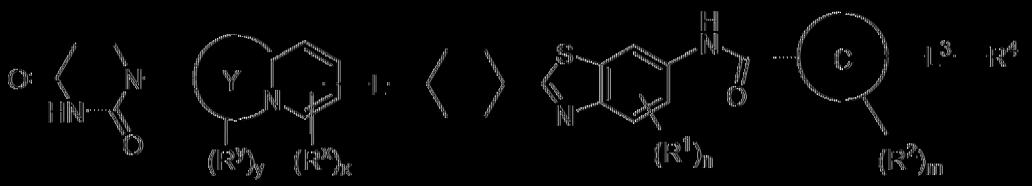
[0145] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-18之化合物：



I-aa-18

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

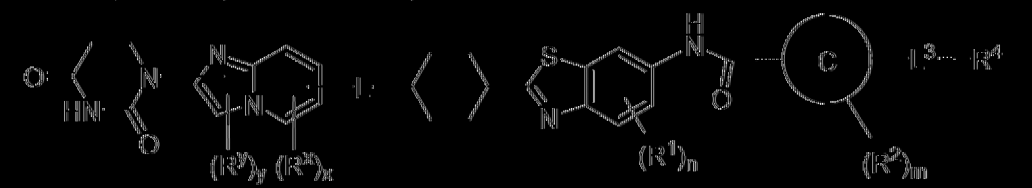
[0146] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-19之化合物：



I-aa-19

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0147] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-20之化合物：

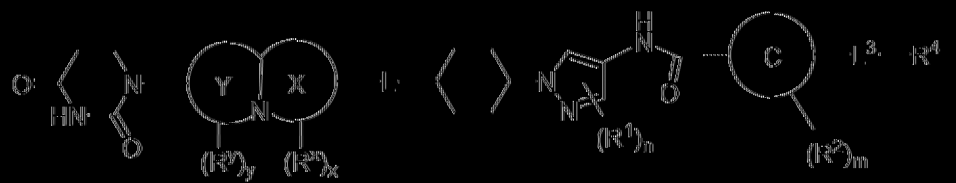


I-aa-20

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0148] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吡

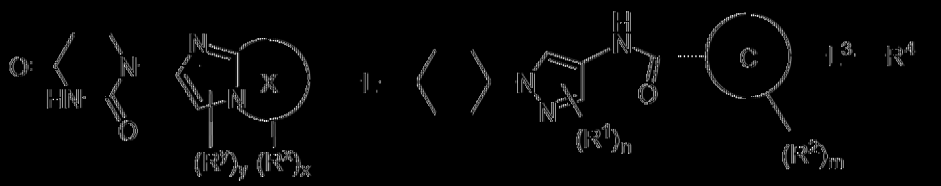
唑其，以提供式I-aaa-21之化合物：



I-aaa-21

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

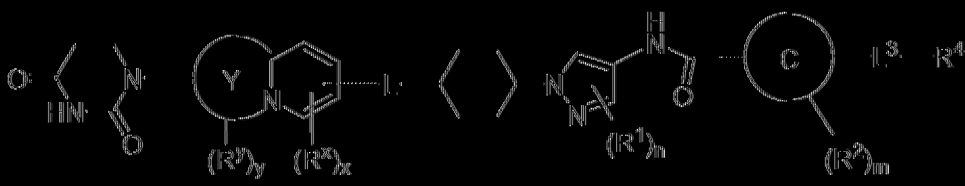
[0149] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中IRAK為式I-aaa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吡唑其，以提供式I-aaa-22之化合物：



I-aaa-22

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0150] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中IRAK為式I-aaa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吡唑其，以提供式I-aaa-23之化合物：

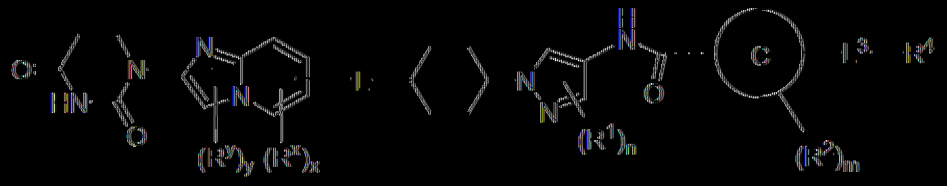


I-aaa-23

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定

義及本文實施例中所描述。

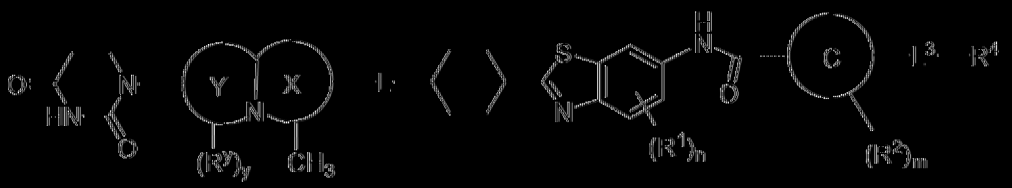
[0151] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵且環B為吡唑基，以提供式I-aa-24之化合物：



I-aa-24

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

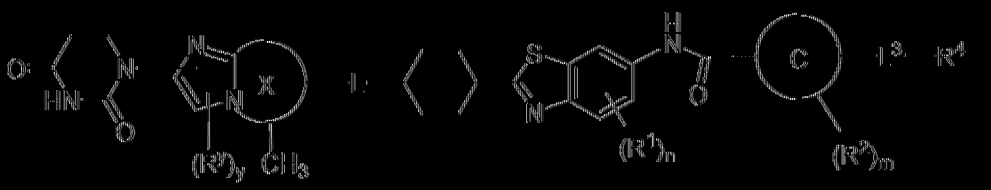
[0152] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中x為1且R^x為甲基，且其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵，且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-25之化合物：



I-aa-25

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、環Y、R^y、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

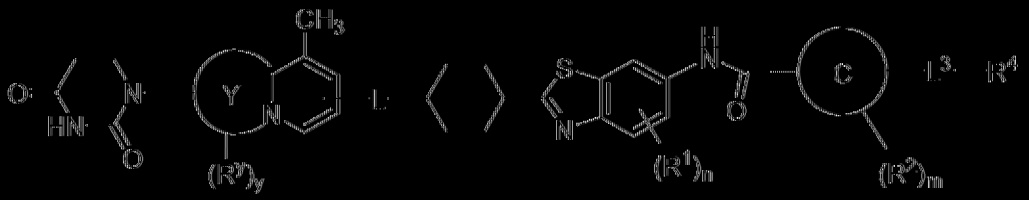
[0153] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-2之化合物，其中x為1且R^x為甲基，且其中IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵，且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-26之化合物：



I-aa-26

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環X、R^y、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

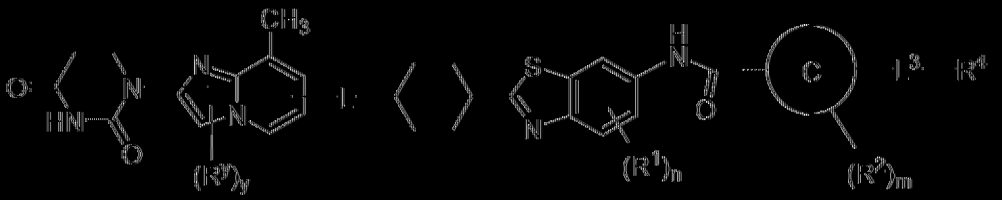
[0154] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-3之化合物，其中x為1且R^x為甲基，且其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵，且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-27之化合物：



I-aa-27

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、環Y、R^y、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

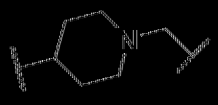
[0155] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中x為1且R^x為甲基，且其中IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環己基，L^2為共價鍵，且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-28之化合物：

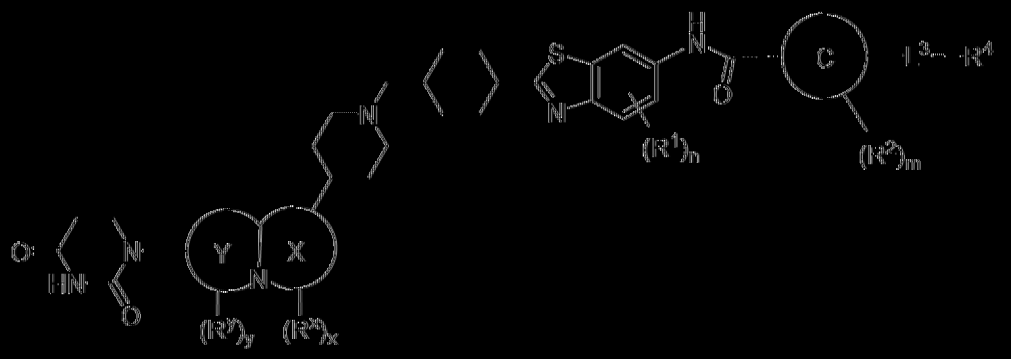


I-aa-28

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L、R^y、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所

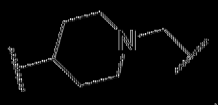
描述。

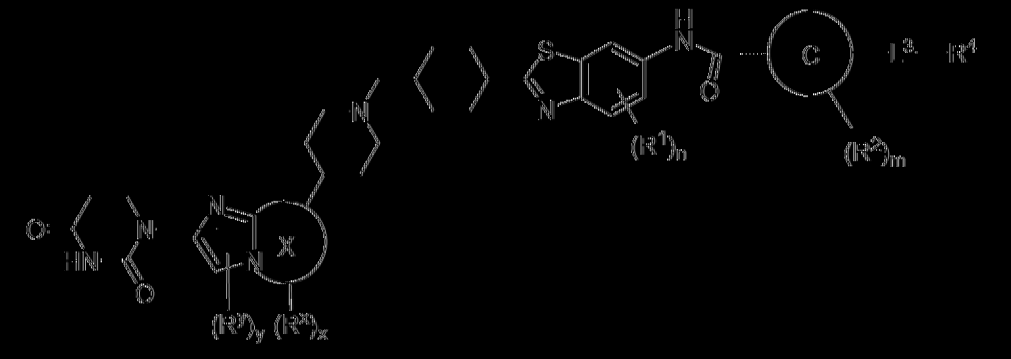
[0156] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為  且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環丁基，L²為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-29之化合物：



I-aa-29

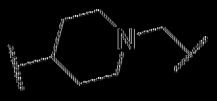
或其醫藥學上可接受之鹽，其中環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

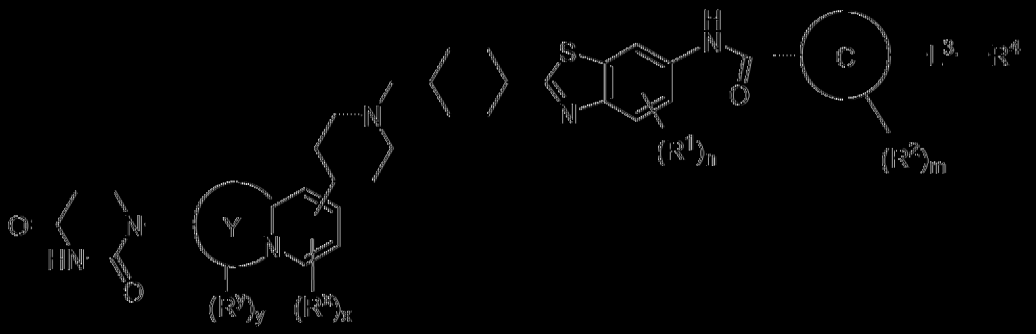
[0157] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為  且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環丁基，L²為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-30之化合物：



I-aa-30

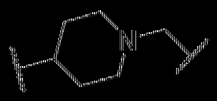
或其醫藥學上可接受之鹽，其中環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

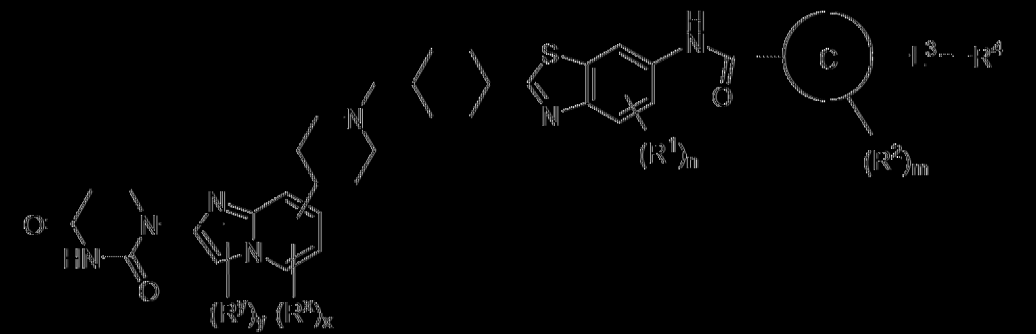
[0158] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為  且IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-31之化合物：



I-aa-31

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

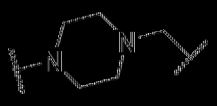
[0159] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為  且IRAK為式I-aa，其中如所繪示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為苯并噻唑基，以提供式I-aa-32之化合物：



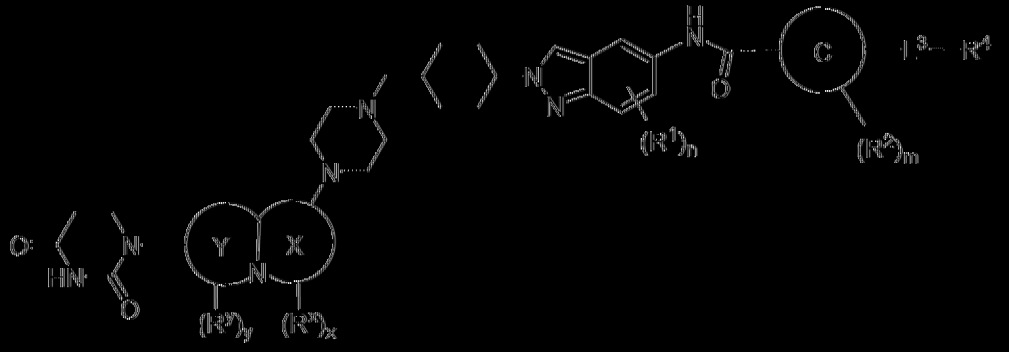
I-aa-32

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0160] 在一些實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為



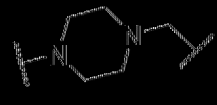
且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-33之化合物：



I-aa-33

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環X、環Y、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0161] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為



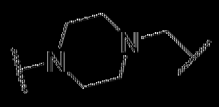
且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吲唑基，以提供式I-aa-34之化合物：



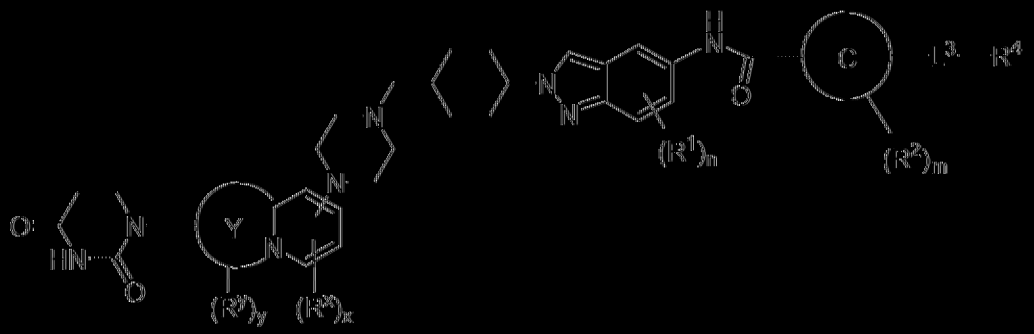
I-aa-34

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環X、R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0162] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為



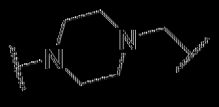
且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吡唑基，以提供式I-aa-35之化合物：



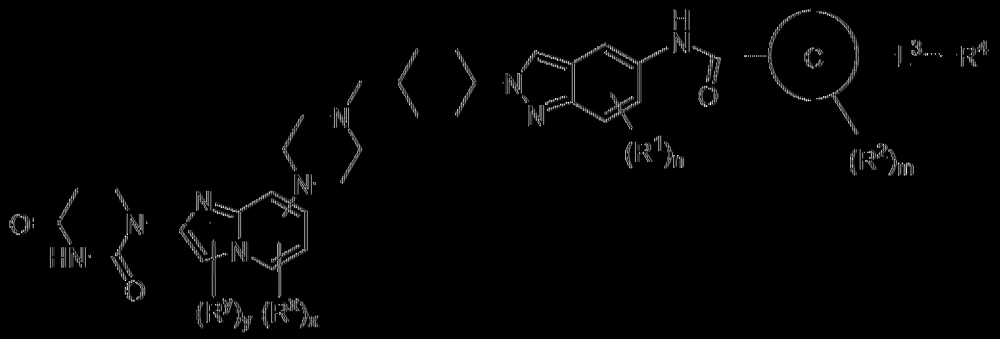
I-aa-35

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環Y、R^x、R^y、x、y、L^2、L^3、環A、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0163] 在一典實施例中，本發明提供式I-a-4之化合物，其中L為



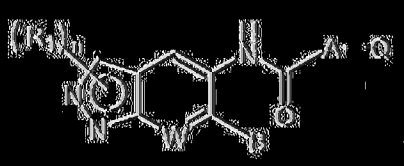
且IRAK為式I-aa，其中如所給示，環A為伸環烷基，L^2為共價鍵且環B為吡唑基，以提供式I-aa-36之化合物：



I-aa-36

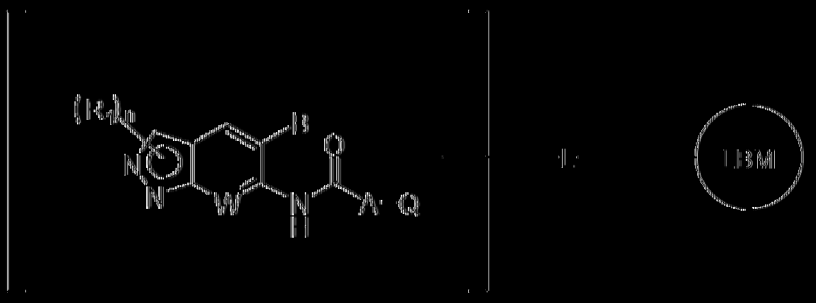
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^x、R^y、x、y、L^3、環C、R^1、R^2、R^4、n及m中之每一者單獨及以組合方式如上文所定義及本文實施例中所描述。

[0164] 在某些實施例中，本發明提供式I之化合物，其中IRAK為

IRAK-4抑制劑  或  ；由此分別形成式I-ddl-1或式I-dl-2之化合物：



I-ddl-1



I-dl-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

A為視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之環烷基-NR_x-、視情況經取代之雜環烷基-NR_x-、視情況經取代之芳基-NR_x-、視情況經取代之雜芳基-NR_x-、視情況經取代之環烷基-O-、視情況經取代之雜環烷基-O-、視情況經取代之芳基-O-或視情況經取代之雜芳基-O-；例如，其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_z之出現；

B為氫、鹵素、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、

視情況經取代之烷氧基、$-NR_aR_b$、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之(環烷基)烷基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之環烷基$-NR_x-$、視情況經取代之雜環烷基$-NR_x-$、視情況經取代之芳基$-NR_x-$、視情況經取代之雜芳基$-NR_x-$、視情況經取代之環烷基-O-、視情況經取代之雜環烷基-O-、視情況經取代之芳基-O-、視情況經取代之雜芳基-O-；例如，其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_y之出現；

Q為不存在或為視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基、視情況經取代之(雜芳基)烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基、$-NR_3R_4$、$-O-R_3$或-S-R；例如，其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_z之出現；

W為N或CH；

R_1為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之(雜芳基)烷基-、視情況經取代之烷氧基烷基、視情況經取代之胺基烷基或$-(CH_2)_m-R_2$；例如，其中各視情況選用之取代基獨立地表示鹵基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基；

R_2為氫、$-NR_aR_b$、烷氧基、羥基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環烷基；例如其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_y之出現；

各R_3及R_4獨立地選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基、視情況經取代之(雜芳基)烷基及視情況經取代之(雜環烷基)烷基；例如其中各視情況選用之取代基獨立地選自基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、胺基、硝基、環烷基、(環烷基)烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、(雜環烷基)烷基、雜芳基及(雜芳基)烷基；

各R_a及R_b獨立地選自氫、烷基、胺基烷基、醯基及雜環基；或R_a及R_b與其所連接之氮結合在一起形成視情況經取代之環；

R_x為氫、烷基、羥基、羥烷基、醯基或環烷基；

各R_y及R_z獨立地選自羥基、羥烷基、鹵基、烷基、側氧基、鹵烷基、烷氧基、烯氧基、胺基、硝基、氰基、-SH、-S(烷基)、甘胺酸酯基、酯基、硫酯基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(環烷基)烷基、(雜環烷基)烷基、芳烷基及(雜芳基)烷基；視情況其中該羥基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基進一步經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、烯基、胺基、硝基、環烷基及(環烷基)烷基；或

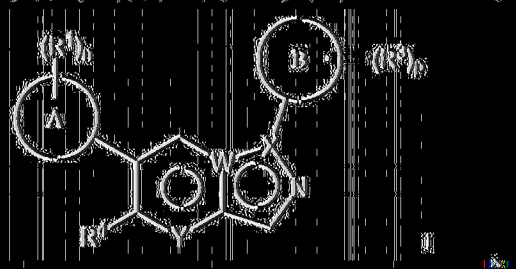
R_y及R_z與其所連接之原子一起形成具有1至10個碳原子之烷基鏈；視情況其中1至3個碳原子經O、NH或S置換；

m為1、2或3；及

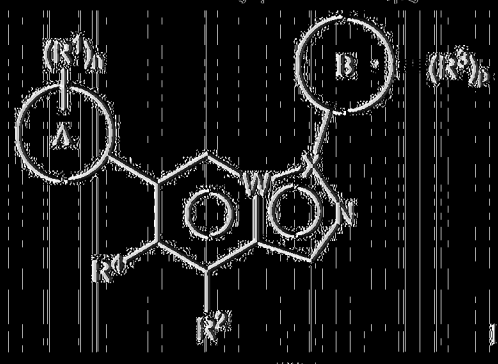
n為1或2；

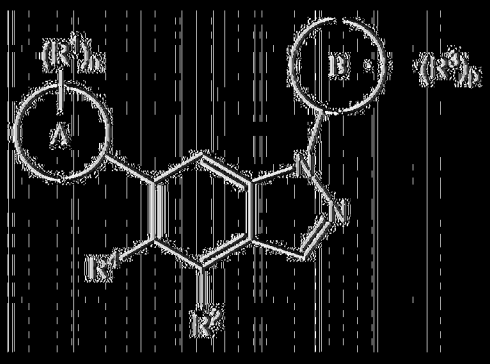
如WO 2017/009798及US 2018/0201609中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

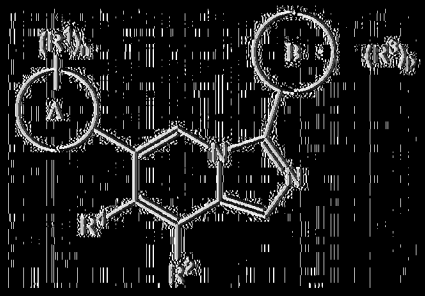
[0165] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



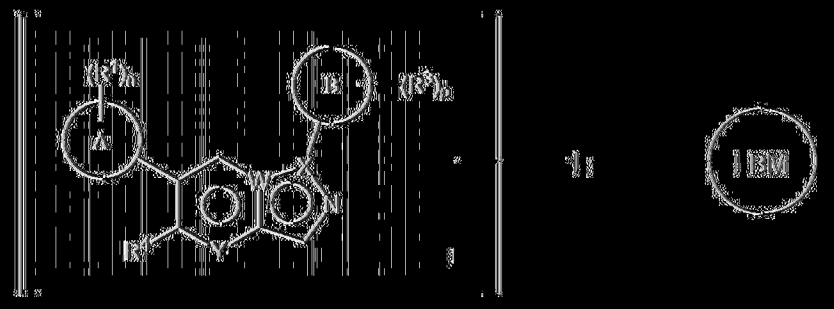
IRAK4 抑 制 劑



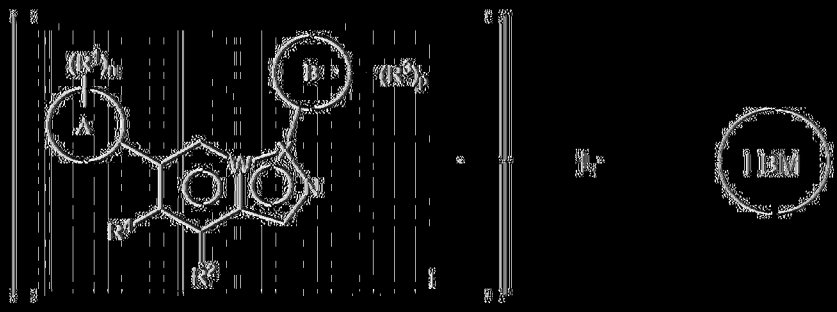




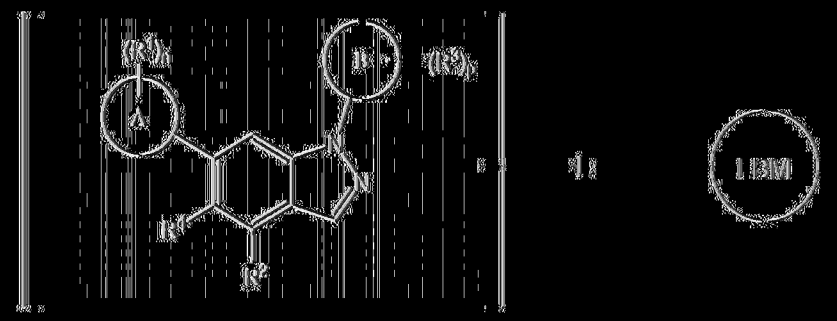
；由此分別形成式I-cc-1、I-cc-2、I-cc-3或I-cc-4之化合物：



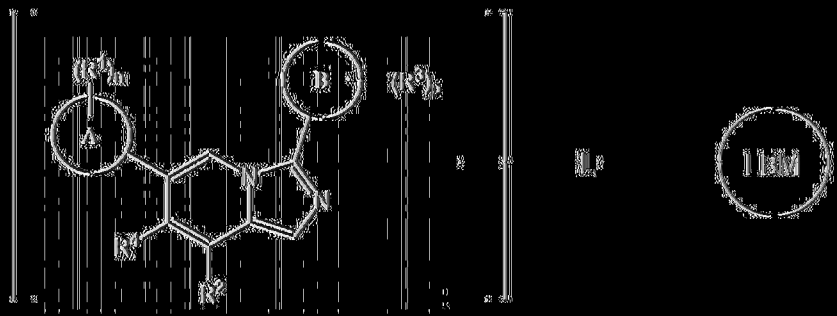
式I-a-1



式I-a-2



式I-a-3



式I-a-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A選自苯基及5員或6員雜芳基；

環B選自苯基及5員或6員雜芳基；

n為0、1或2；

p為0、1或2；

W及X中之一者為N，且W及X中之另一者為C；

Y為N或C-R^2；

R^1係選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、3員至6員飽和雜環基、鹵基、-CN、-$C(R^{1a})$=$NR(OR^{1a})$、-$C(R^{1a})$=$N(R^{1a})$、-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)_2R^{1a}$、-$C(O)N(R^{1a})_2$、-NO_2、-$N(R^{1a})_2$、-$N(R^{1a})C(O)R^{1a}$、-$N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$、-$N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$、-$N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)N(R^{1a})_2$、-SR^{1a}、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)N(R^{1a})_2$及-$S(O)_2N(R^{1a})_2$，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基及3員至6員飽和雜環基視情況經一或多個R^{10}取代；或兩個R^1取代基連同其間插原子一起形成C_{5-7}環烷基或飽和5員至7員雜環，其中該C_{5-7}環烷基或飽和5員至7員雜環視情況經一或多個R^{15}取代；

R^{1a}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6員單環碳環基及3員至6員單環雜環基，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6員單環碳環基及3員至6員單環雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6員碳環基、3員至6員雜環基、鹵基、-CN、-$C(R^{10a})$=$NR(OR^{10a})$、-$C(R^{10a})$=$N(R^{10a})$、-$C(O)R^{10a}$、-$C(O)_2R^{10a}$、-$C(O)N(R^{10a})_2$、-NO_2、-$N(R^{10a})_2$、-$N(R^{10a})C(O)R^{10a}$、-$N(R^{10a})C(O)_2R_{10a}$、-$N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$、-$N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$、-$OR^{10a}$、-$OC(O)R^{10a}$、-$OC(O)N(R^{10a})_2$、-$SR^{10a}$、-$S(O)R^{10a}$、-$S(O)_2R^{10a}$、-$S(O)N(R^{10a})_2$及-

$S(O)_2N(R^{10a})_2$；

R^{10a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^{15}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6員碳環基、3員至6員雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{15a})=NR(OR^{15a})$、$-C(R^{15a})=N(R^{15a})$、$-C(O)R^{15a}$、$-C(O)_2R^{15a}$、$-C(O)N(R^{15a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{15a})_2$、$-N(R^{15a})C(O)R^{15a}$、$-N(R^{15a})C(O)_2R^{15a}$、$-N(R^{15a})C(O)N(R^{15a})_2$、$-N(R^{15a})S(O)_2R^{15a}$、$-OR^{15a}$、$-OC(O)R^{15a}$、$-OC(O)N(R^{15a})_2$、$-SR^{15a}$、$-S(O)R^{15a}$、$-S(O)_2R^{15a}$、$-S(O)N(R^{15a})_2$及$-S(O)_2N(R^{15a})_2$；

R^{15a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經一或多個鹵基取代；

R^2係選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至7員碳環基、3員至7員雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{2a})=NR(OR^{2a})$、$-C(R^{2a})=N(R^2)$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)_2R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{2a})_2$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$、$-N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$、$-OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-OC(O)N(R^{2a})_2$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)N(R^{2a})_2$及$-S(O)_2N(R^{2a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、3員至7員碳環基及3員至7員雜環基視情況經一個或多個R^{20}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{20}取代；

R^{20}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環

烷基、3員至7員飽和雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{20a})=NR(OR^{20a})$、$-C(R^{20a})=N(R^{20a})$、$-C(O)R^{20a}$、$-C(O)_2R^{20a}$、$-C(O)N(R^{20a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{20a})_2$、$-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$、$-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$、$-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$、$-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$、$-OR^{20a}$、$-OC(O)R^{20a}$、$-OC(O)N(R^{20a})_2$、$-SR^{20a}$、$-S(O)R^{20a}$、$-S(O)_2R^{20a}$、$-S(O)N(R^{20a})_2$及$-S(O)_2N(R^{20a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-7}$環烷基及3員至7員飽和雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一個或多個R^{25}取代；

R^{20a}在每次出現時間獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經R^{25}取代；

R^{25}係選自鹵基及$-OR^{25a}$；

R^{25a}係選自H及C_{1-6}烷基；

R^3係選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、3員至6員飽和雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$、$-C(R^{3a})=N(R^{3a})$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)_2R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{3a})_2$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$、$-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$、$-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$、$-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$、$-OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-OC(O)N(R^{3a})_2$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)N(R^{3a})_2$及$-S(O)_2N(R^{3a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基及3員至6員飽和雜環基視情況經一或多個$R^{30}$取代；

R^{3a}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-6}烷基、3員至6員碳環基及3員至6員雜環基，其中該C_{1-6}烷基、3員至6員碳環基及3員至6員雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{30}取代；

R^{30}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6

員碳環基、3員至6員雜環基、鹵基、-CN、-C(R^{30a})=NR(OR^{30a})、-C(R^{30a})=N(R^{30a})、-C(O)R^{30a}、-C(O)$_2$R^{30a}、-C(O)N(R^{30a})$_2$、-NO$_2$、-N(R^{30a})$_2$、-N(R^{30a})C(O)R^{30a}、-N(R^{30a})C(O)$_2$R^{30a}、-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})$_2$、-N(R^{30a})S(O)$_2$R^{30a}、-OR^{30a}、-OC(O)R^{30a}、-OC(O)N(R^{30a})$_2$、-SR^{30a}、-S(O)R^{30a}、S(O)$_2$R^{30a}、-S(O)N(R^{30a})$_2$及-S(O)$_2$N(R^{30a})$_2$，其中該C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、3員至6員碳環基、3員至6員雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{35}取代；

R^{30a}在每次出現時獨立地選自H及C$_{1-4}$烷基，其中C$_{1-4}$烷基視情況經一或多個R^{35}取代；

R^{35}在每次出現時獨立地選自鹵基及-OR^{35a}；

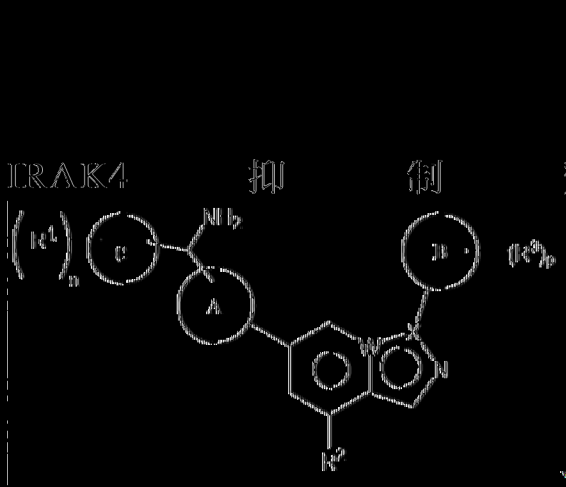
R^{35a}在每次出現時獨立地選自H及C$_{1-6}$烷基；

R^{4}係選自H、鹵基、C$_{1-6}$烷基、N(R^{4a})$_2$及-OR^{4a}；及

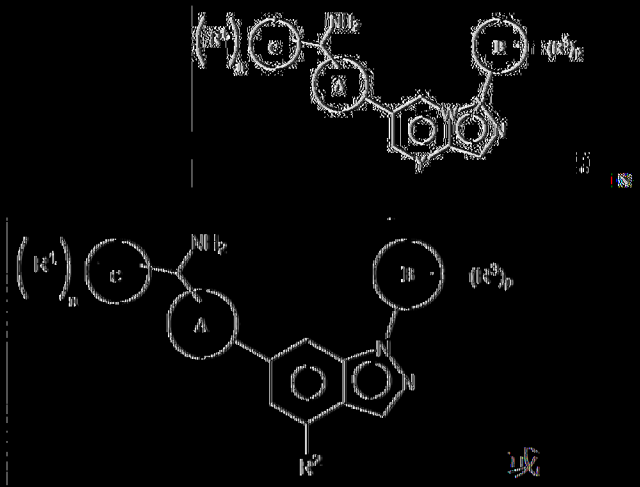
R^{4a}在每次出現時獨立地選自H及C$_{1-6}$烷基；

如WO 2016/011390及US 2017/0204093中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

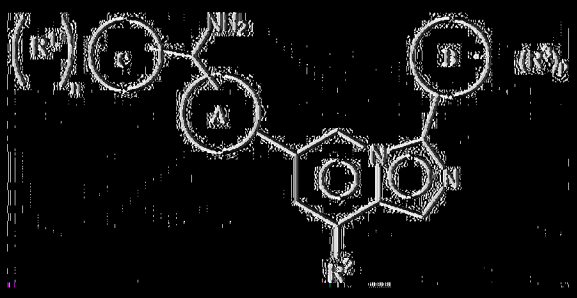
[0166] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑



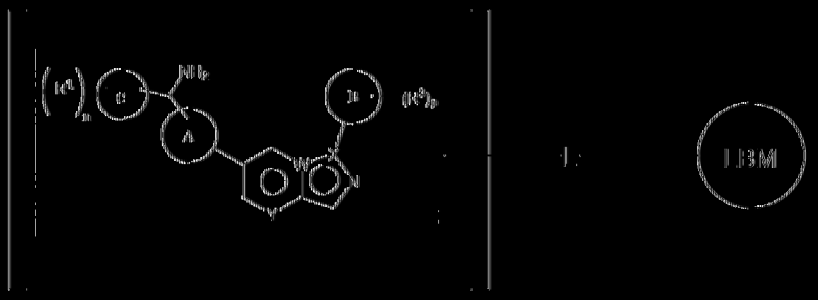
、



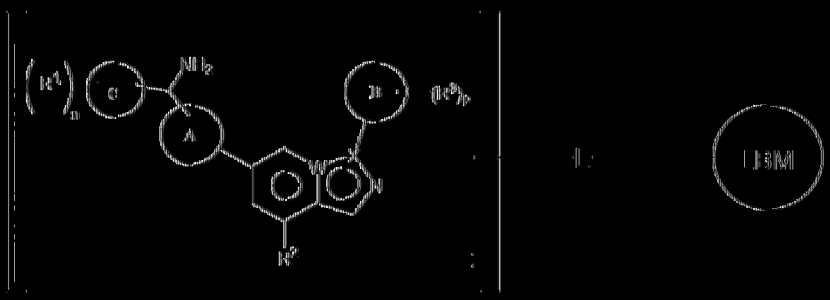
或



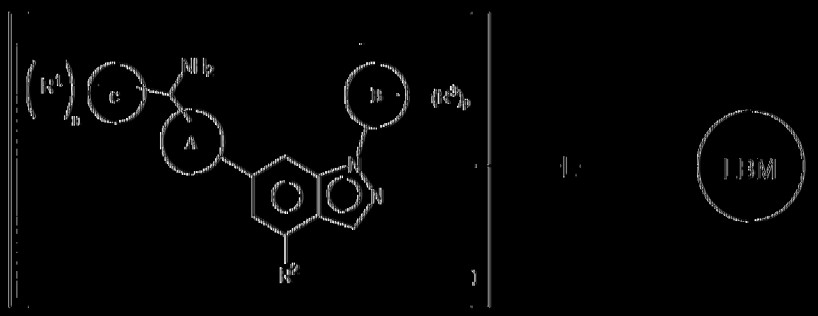
；由此分別形成式I-ff-1、I-ff-2、I-ff-3或I-ff-4之化合物：



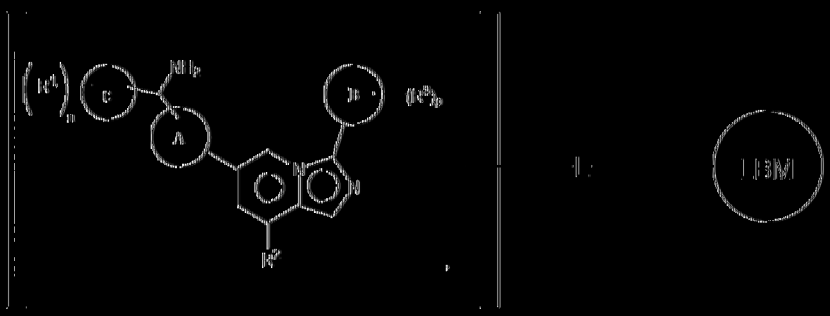
I-ff-1



I-ff-2



I-ff-3



I-ff-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中：

環A選自苯基及5員或6員雜芳基；

環B選自苯基及5員或6員雜芳基；

環C為3員至6員碳環基，

n為1、2或3；

p為0、1或2；

W及X中之一者為N，且W及X中之另一者為C；

Y為N或C-R^2；

R^1係選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、鹵基、-CN、-$C(R^{1a})$=$NR(OR^{1a})$、-$C(R^{1a})$=$N(R^{1a})$、-$C(O)R^{1a}$、-$C(O)_2R^{1a}$、-$C(O)N(R^{1a})_2$、-NO_2、-$N(R^{1a})_2$、-$N(R^{1a})C(O)R^{1a}$、-$N(R^{1a})C(O)_2R^{1a}$、-$N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})_2$、-$N(R^{1a})S(O)_2R^{1a}$、-OR^{1a}、-$OC(O)R^{1a}$、-$OC(O)N(R^{1a})_2$、-SR^{1a}、-$S(O)R^{1a}$、-$S(O)_2R^{1a}$、-$S(O)N(R^{1a})_2$及-$S(O)_2N(R^{1a})_2$，其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基視情況經一或多個R^{10}取代；

R^{1a}在每次出現時獨立地選自H或C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{10}取代；

R^{10}在每次出現時獨立地選自鹵基、-CN、-$C(R^{10a})$=$NR(OR)^{10a}$、-$C(R^{10a})$=$N(R^{10a})$、-$C(O)R^{10a}$、-$C(O)_2R^{10a}$、-$C(O)N(R^{10a})_2$、-NO_2、-$N(R^{10a})_2$、-$N(R^{10a})C(O)R^{10a}$、-$N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$、-$N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$、-$N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$、-$OR^{10a}$、-$OC(O)R^{10a}$、-$OC(O)N(R^{10a})_2$、-$SR^{10a}$、-$S(O)R^{10a}$、-$S(O)_2R^{10a}$、-$S(O)N(R^{10a})_2$及-$S(O)_2N(R^{10a})_2$；

R^{10a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況

經一或多個鹵基取代；

R係選自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至7員碳環基、3員至7員雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{2a})=NR(OR^{2a})$、$-C(R^{2a})=N(R^{2a})$、$-C(O)R^{2a}$、$-C(O)_2R^{2a}$、$-C(O)N(R^{2a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{2a})_2$、$-N(R^{2a})C(O)R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$、$-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$、$-N(R^{2a})S(O)_2R^{2a}$、$-OR^{2a}$、$-OC(O)R^{2a}$、$-OC(O)N(R^{2a})_2$、$-SR^{2a}$、$-S(O)R^{2a}$、$-S(O)_2R^{2a}$、$-S(O)N(R^{2a})_2$及$-S(O)_2N(R^{2a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、3員至7員碳環基及3員至7員雜環基視情況經一或多個R^{20}取代；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{20}取代；

R^{20}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、3員至7員飽和雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{20a})=NR(OR^{20a})$、$-C(R^{20a})=N(R^{20a})$、$-C(O)R^{20a}$、$-C(O)_2R^{20a}$、$-C(O)N(R^{20a})_2$、$-N0_2$、$-N(R^{20a})_2$、$-N(R^{20a})C(O)R^{20a}$、$-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$、$-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$、$-N(R^{20a})S(O)_2R^{20a}$、$-OR^{20a}$、$-OC(O)R^{20a}$、$-OC(O)N(R^{20a})_2$、$-SR^{20a}$、$-S(O)R^{20a}$、$-S(O)_2R^{20a}$、$-S(O)N(R^{20a})_2$及$-S(O)_2N(R^{20a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-7}$環烷基及3員至7員飽和雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一個或多個R^{25}取代；

R^{20a}在每次出現時間獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經R^{25}取代；

R^{25}係選自鹵基及$-OR^{25a}$；

R^{25a}係選自H及C_{1-6}烷基；

R係選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、3員至6員飽和雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{3a})=NR(OR^{3a})$、$-C(R^{3a})=N(R^{3a})$、$-C(O)R^{3a}$、$-C(O)_2R^{3a}$、$-C(O)N(R^{3a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{3a})_2$、$-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$、$-N(R^{3a})C(O)_2R^{3a}$、$-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$、$-N(R^{3a})S(O)_2R^{3a}$、$-OR^{3a}$、$-OC(O)R^{3a}$、$-OC(O)N(R^{3a})_2$、$-SR^{3a}$、$-S(O)R^{3a}$、$-S(O)_2R^{3a}$、$-S(O)N(R^{3a})_2$及$-S(O)_2N(R^{3a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$環烷基及3員至6員飽和雜環基視情況經一或多個$R^{30}$取代；

R^{3a}在每次出現時獨立地選自H、C_{1-6}烷基、3員至6員碳環基及3員至6員雜環基，其中該C_{1-6}烷基、3員至6員碳環基及3員至6員雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{30}取代；

R^{30}在每次出現時獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3員至6員碳環基、3員至6員雜環基、鹵基、-CN、$-C(R^{30a})=NR(OR^{30a})$、$-C(R^{30a})=N(R^{30a})$、$-C(O)R^{30a}$、$-C(O)_2R^{30a}$、$-C(O)N(R^{30a})_2$、$-NO_2$、$-N(R^{30a})_2$、$-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$、$-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$、$-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$、$-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$、$-OR^{30a}$、$-OC(O)R^{30a}$、$-OC(O)N(R^{30a})_2$、$-SR^{30a}$、$-S(O)R^{30a}$、$-S(O)_2R^{30a}$、$-S(O)N(R^{30a})_2$及$-S(O)_2N(R^{30a})_2$，其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、3員至6員碳環基、3員至6員雜環基在每次出現時視情況及獨立地經一或多個R^{35}取代；

R^{30a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-4}烷基，其中C_{1-4}烷基視情況經一或多個R^{35}取代；

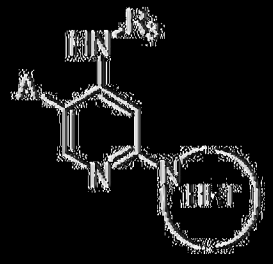
R^{35}在每次出現時獨立地選自鹵基及$-OR^{35a}$；及

R^{35a}在每次出現時獨立地選自H及C_{1-6}烷基；

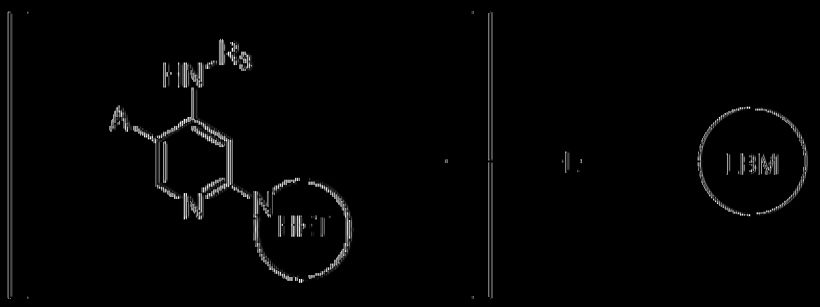
如WO 2017/127430中所定義及描述，該等專利之全部內容以引用之

方式併入本文中。

[0167] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-gg-1之化合物：



I-gg-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

HET為選自以下之雜芳基：吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基，其中該雜芳基係藉由該雜芳基中之氮環原子連接至式(I)化合物中之吡啶基，且其中該雜芳基經0至2個R_b取代；

A為吡唑基、咪唑基、[illegible]唑基、異噁唑基、噁二唑基或三氮異噁唑基，其各經R_a取代；

R_3為C_{2-3}炔基、C_{2-3}氟炔基、C_{3-4}環烷基或選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基及吡唑基，其中該環狀基團經0至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、C_{1-2}烷基及-CH_2CHF_2；

R_a為：

(i) H、F、C_1、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{1-4}氰基烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-5}羥基-氟烷基、C_{2-4}烯基、C_{1-6}胺基烷基、$-(CH_2)_{1-3}NHR_y$、$-(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$、$-CH_2CH(OH)$(苯基)、$-CH(CH_2OH)$(苯基)、$-CH_2CH(OH)CH_2$(苯基)、$-CH_2CH(OH)CH_2O$(甲氧基苯基)、$-CH_2CH(NH_2)CH_2$(苯基)、$-(CH_2CH_2O)_4H$、$-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2C(O)(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2C(O)NR_yR_y$、$-(CH_2)_{1-3}NR_yC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NR_yC(O)NH_2$、$-(CH_2)_{1-2}NR_yC(O)O(C_{1-2}$烷基)、$-(CR_yR_y)_{1-5}OC(O)CH_2NR_yR_y$、$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-CH_2S(O)_2$(苯基)或-NH(胺基環己基)；或

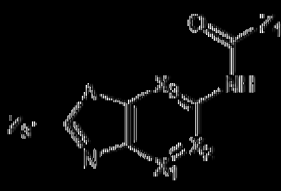
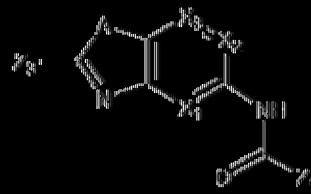
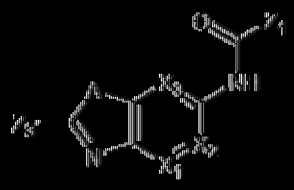
(ii) $-(CH_2)_{0-3}R_z$或$-(CH_2)_{0-1}C(O)R_z$，其中R_z為C_{3-6}環烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、哌啶基、哌啡基、吡咯基、吡咯啶酮基、味啉基、吡咯啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、二側氧基嘧啶基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噻唑基、1,3-二氧戊環基或8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基，其各經0至4個獨立地來自以下之取代基取代：F、-CN、-OH、$-NR_yR_y$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羥烷基、$-CH($苯基$)_2$、$-O(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$氘烷基)、$-C(O)(C_{1-5}$羥烷基)、$-C(O)(C_{1-3}$氟烷基)、$-C(O)(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_yR_y$、-C(O)(苯基)、-C(O)(吡啶基)、$-C(O)CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-NH(C_{1-3}$氟烷基)、$-NHC(O)CH_3$、$-NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-OS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、甲基噁二唑基及嘧啶基；

各R^b獨立地選自H、Cl、-CN、$-NH_2$及$-C(O)NH_2$，其中該雜芳基係

鍵由該雜芳基中之氮原子連接至吡啶基；及

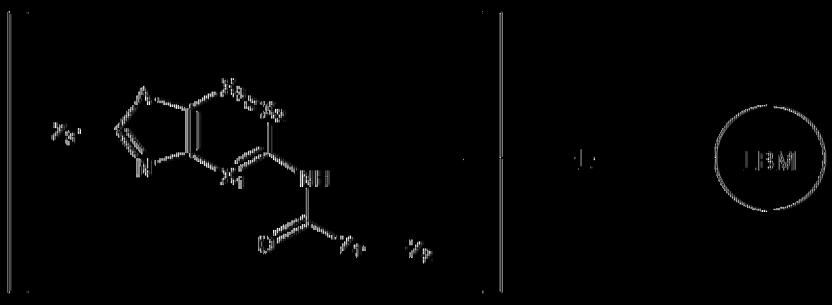
各R_y獨立地為H或C_{1-2}烷基；

如WO 2016/210034及US 2018/0186799中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0168] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  、  、  或  ；由此分別形成式I-bbb-1、I-bbb-2、I-bbb-3或I-bbb-4之化合物：



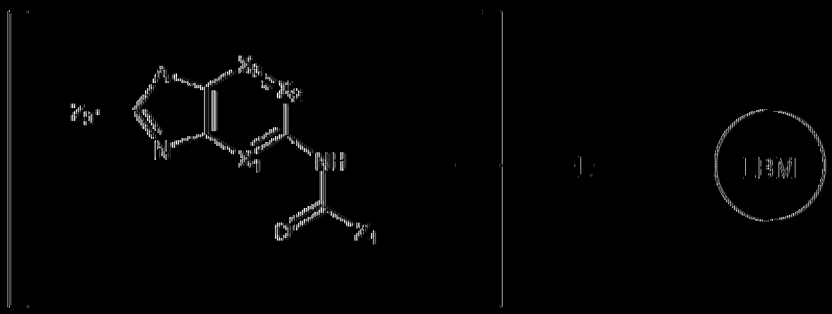
I-bbb-1



式Ⅰ-hh-2



式Ⅰ-hh-3



式Ⅰ-hh-4

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

各X_1、X_2及X_3獨立地為CR^2或N；

A為O、S、S(O)或$S(O)_2$；

Z_1為視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之雜芳氧基、視情況經取代之雜環烷氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之芳基-NR'-、視情況經取代之雜芳基-NR'-、視情況經取代之雜環烷基-

NR′-、視情況經取代之環烷基-NR′-、視情況經取代之芳基-S-、視情況經取代之雜芳基-S-、視情況經取代之雜環烷基-S-、視情況經取代之環烷基-S-、視情況經取代之(環烷基)烷基-NR′-、視情況經取代之芳烷基-NR′-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-NR′-、視情況經取代之雜芳烷基-NR′-、視情況經取代之(環烷基)烷基-S-、視情況經取代之芳烷基-S-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-S-、視情況經取代之雜芳烷基-S-、視情況經取代之(環烷基)烷基-O-、視情況經取代之芳烷基-O-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-O-、視情況經取代之雜芳烷基-O-；例如其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_x之出現；

Z_2為不存在或為視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳氧基-、視情況經取代之雜芳氧基-、視情況經取代之環烷氧基-、視情況經取代之雜環烷氧基-、視情況經取代之(環烷基)烷基-、視情況經取代之芳烷基-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-、視情況經取代之雜芳烷基-、視情況經取代之(環烷基)烷基-NR″-、視情況經取代之芳烷基-NR″-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-NR″-、視情況經取代之雜芳烷基-NR″-、視情況經取代之(環烷基)烷基-O-、視情況經取代之芳烷基-O-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-O-、視情況經取代之雜芳烷基-O-、視情況經取代之(環烷基)烷基-S-、視情況經取代之芳烷基-S-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-S-或視情況經取代之雜芳烷基-S-；例如其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_y之出現；

Z_3為視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳氧基-、視情況

經取代之雜芳氧基-、視情況經取代之環烷氧基-、視情況經取代之雜環烷氧基-、視情況經取代之(環烷基)烷基-、視情況經取代之芳烷基-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-、視情況經取代之雜芳烷基-、視情況經取代之(環烷基)-NR′″-、視情況經取代之芳基-NR′″-、視情況經取代之雜芳基-NR′″-、視情況經取代之雜環烷基-NR′″-、視情況經取代之芳基-S-、視情況經取代之雜芳基-S-、視情況經取代之環烷基-S-、視情況經取代之雜環烷基-S-、視情況經取代之(環烷基)烷基-NR′″-、視情況經取代之芳烷基-NR′″-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-NR′″-、視情況經取代之雜芳烷基-NR′″-、視情況經取代之(環烷基)烷基-O-、視情況經取代之芳烷基-O-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-O-、視情況經取代之雜芳烷基-O-、視情況經取代之(環烷基)烷基-S-、視情況經取代之芳烷基-S-、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-S-或視情況經取代之雜芳烷基-S-；例如其中各視情況選用之取代基獨立地表示R_z之出現；

各R^2獨立地選自氫、烷基、鹵烷基、鹵基、氰基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之(環烷基)烷基-、視情況經取代之環烷氧基-、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基-、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之(雜環烷基)烷基-、視情況經取代之雜芳烷基-、$-NR_aR_b$、$-O-R_3$及$-S-R_3$；例如，其中各視情況選用之取代基獨立地表示烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、羥基、羥烷基、-SH、-S(烷基)、氰基、醯胺基、胺基、甲酸酯基、甘胺酸酯基、丙胺酸酯基、側氧基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基；

各R′、R″及R′″獨立地選自氫、烷基、羥基、羥烷基、醯基及環烷基；

各R_x、R_y及R_z獨立地選自烷基、烯基、炔基、鹵基、羥基、鹵烷基、羥烷基、胺基烷基、烷氧基、-SH、-S(烷基)、氰基、醯胺基、羧酸、甲酸酯基、酯基、硫酯基、烷氧基羰基、-C(O)NH(烷基)、側氧基、環烷基、環烷氧基、(環烷基)烷基-、芳基、芳烷基-、雜環烷基、雜芳基、(雜環烷基)烷基-、雜芳烷基-、$-NR_aR_b$、$-O-R_4$或$-S-R_4$；視情況其中該環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基進一步經一或多個選自以下之取代基取代：鹵基、鹵烷基、胺基、羥基、烷基、氰基、硝基、烯基、胺基烷基、羥烷基及鹵烷氧基；

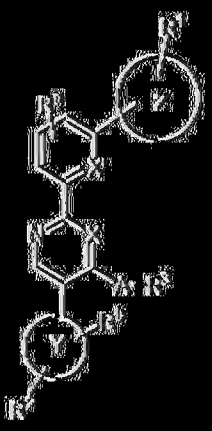
各R_a及R_b獨立地選自氫、烷基、胺基烷基、醯基、胺基醯基、鹵基、鹵烷基、羥基、鹵烷氧基、羥烷基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、(環烷基)烷基-、(雜環烷基)烷基-、芳烷基-及(雜芳基)烷基-；視情況其中該環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基進一步經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、烯基、氰基、羥基、羥烷基、烷氧基、胺基及硝基；或

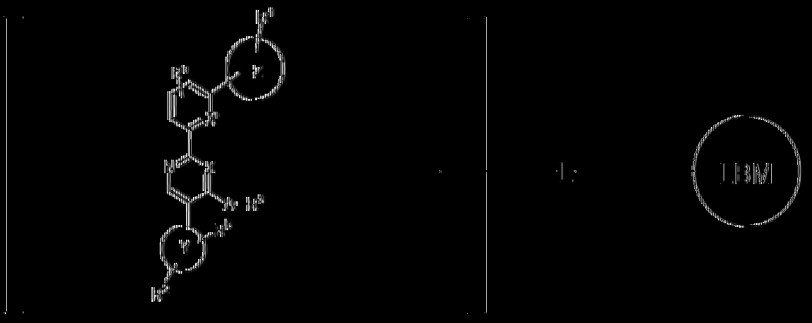
R_a及R_b與其所連接之原子結合在一起形成3員至8員視情況經取代之環；及

各R_3及R_4獨立地選自氫、烷基、胺基醯基、磷酸酯基、膦酸酯基、烷基磷酸酯基、烷氧基羰基、環烷基、(環烷基)烷基-、芳基、雜芳基、雜環烷基、芳烷基-、雜芳烷基及(雜環烷基)烷基-；

如WO 2017/009806及US 2018/0208605中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0169】在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-ii-1之化合物：



I-ii-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X為CR或N；

A為O、S、SO_2、SO、-NRC(O)、-$NRSO_2$或N(R)；或A為不存在；

R^3為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-$C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、-$NRC(O)N(R)_2$、-$NRSO_2R$或-$N(R)_2$；或

當A為-NRC(O)、-$NRSO_2$或N(R)時，則R及R^3與其各自所連接之原子一起可形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其中每一者視情況經取代；

X'為CR或N；

環Z為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員雜環，

或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其中每一者視情況經取代；

R^1為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)$N(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)$N(R)_2$、-$NRSO_2R$或-$N(R)_2$；

R^a為不存在、為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)$N(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)$N(R)_2$、-$NRSO_2R$或-$N(R)_2$；

環Y為具有2至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員單環雜芳環；

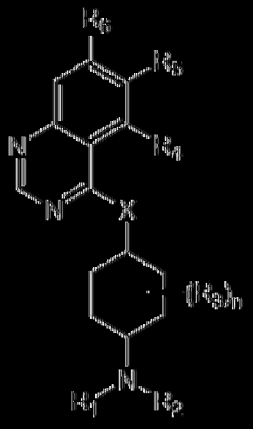
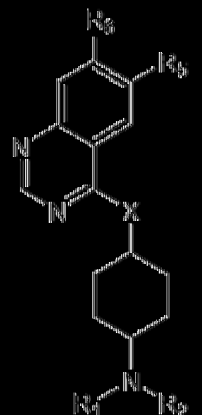
R^2為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)$N(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)$N(R)_2$、-$NRSO_2R$或-$N(R)_2$；

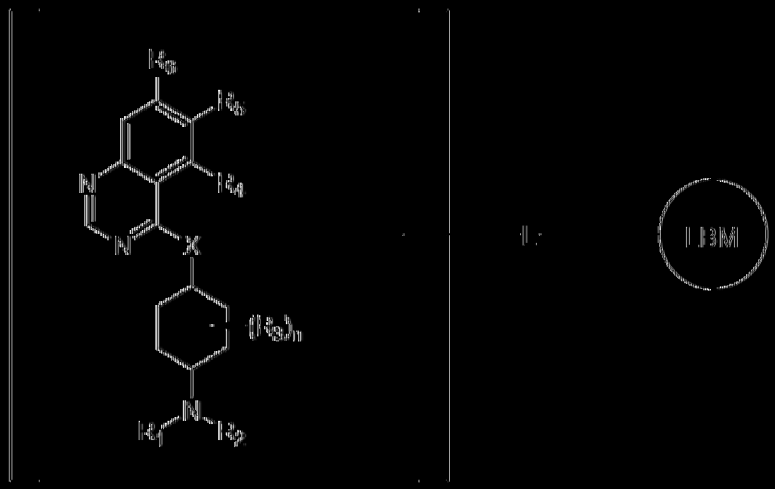
R^b為不存在、為-R、鹵素、-鹵烷基、-OR、-SR、-CN、-NO_2、-SO_2R、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-C(O)$N(R)_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)$N(R)_2$、-$NRSO_2R$或-$N(R)_2$；

各R獨立地為氫、C_{1-6}脂族基、C_{3-10}芳基、3員至8員飽和或部分不飽和碳環、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其中每一者視情況經取代；或

同一原子上之兩個R基團與其所連接之原子結合在一起形成C_{3-10}芳基、3員至8員飽和或部分不飽和碳環、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員雜環或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員單環雜芳環；其中每一者視情況經取代；

如WO 2016/081679及US 2016/0145252中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0170] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  或  ；由此分別形成式I-jj-1或I-jj-2之化合物：



I-jj-1



I-jj-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X為NH或O；

b為0或1；

n為0、1、2、3或4；

R_1及R_2獨立地為H、(C_1-C_4)烷基及雜環基，或R_1及R_2可與其所連接之氮結合在一起形成含有3至8個碳原子的單環或雙環(稠合、橋連或螺環)雜環，除氮以外，該雜環視情況含有一或兩個另外選自N、O及S之雜原子，該烷基及雜環視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R_3為(C_1-C_4)烷基，其中兩個相鄰烷基可連接在一起且形成3至6個碳原子之橋連部分；

R_4為不存在、為鹵基或O_b(C_1-C_4)烷基；

R_5係選自C_1-C_4烷基及C_2-C_4烯基，其視情況經一或多個選自R_b之取代基取代；

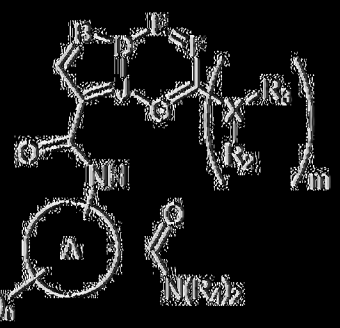
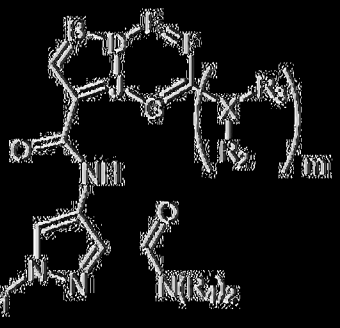
R_6為不存在、為鹵基或O(C_1-C_4)烷基；

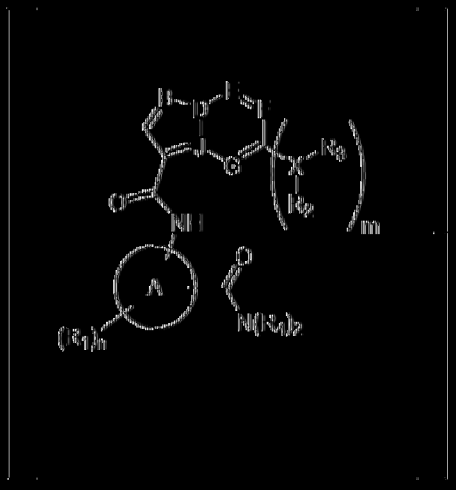
R_a為鹵基、側氧基、OH、O_b(C_1-C_4)烷基、CF_3、SO_2(C_1-C_4)烷基或雜環基，該雜環基視情況經一或多個獨立地選自F及(C_1-C_4)烷基之取代基取代；及

R_b獨立地選自OH、鹵基、O_b(C_1-C_4)烷基及CN；

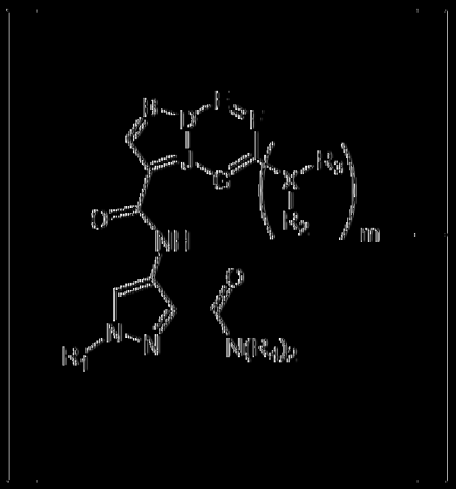
如WO 2016/053769及US 2017/0247388中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0171】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4抑制劑  或  ；由此分別形成式I-kk-1或I-kk-2之化合物：



I-kk-1



I-kk-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

B為CH、N或S；D為CH或N；E為CH或N；F為CH或N；G為CH或N；且J為C或N，其中當B為S時，則D為CH，E為N，F為CH，G為N且J

為C；

X為O、S、CH_2或N；

m為0或1；n為0、1或2；

環A為吡啶基、吡唑基、噻吩基、呋喃基或苯基；

R_1獨立地選自(C1-C4)烷基、嘧啶、哌啶及苯基，其各視情況經(C1-C4)烷基、OH、鹵基、O(C1-C4)烷基、甲基哌啶、$S(O)_2R_c$、$C(O)N(R_b)_2$或C(O)O(C1-C4)烷基取代；

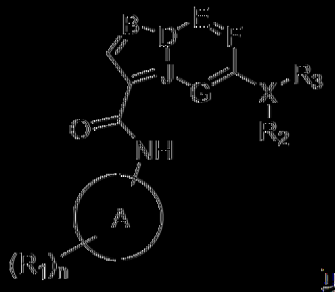
R_2為不存在或為H，且R_3獨立地選自：(C1-C4)烷基、哌喃基、環戊基、環己基、環庚基、硫代哌喃基、吡唑基、哌啶基、味啉基、哌呯基，其各視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、OH、側氧基、$N(R_b)_2$、側氧基吡咯啶基或味啉基，或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起形成哌呯或味啉，其各視情況經側氧基取代；

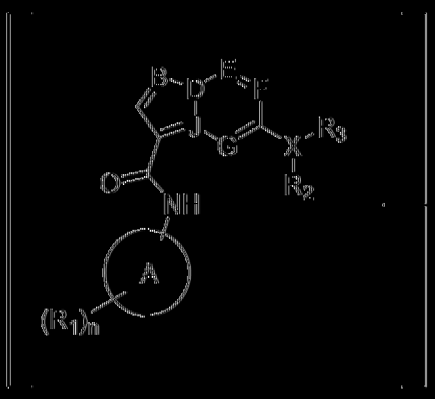
R_4獨立地為H或甲基；

R_b獨立地選自H及(C1-C4)烷基；及

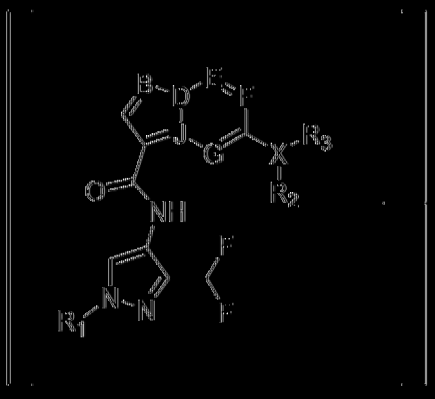
R_c為甲基；

如WO 2016/144844及US 2018/0051027中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0172] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此分別形成式I-kk'-1或I-kk'-2之化合物：



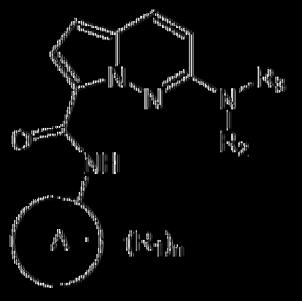
式I-k²-1

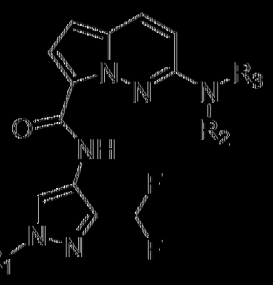


式I-k²-2

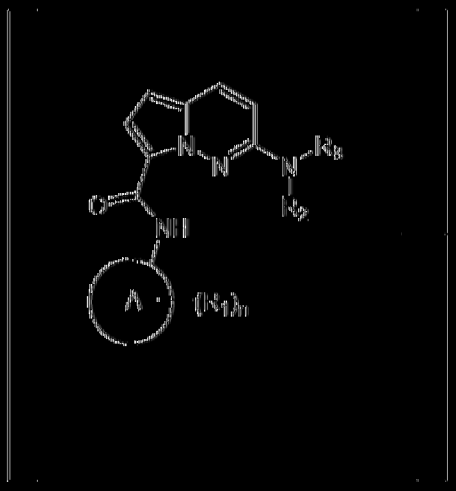
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數A、B、D、E、F、G、J、X、R_1、R_2、R_3及n中之每一者係如WO 2016/144844及US 2018/0051027中所定義及描述，其該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。此類IRAK4抑制劑為一般熟習此項技術者所熟知且包括Smith等人，*Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 27(12): 2721-2726及Lim等人，*ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, 6(6): 683-688中所描述之彼等抑制劑。

[0173] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

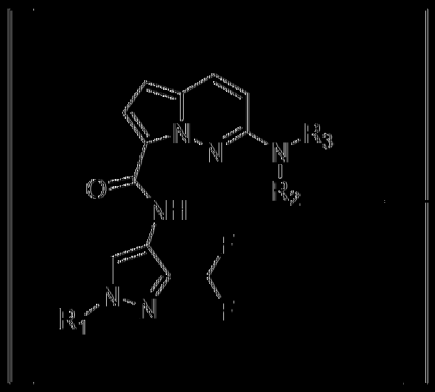


IRAK4抑制劑 或  ；由此分別形成式I-

II-1或II'-2之化合物：



II-II-1



II'-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為芳基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；

R_1獨立地選自：$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、雜環基、CF_3、CHF_2、CN、鹵基，該烷基、環烷基及雜環基視情況經鹵基、OH、CH_3及OCH_3取代；

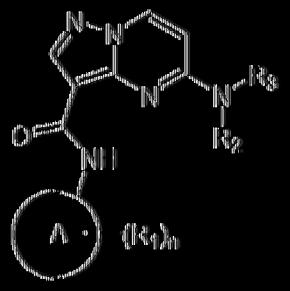
R_2為H且R_3獨立地選自：$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_8)$環烷基及雜環基，其各視情況經一或多個鹵基、OH、$N(R_b)_2$或味啉基取代，或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起形成雜環基，該雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

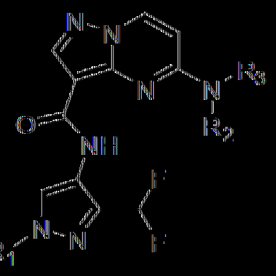
R_a獨立地選自(C1-C4)烷基、(C3-C6)環烷基、CF_3、CHF_2、OH、鹵基及NH_2，該烷基視情況經(C3-C6)環烷基及CF_3取代；及

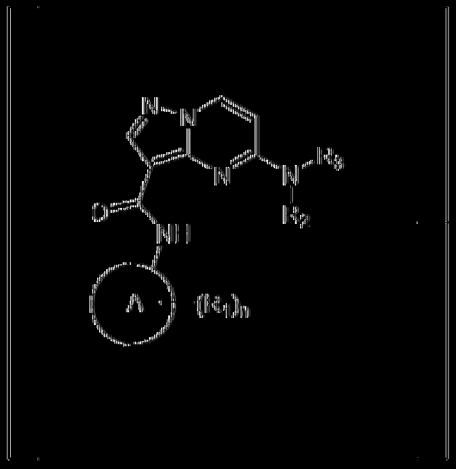
R_b獨立地選自H及(C1-C4)烷基；

如WO 2016/144847及US 2018/0051029中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

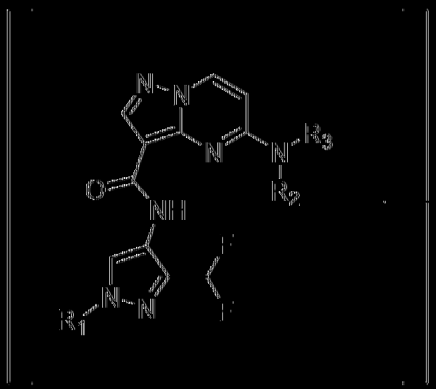
[0174] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 或  ；由此分別形成式I-mm-1或I-mm'-2之化合物：



I-mm-1



I-mm'-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為芳基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；

R_1獨立地選自：$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、雜環基、CF_3、CHF_2、CN及鹵基，該烷基、環烷基及雜環基視情況經鹵基、OH、CH_3及OCH_3取代；

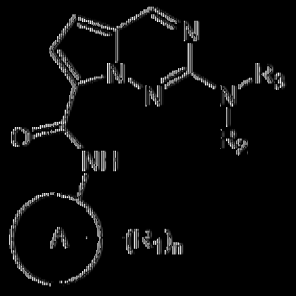
R_2為H且R_3獨立地選自：$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_8)$環烷基及雜環基，其各視情況經一或多個鹵基、OH、$N(R_b)_2$或味啉基取代，或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起形成雜環基，該雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R_a獨立地選自$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、CF_3、CHF_2、OH、鹵基及NH_2，該烷基視情況經$(C_3$-$C_6)$環烷基或CF_3取代；及

R_b獨立地選自H及$(C_1$-$C_4)$烷基；

如WO 2016/144846及US 2018/0051028中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

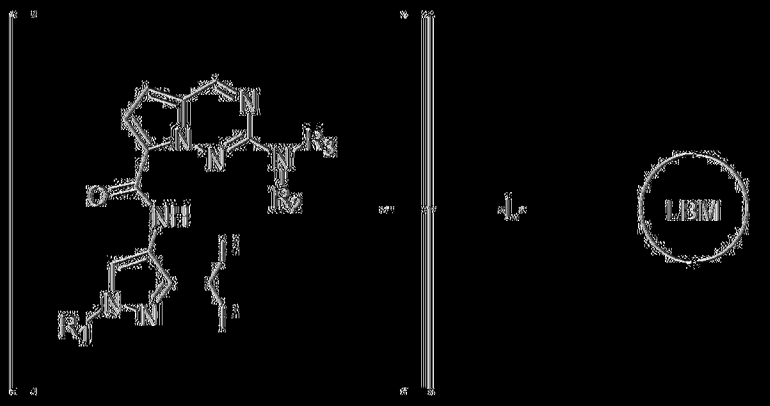
[0175] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑  ；由此分別形成式I-mm-1或I-mm'-2之化合物：



式I-m1-1，



式I-m1-2，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為芳基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；

R_1獨立地選自：$(C_1$-$C_4)$烷基、$(C_3$-$C_6)$環烷基、雜環基、CF_3、CHF_2、CN、鹵基，該烷基、環烷基及雜環基視情況經鹵基、OH、CH_3及OCH_3取代；

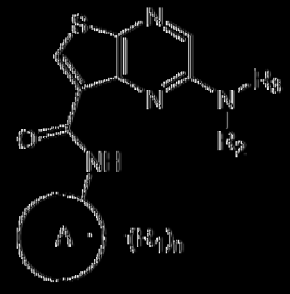
R_2為H且R_3獨立地選自：$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_8)$環烷基及雜環基，其各視情況經一或多個鹵基、OH、$N(R_b)_2$或味啉基取代，或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起形成雜環基，該雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R_a獨立地選自(C1-C4)烷基、(C3-C6)環烷基、CF_3、CHF_2、OH、鹵基及NH_2，該烷基視情況經(C3-C6)環烷基及CF_3取代；及

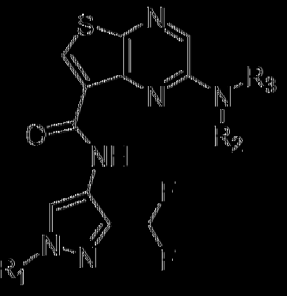
R_b獨立地選自H及(C1-C4)烷基；

如WO 2016/144848及US 2018/0051030中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0176] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

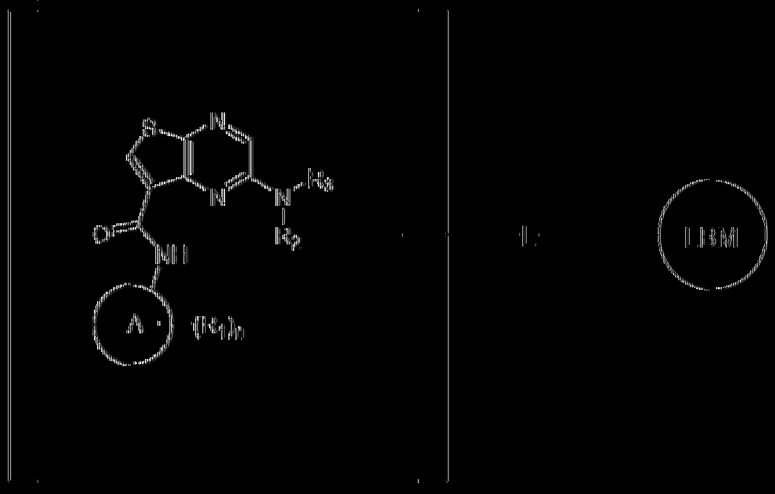


IRAK4抑制劑

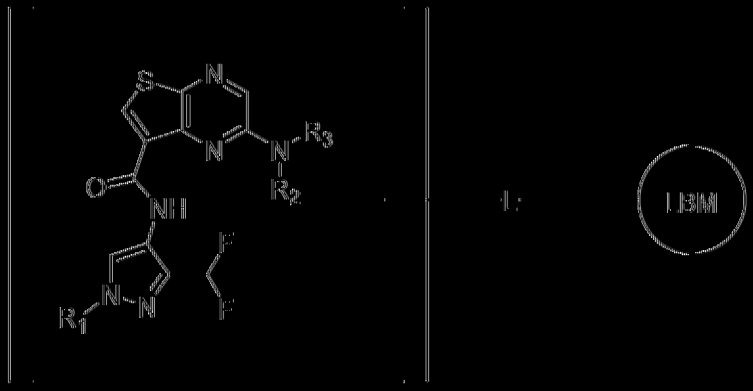


或

；由此分別形成式I-oo-1或I-oo'-2之化合物：



I-oo-1



I-oo'-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為芳基或雜環基；

n為0、1、2、3或4；

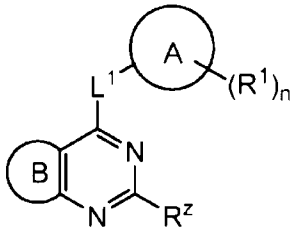
R_1獨立地選自：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、雜環基、CF_3、CHF_2、CN、鹵基，該烷基、環烷基及雜環基視情況經鹵基、OH、CH_3及OCH_3取代；

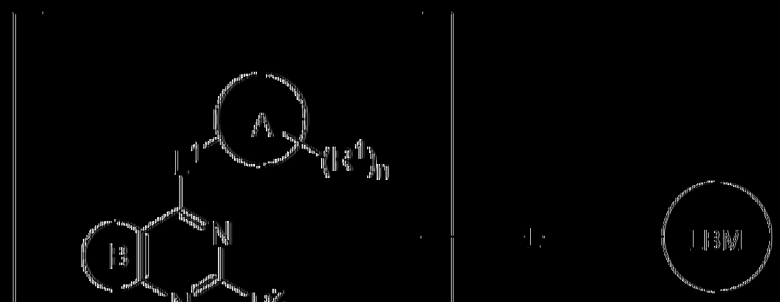
R_2為H且R_3獨立地選自：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_8)$環烷基及雜環基，其各視情況經一或多個鹵基、OH、$N(R_b)_2$或味啉基取代，或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起形成雜環基，該雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R_a獨立地選自$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_3\text{-}C_6)$環烷基、CF_3、CHF_2、OH、鹵基及NH_2，該烷基視情況經$(C_3\text{-}C_6)$環烷基及CF_3取代；及

R_b獨立地選自H及$(C_1\text{-}C_4)$烷基；

如WO 2016/144849及US 2018/0051035中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0177】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中IRAK為IRAK1及IRAK4抑制劑  ；由此形成式**I-pp-1**之化合物：



I-pp-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

環B為  ；

其中 ~~~ 表示環中與嘧啶環稠合之部分，且#為 $-L^2(R^4)_p-R^X$；各R^1及$R^{1'}$獨立地為$-R^2$、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-S(O)R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、Cy或$-N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：

 ；或

兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy獨立地為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環； 各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^2獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)S(O)_2N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

R^x為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH[Ar]、-OR或$-S(O)_2N(R)_2$；

R^z為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-

$C(O)R$、$-N(R)_2$、$-NH[Ar]$、$-OR$或$-S(O)_2N(R)_2$；

[Ar]為苯基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，其中[Ar]經R^1之m個個例取代；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$置換；

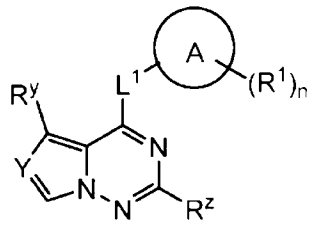
L^2為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$置換；

m為0至4；

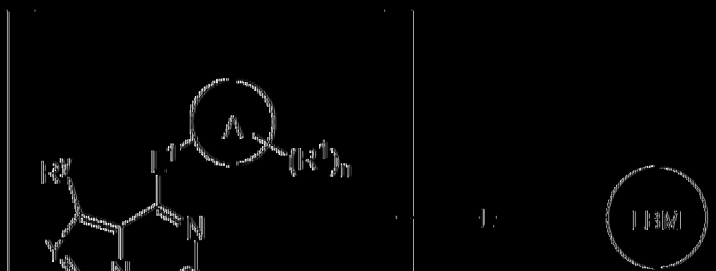
n為0至4；及

p為0至2；

如WO 2017/004133中所定義及描述，其中每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0178】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中IRAK為IRAK1及IRAK4抑制劑 

；由此形成式**I-qq-1**之化合物：



式I-qq-1

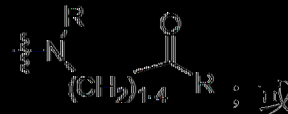
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

Y為N或C-R^{y}；

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

各R^{1}及R^{y}獨立地為-R^{2}、鹵素、-CN、-NO$_2$、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N(R)$_2$、Cy或-N(R)S(O)$_2$R；或R^{1}係選自下式中之一者：





；或

兩個R^{1}基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy獨立地為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C$_{1-6}$脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分

不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^2獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

R^x及R^y中之每一者獨立地為氫、-R^2、-CN、-NO_2、鹵素、-$C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、-$N(R)_2$、-H[Ar]、-OR或-$S(O)_2N(R)_2$；或

R^x及R^y與其間插原子結合在一起形成具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員部分不飽和碳環或部分不飽和雜環；

R^z為氫、-R^2、-CN、-NO_2、鹵素、-$C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、-$N(R)_2$、-NH[Ar]、-OR或-$S(O)_2N(R)_2$；

[Ar]為苯基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳族環，其中該[Ar]經R^r之m個例項取代；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)$S(O)_2$-、-$S(O)_2N(R)$-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-置換；

m為0至4；及

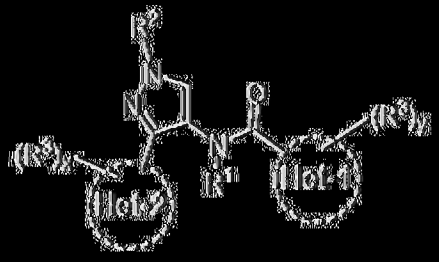
n為0至4；

如WO 2017/004134中所定義及描述，其中每一者之全部內容以引用

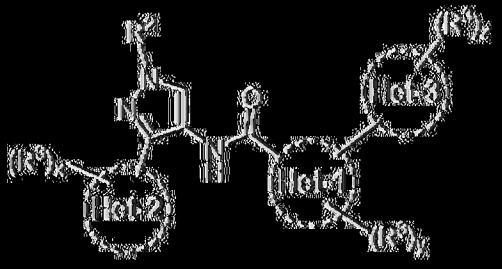
之方式併入本文中。

[0179] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

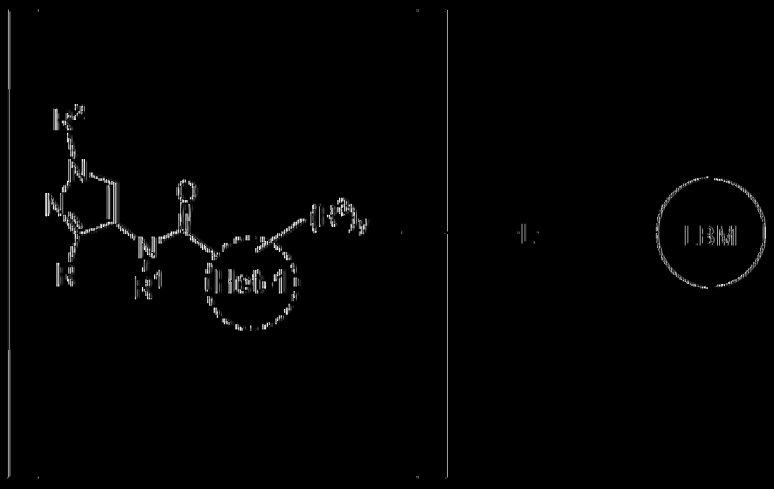




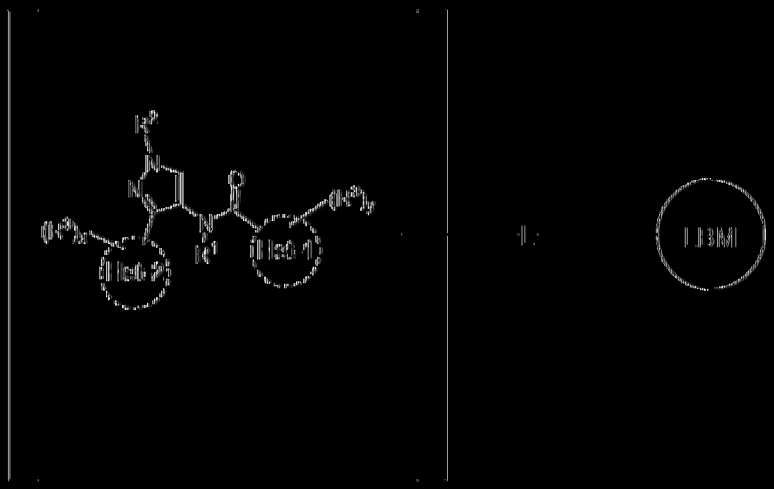
或IRAK抑制劑



；由此形成式I-m-1、I-m-2或I-m-3之化合物：



I-m-1



I-m-2

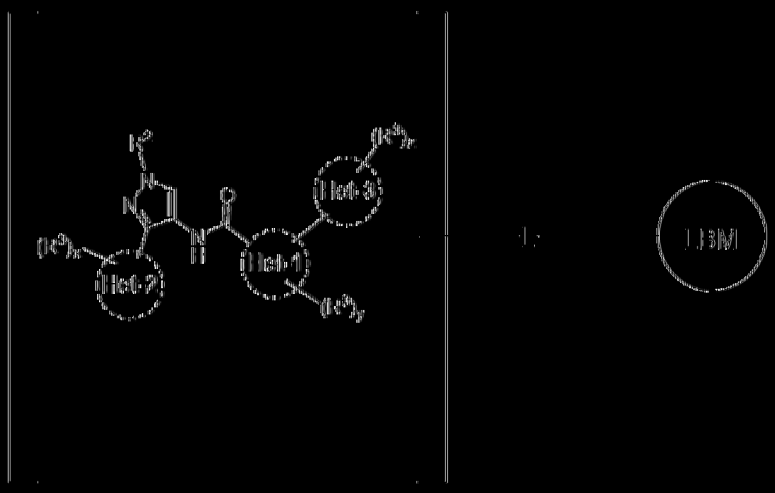


Fig. 3

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R為脂族基、雜脂族基、雜芳基、芳基、鹵基、醯胺或CN；

R^1為H、脂族基或雜脂族基；

或R及R^1與其所連接之原子一起形成雜環基環；

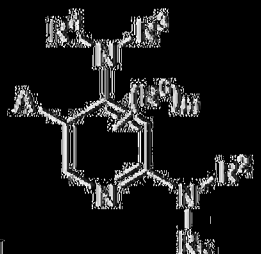
R^2為H、脂族基、雜脂族基、雜環脂族基、芳基、醯胺、雜環基或芳脂族基；

各R^3獨立地為H、脂族基、鹵素、雜脂族基、-O-脂族基、雜環基、芳基、芳脂族基、-O-雜環基、羥基、硝基、氰基、羧基、羧基酯、醯基、醯胺、胺基、磺醯基、磺醯胺、硫基、亞磺醯基、鹵烷基、烷基磷酸酯基或烷基膦酸酯基；

y為1至6；

如WO 2016/172560及US 2016/0311839中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0180] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

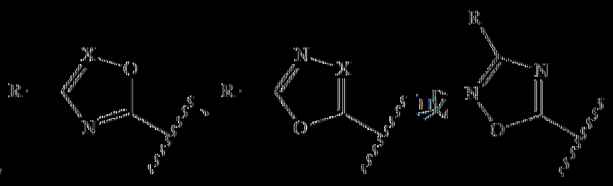


IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ss-1之化合物：



I-ss-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

A為  ；

X為N或C-R^7；

R為氫、R^1、鹵素、氰基、硝基、-OR^1、-C(=O)-R^1、-C(=O)O-R^1、-C(=O)NR^{11}-R^1、-S(=O)$_2$-R^1、-NR^{11}C(=O)-R^1、-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11}、-NR^{11}C(=O)O-R^1、-NR^{11}S(=O)$_2$R^{1}或-NR^{11}R^{11}；

R^{1}為經0至4個R^{1a}取代之C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$鹵烷基、經0至3個R^{1a}取代之C$_{2-6}$烯基、經0至3個R^{1a}取代之C$_{2-6}$炔基、經0至3個R^{1a}取代之C$_{3-10}$環烷基、經0至3個R^{1a}取代之C$_{6-10}$芳基、經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{1a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^2為經0至4個R^{2a}取代之C_{6-10}芳基、經1至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自氫、=O、鹵基、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至2個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^3為經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}烯基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{3a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{6-10}芳基、經0至3個R^{3a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環基，或經0至3個R^{3a}取代之含有1至4

個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{3a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^4及R^5獨立地選自氫、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之(CH_2)-苯基及包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的$-(CH_2)$-5員至7員雜環；

R^6及R^7在每次出現時獨立地選自氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)，限制條件為R^6及R^7皆不為氫；

R^{11}在每次出現時獨立地為氫、R^e、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之CH_2-苯基，或經0至3個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自

N、O及$S(O)_p$之雜原子的-(CH_2)-5員至7員雜環；或

R^{11}及同一氮原子上之另一R^{11}、R^1或R^2可連接而形成視情況經取代之雜環；

R^a為氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_rOR^b$、-$(CH_2)_rSR^b$、-$(CH_2)_rC(O)R^b$、-$(CH_2)_rC(O)OR^b$、-$(CH_2)_rOC(O)R^b$、-$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至1個$R^f$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子的-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基；或相鄰或同一碳原子上之兩個R^a形成式-O-$(CH_2)_n$-O-或-O-CF_2-O-之環狀縮醛，其中n係選自1或2；

R^b為氫、R^e、經0至2個R^d取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至2個R^d取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^d取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^c為經0至1個R^f取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^d為氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^e、-$(CH_2)_rC(O)R^c$、-NR^eR^e、-$NR^eC(O)OR^c$、C_{1-6}烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^e係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^f為氫、鹵基、NH_2、OH或O(C_{1-6}烷基)；

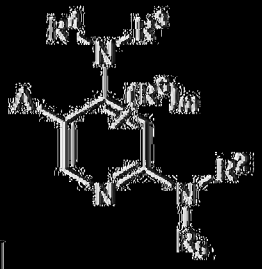
p為0、1或2；

r為0、1、2、3或4；及

m為0、1或2；

如WO 2013/106612及US 2015/0011532中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0181] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-tt-1之化合物：



I-tt-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

A為視情況經0至2個R取代之苯環；

X為N或C-R′；

R為氫、R′、鹵素、氰基、硝基、-OR¹、-C(=O)-R¹、-C(=O)O-R¹、-C(=O)NR¹¹-R¹、-S(=O)₂-R¹、-NR¹¹C(=O)-R′、-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹、-NR¹¹C(=O)O-R′、-NR¹¹S(=O)₂R¹或-NR¹¹R¹；

R¹為經0至4個R¹ᵃ取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、經0至3個R¹ᵃ取代之

C_{2-6}烯基、經0至3個R^{1a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{1a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{1a}取代之C_{6-10}芳基、經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{1a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(C)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^2為經0至4個R^{2a}取代之C_{6-10}芳基、經1至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自氫、=O、鹵基、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至2個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^3為經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}烯基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{3a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{6-10}芳基、經0至3個$R^{3'}$取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環基，或經0至3個R^{3a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{3a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至1個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^4及R^5獨立地選自氫、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之(CH_2)-苯基及包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的$-(CH_2)$-5員至7員雜環；

R^6及R^7在每次出現時獨立地選自氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、$-(CH_2)_rOR^b$、$-(CH_2)_rSR^b$、$-(CH_2)_rC(O)R^b$、$-(CH_2)_rC(O)OR^b$、$-(CH_2)_rOC(O)R^b$、$-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、$-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個$R^a$取代之$-(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自

包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)，限制條件為R^6及R^7皆不為氫；

R^{11}在每次出現時獨立地為氫、R^e、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之CH_2-苯基，或經0至3個R^d取代之包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的-(CH_2)-5員至7員雜環；或

R^{11}及同一氮原子上之另一R^{11}、R^1或R^2可連接而形成視情況經取代之雜環；

R^a為氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_rOR^b$、-$(CH_2)_rSR^b$、-$(CH_2)_rC(O)R^b$、-$(CH_2)_rC(O)OR^b$、-$(CH_2)_rOC(O)R^b$、-$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至1個$R^f$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環或各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子的-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基；或相鄰或同一碳原子上之兩個R^a形成式-O-$(CH_2)_n$-O-或-O-CF_2-O-之環狀縮醛，其中n係選自1或2；

R^b為氫、R^e、經0至2個R^d取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至2個R^d取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^d取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^c為經0至1個R^f取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^d為氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^e、-$(CH_2)_rC(O)R^c$、-NR^eR^e、-$NR^eC(O)OR^c$、C_{1-6}烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^6係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及經0至3個R^1取代之$(CH_2)_r$苯基；

R^1為氫、鹵基、NH_2、OH或O(C_{1-6}烷基)；

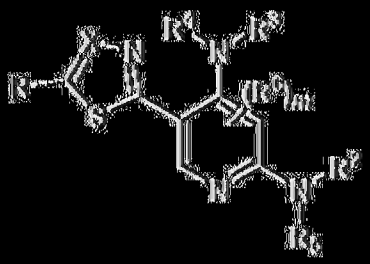
p為0、1或2；

r為0、1、2、3或4；及

m為0、1或2；

如WO 2013/106614及US 2015/0045347中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0182] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-mm-1之化合物：



I-mm-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X為N或C-R^7；

R為R^1、鹵素、氰基、硝基、-O-R^1、-C(=O)-R^1、-C(=O)O-R^1、-

$C(=O)NR^{11}$-R^1、-$S(=O)_2$-R^1、-$NR^{11}C(=O)$-R^1、-$NR^{11}C(=O)NR^{11}$-R^1、-$NR^{11}C(=O)O$-R^1、-$NR^{11}S(=O)_2$-R^1或-NR^{11}-R^1；

R^1為經0至4個R^{1a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至3個R^{1a}取代之C_{2-6}烯基、經0至3個R^{1a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{1a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{1a}取代之C_{6-10}芳基、經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至3個R^{1a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{1a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、-$(CH_2)_rOR^b$、-$(CH_2)_rSR^b$、-$(CH_2)_rC(O)R^b$、-$(CH_2)_rC(O)OR^b$、-$(CH_2)_rOC(O)R^b$、-$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至3個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個$R^a$取代之包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子的-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環；

R^2為經0至4個R^{2a}取代之C_{6-10}芳基、經0至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環、經0至4個R^{2a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自氫、=O、鹵基、OCF_3、CN、NO_2、-$(CH_2)_rOR^b$、-$(CH_2)_rSR^b$、-$(CH_2)_rC(O)R^b$、-$(CH_2)_rC(O)OR^b$、-$(CH_2)_rOC(O)R^b$、-$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經

0至2個R^a取代之-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^3為經0至3個R^{3a}取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}烯基、經0至3個R^{3a}取代之C_{2-6}炔基、經0至3個R^{3a}取代之C_{3-10}環烷基、經0至3個R^{3a}取代之C_{6-10}芳基、經0至3個R^{3a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜環，或經0至3個R^{3a}取代之含有1至4個選自N、O及S之雜原子的5員至10員雜芳基；

R^{3a}為氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至2個$R^a$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、經0至1個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至1個$R^a$取代之-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)；

R^4及R^5獨立地選自氫、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之(CH_2)-苯基及包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的-(CH_2)-5員至7員雜環；

R^6及R^7在每次出現時獨立地選自氫、=O、F、Cl、Br、OCF_3、CN、NO_2、-$(CH_2)_r$$OR^b$、-$(CH_2)_r$$SR^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$C(O)OR^b$、-$(CH_2)_r$$OC(O)R^b$、-$(CH_2)_r$$NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$C(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_r$$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)R^c$、-$S(O)_2R^c$、

經0至2個R^a取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至3個R^a取代之-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或經0至3個R^a取代之-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$的雜原子)，限制條件為R^6及R^7皆不為氫；

R^{11}在每次出現時獨立地為R^e、經0至1個R^f取代之C_{1-4}烷基、經0至3個R^d取代之CH_2-苯基，或經0至3個R^d取代之-(CH_2)-5員至7員雜環或雜芳基(各自包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子)；

或者，R^{11}與同一氮原子上之另一R^{11}、R^1或R^2可連接而形成視情況經取代之氮雜環丁烷基、吡咯啶基、哌啶基、味啉基或4-(C_{1-6}烷基)哌咁基；

R^a為R^d、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CH_2)_rOR^b$、-$(CH_2)_rSR^b$、-$(CH_2)_rC(O)R^b$、-$(CH_2)_rC(O)OR^b$、-$(CH_2)_rOC(O)R^b$、-$(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$、-$(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、-$S(O)_2R^c$、-$S(O)_2R^c$、經0至1個$R^f$取代之$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、-$(CH_2)_r$-3員至14員碳環，或包含碳原子及1至4個選自N、O及$S(O)_p$之雜原子的-$(CH_2)_r$-5員至7員雜環； 或者，相鄰或同一碳原子上之兩個R^a形成式-O-$(CH_2)_n$-O-或-O-CF_2-O-之環狀縮醛，其中n係選自1或2；

R^b為R^c、經0至2個R^d取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、經0至2個R^d取代之C_{3-6}環烷基或經0至3個R^d取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^c為經0至1個R^f取代之C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^d為氫、F、Cl、Br、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^c、-$(CH_2)_rC(O)R^c$、-NR^cR^c、-$NR^cC(O)OR^c$、C_{1-6}烷基或經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^c係選自氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及經0至3個R^f取代之$(CH_2)_r$-苯基；

R^f為氫、鹵基、NH_2、OH或O(C_{1-6}烷基)；

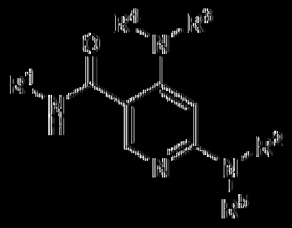
p為0、1或2；

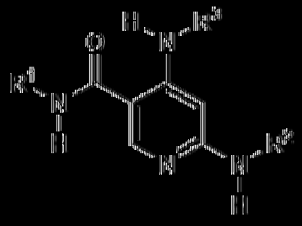
r為0、1、2、3或4；及

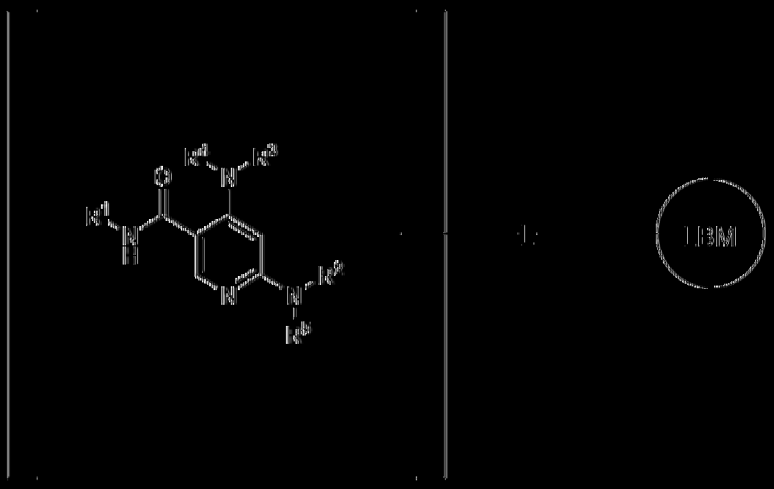
m為0、1或2；

如WO 2013/106641及US 2015/0018344中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

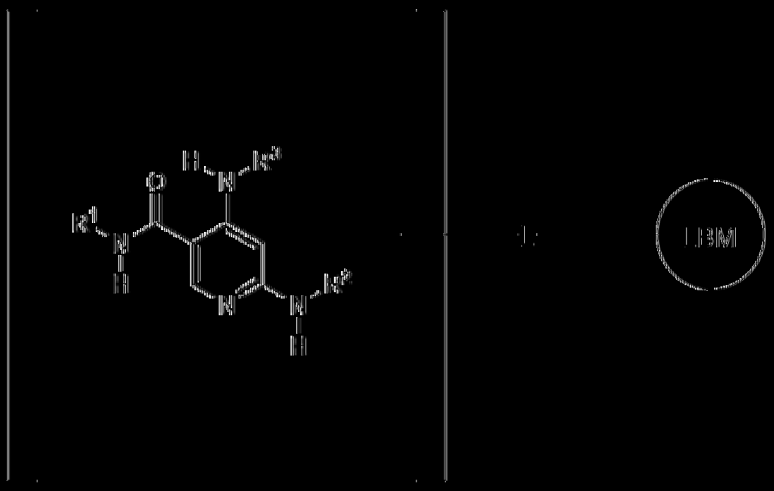
[0183] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 或  ；由此形成式I-vv-1或I-vv-2之化合物：



I-vv-1



I-vv-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R^1為：

(a) 經0至4個R^{1a}取代之C_{2-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CN、-CF_3、-OCH_3及環內基；

(b) 經-O(C_{1-3}烷基)及0至4個R^{1a}取代之C_{1-3}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CN、-CF_3及環內基；

(c) 經0至7個R^{1a}取代之C_{1-8}烷基，其中R^{1a}獨立地選自F、Cl、-OH、-CHF_2、-CF_3、-CN-OCH_3、環內基及-OP(O)$(OH)_2$；

(d) -$(CH_2)_{2-4}$NHC(O)(C_{1-6}烷基)、-$(CH_2)_2$CH(CH_3)NHC(O)(C_{1-6}烷

基）、-$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}NH(C_{1-6}$烷基）或-$(CH_2)_2CH(CH_3)NHC(O)(CH_2)_{0-1}N(C_{1-4}$烷基$)_2$；

(e) 經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的環己基：-OH、-OCH_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}羥烷基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)NH(C_{1-6}$羥烷基)、-$C(O)NH(C_{3-6}$環烷基)、-$C(O)NH(C_{3-6}$氟環烷基)、-$NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NHC(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$NHS(O)_2CH_3$、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$S(C_{1-3}$烷基)、噻唑基、甲基吡唑基以及經-OH及環丙基取代之C_{1-3}烷基；

(f) -$(CH_2)_2$(苯基)，其中該苯基經-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(C_{1-3}$烷基)或-$S(O)_2NH_2$取代；或

(g) 經-$C(O)(C_{1-3}$烷基)取代之哌啶基；

R^2為苯基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基或三唑基，其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、-$CH_2C(O)OCH_3$、-$O(C_{1-3}$烷基)、-NH_2、-$NH(C_{1-3}$烷基)、-NH(環丙基)、-$C(O)NH_2$、-$NHC(O)(C_{1-3}$烷基)、-NH(四氫哌喃基)、羥基吡咯啶基、=O、-O(哌啶基)及吡啶基；及

R^3為：

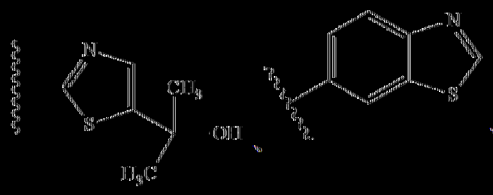
(a) 經0至4個獨立地選自以下之取代基取代的C_{1-6}烷基：F、-OH、-CH_3、-CF_3及C_{3-6}環烷基；

(b) 經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的C_{3-6}環烷基：F、-OH、C_{1-3}羥烷基、-CH_3、-CF_2H、-NH_2及-$C(O)OCH_2CH_3$；

(c) 氧雜環丁烷基、四氫哌喃基或氟四氫哌喃基；

(d) 經0至2個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：-OH、-CN、-

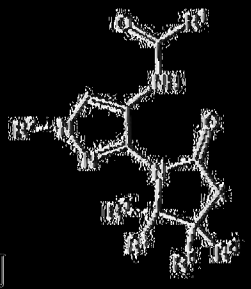
O(C1-3烷基)、C1-3羥烷基、-C(O)NH2、-S(O)2NH2、-NHS(O)2(C1-3烷基)、吡唑基、咪唑基及甲基四唑基；或



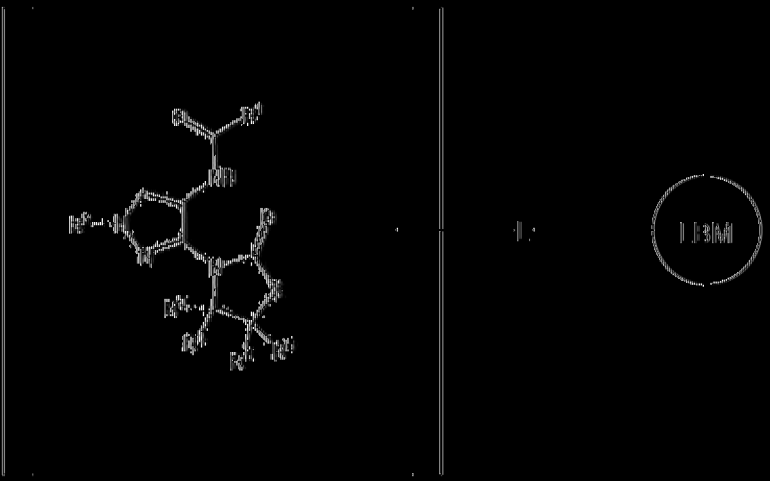
(c)  ；

如WO 2014/074675及US 2015/0284382中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0184] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑；由此形成式I-xx-1之化合物：



I-xx-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R1為視情況經取代之芳族雜環基團或視情況經取代之C6-14芳基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3及R^4獨立地為氫原子或取代基，或R^3及R^4以組合方式視情況形成視情況經取代之環；

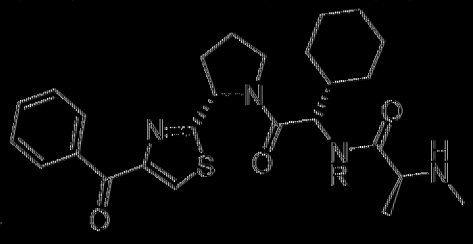
R^5及R^6獨立地為氫原子或取代基，或R^5及R^6以組合方式視情況形成視情況經取代之環；

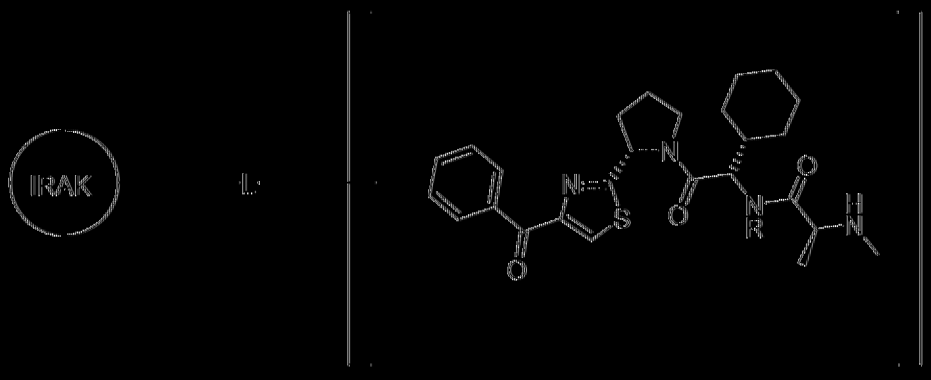
X為CR^7R^8、NR^9、O或S；

R^7及R^8獨立地為氫原子或取代基，或R^7及R^8以組合方式視情況形成視情況經取代之環；及

R^9為氫原子或取代基；

如WO 2015/068856及US 2015/0133451中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0185] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中LBM為E3泛素接合酶(IAP)結合部分  ；由此形成式I-yy-1之化合物：

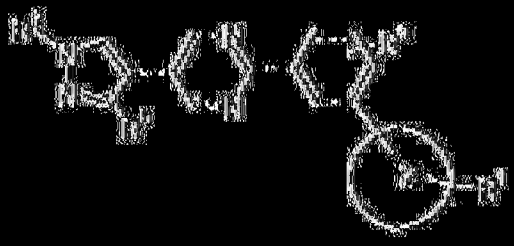


I-yy-1

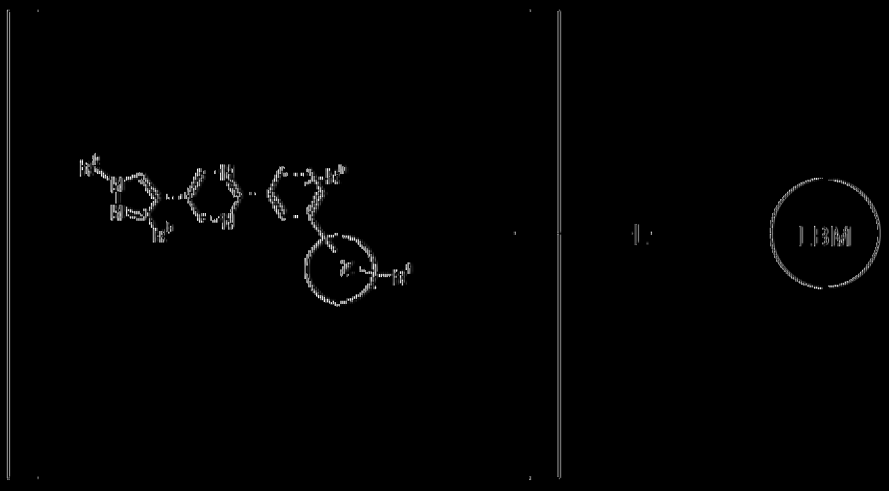
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R係如以下中所定義及描述：Ohoka, N.等人

(2017). *In Vivo* Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). *Journal of Biological Chemistry*, *292*(11), 4556-4570，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0186] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ZZ-1之化合物：



I-ZZ-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R^1表示不存在，A或Q-Het，



其中

X表示O、S或N，

Y表示C或N，

T表示C或N，或

Z表示吡啶基或嗒咿基，

R^a為不存在、OR^3、CF_3、Hal或NO_2，

R^b為不存在、A或COHet，

R^2表示H、Het、Q-Het、Cyc、A或OA，

各Het獨立地為飽和、不飽和或芳族4員至9員單環或稠合、螺合或橋連雙環，其含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子及基團CO、SO或SO_2，且其中1或2個H原子可經A、OA、COA、CN、Hal、NO_2、OR^3、SOA及/或SO_2A置換，

Cyc表示4至8員飽和碳環，其視情況含有基團SO、SO_2或CO且視情況經選自以下之基團取代一次或兩次：$CO(NR^3)_2$、COHet、OR^3、Het^1、A、CH_2Het^1、NH_2、NHCOA、OCH_2Cyc^1、SO_2A及-SA(=NH)(=O)，

各Q獨立地為具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基，其中1至5個H原子可經獨立地選自OR^3、Hal及$N(R^3)_2$之基團置換，且其中1或2個CH_2基團可經獨立地選自CO、SO、SO_2及NR^3之基團置換，或Q表示4員至8員二價雜環，其為飽和、不飽和或芳族的且含有1至3個獨立地選自N、O及S之雜原子，

各A獨立地為具有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中1至7個H原子可經獨立地選自-OR^3、Hal、$NHSO_2$A、SO_2A、SOA及$N(R^3)_2$之基團置換，且其中1、2或3個不相鄰CH_2-基團可經獨立地選自-CO-、NR^3及-O-之基團置換，

各Hal獨立地為F、Cl、Br或I，

各R^3獨立地為H或C_1-C_6烷基，其中1個H原子可經選自OH、O-C_1-C_6

烷基及Hal之其間置換，

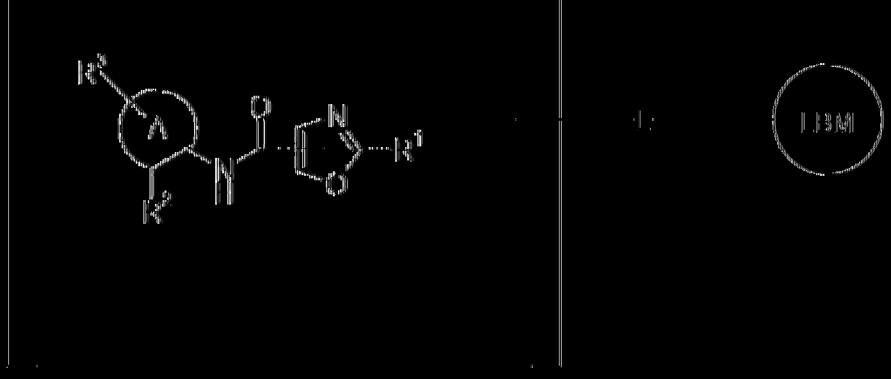
各Hc1獨立地為含有1至3個N原子及/或O原子的五員或六員飽和單環雜環，其視情況經A單取代，

Cyc1表示具有3至7個原子之環烷基；如WO 2014/008992及US 2015/0141396中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0187] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-aaa-1之化合物



I-aaa-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為單環雜芳基；

R^1為視情況經一個至三個R^{10}取代之單環或雙環雜芳基；

R^2為-C(O)NH_2、-C(O)NH-R^0、-C(O)NH-R^{00}-OH、-C(O)NH-R^{00}-OR^0、-C(O)$N(R^0)_2$、-C(O)NH-環烷基、-C(O)NH-雜環烷基、-C(O)NH-(視情況經R^0取代之吡唑基)、-C(O)-R^0、-C(O)-環烷基、-$S(O)_2NH_2$、-

$S(O)_2NH-R^0$、$-S(O)_2NH-$環烷基、$-R^{00}-OH$、$-R^{00}-OR^0$、$-R^{00}-$(味啉-4-基)苯基、噁二唑基或視情況經R^0取代之四唑基，其中R^2中之噁二唑基為R^0、$R^{00}-OH$或可經R^0-OR^0取代；

R^3為H、R^0、鹵素、低碳數烷基或鹵烷基、環烷基、雜環烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、$-C(O)N(R^0)_2$、$-R^{00}-$環烷基、$-R^{00}-$雜環烷基、$-R^{00}-$苯基、$-R^{00}-OH$或$-R^{00}-OR^0$，其中R^3中之環烷基、雜環烷基、苯基及吡啶基、R^0、鹵素、$-C(O)OR^0$、$-C(O)-R^0$、-OH、$-OR^0$、$-S(O)_2-R^0$、-O-低碳數烷基或鹵烷基、$-OR^{00}-$(味啉-4-基)、$-R^{00}-OH$、$-R^{00}-OR^0$、味啉-4-基或$-R^{00}-$(味啉-4-基)可經取代；

R^{10}可彼此相同或不同，R^0、鹵素、低碳數烷基或鹵烷基、環烷基、$-OR^0$、視情況經取代之胺基、-O-低碳數烷基或鹵烷基、$-R^{00}-OH$、$-R^{00}-OR^0$或$-R^{00}-$視情況經胺基取代，

R^0彼此相同或不同，為低碳烷基；

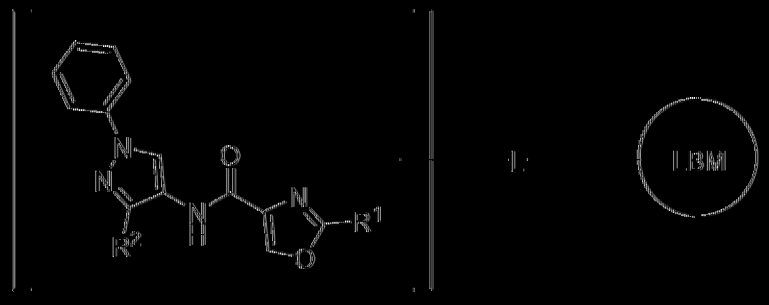
R^{00}彼此相同或不同，其為低碳數伸烷基；

如WO 2011/043371中所定義及描述，其全部內容以引用之方式併入本文中。

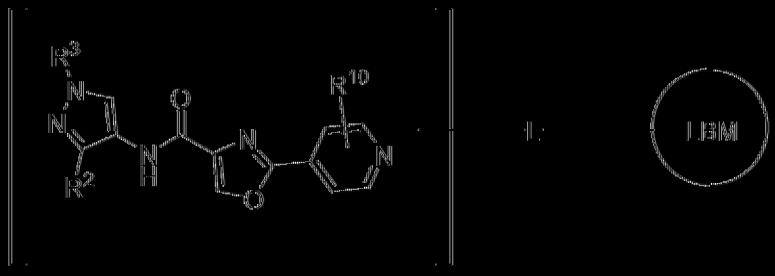
【0188】在一些實施例中，上式**I-aaa-1**之化合物係以式**I-aaa-2**、**I-aaa-3**或**I-aaa-4**之化合物之形式提供：



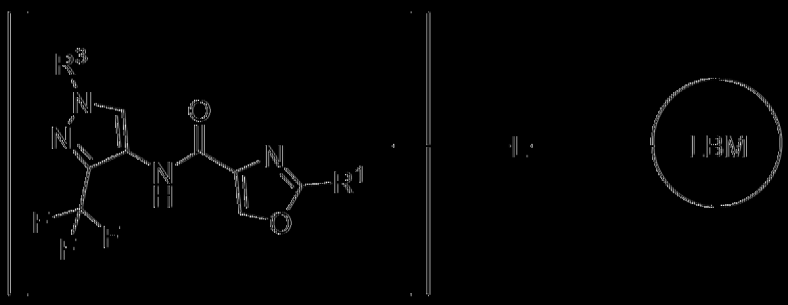
I-aaa-2



I-aaa-3



I-aaa-4

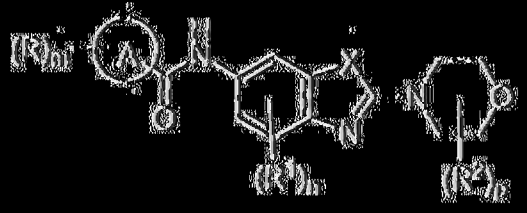


I-aaa-5

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

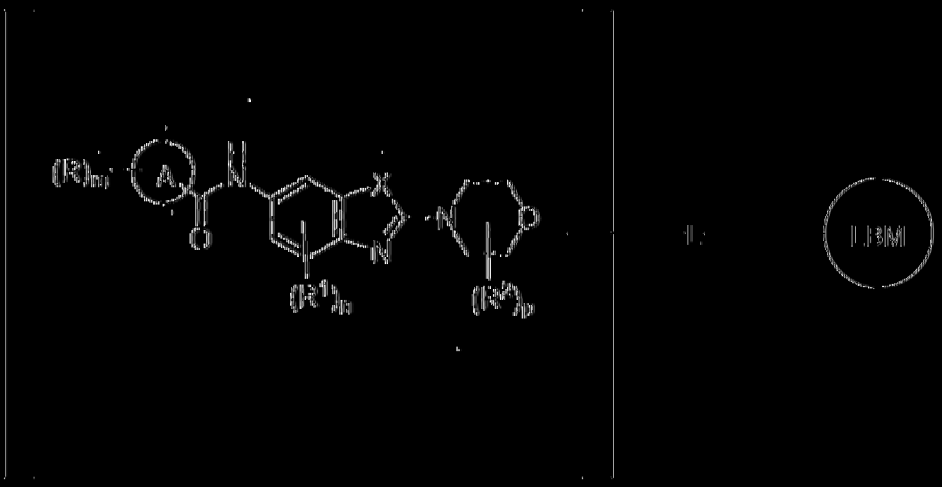
LBM、L、R^1、R^2、R^3及R^{10}中之每一者係如上文所定義。

[0189] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ； 由此形成式I-bbb-1之化合

物：



式I-bbb-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X係選自O、S及NH；

A係選自芳基或雜芳基；

R在每次出現時獨立地選自氫、氰基、鹵基、羥基、-NO_2、-NR^3R^4、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基或視情況經取代之雜芳基；其中視情況選用之取代基在每次出現時獨立地選自鹵基、烷基、鹵烷基、氰基、-NR^5R^6或-$COOR^7$；

R^1在每次出現時獨立地選自氫、鹵素、烷基、芳基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基、Y-芳基烷基或Y-環烷基；其中環烷基、芳基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基及芳基烷基可視情況經羥基、烷基、鹵烷基、氰基或鹵基取代；

Y係選自直接鍵、O、-C(O)-或NR^7；

R^2在每次出現時獨立地選自氫、羧基、氰基、羥基、羥烷基、烷基、芳基、雜芳基、-SO^2R^5或側氧基；

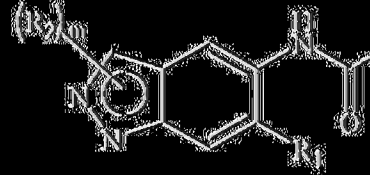
R^3及R^4獨立地選自氫、羥烷基、胺基烷基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基；其中視情況選用之取代基在每次出現時獨立地選自鹵基、鹵烷基或-COOR′；

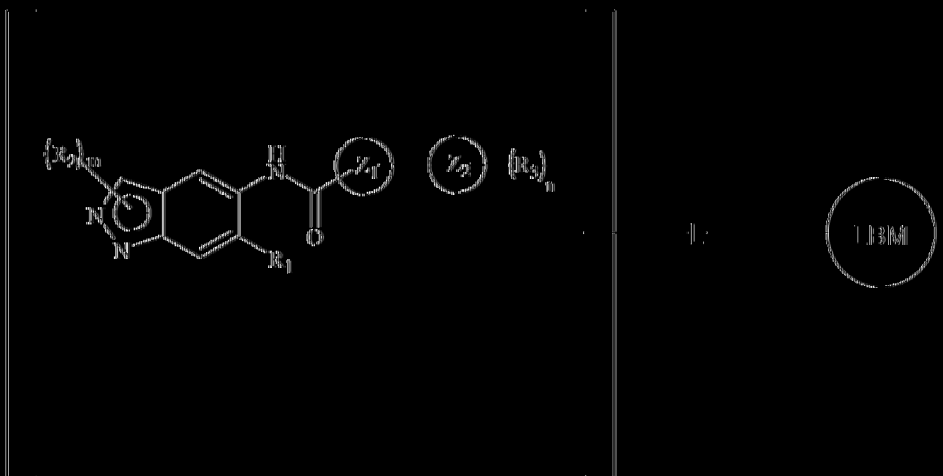
R^5及R^6獨立地選自氫、烷基、-COR′或-COOR′；

R′在每次出現時獨立地選自氫或烷基；及

m、n及p係選自1、2或3；

如WO 2013/042137中所定義及描述，其全部內容以引用之方式併入本文中。

[0190] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-ccc-1之化合物



I-ccc-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環Z_1為視情況經取代之雜芳基；

環Z_2為視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之雜芳基或直接

鍵；

R_1為烷基、氰基、-NR_aR_b或選自以下之視情況經取代之基團：環烷基、芳基或雜環；其中取代基在每次出現時獨立地為烷基、烷氧基、鹵素、羥基、羥烷基、胺基、胺基烷基、硝基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OCO-CH_2-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)$_2$或-CH_2-OP(O)(O-烷基)$_2$；

R_2在每次出現時獨立地為選自烷基或環烷基之視情況經取代之基團；其中取代基在每次出現時獨立地為鹵素、烷氧基、羥基、羥烷基、鹵烷基或鹵烷氧基；

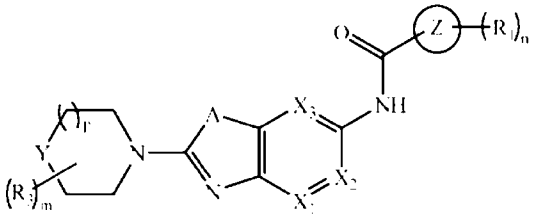
R_3在每次出現時獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羥基或羥烷基；

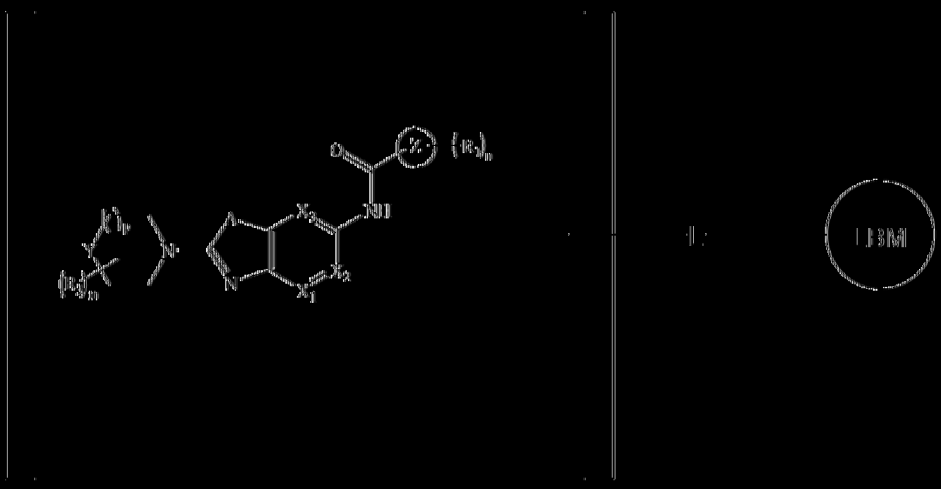
R_a為氫或烷基；

R_b為氫、烷基、醯基、羥烷基、-SO_2-烷基或視情況經取代之環烷基；

m及n獨立地為1或2；

如WO 2015/104662及US 2016/0326151中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0191】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式**I-ddd-1**之化合物：



I-dddd-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X_1及X_3獨立地為CH或N；X_2為CR_2或N；其限制條件為X_1、X_2或X_3中之一者及不超過一者為N；

A為O或S；

Y為CH_2或O；

環C為芳基或雜環基；

R_1在每次出現時獨立地為鹵基或視情況經取代之雜環基；其中取代基為烷基、烷氧基、胺基烷基、鹵基、羥基、羥烷基或NR_aR_b；

R_2為氫、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或NR_aR_b；其中取代基為烷基、胺基、鹵基或羥基；

R_3在每次出現時為烷基或羥基；

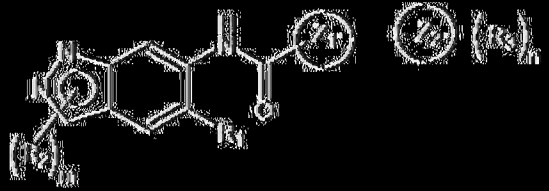
R_a及R_b獨立地為氫、烷基、醯基或雜環基；

m及n獨立地為0、1或2；

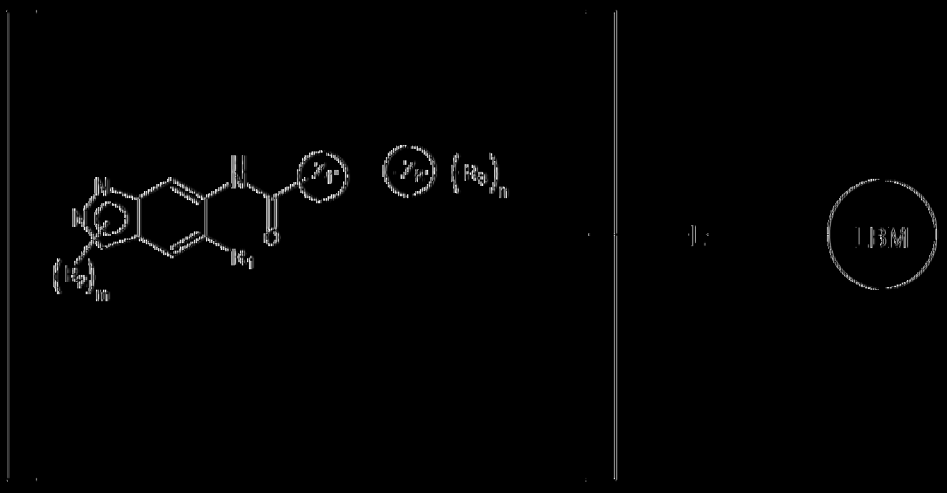
p為0或1；

如WO 2015/104688及US 2016/0340366中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0192] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ccc-1之化合物



I-ccc-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

Z_1為視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或不存在；

Z_2為視情況經取代之環烷基、芳基或雜環基；

R_1為氫、視情況經取代之烷基、胺基、鹵素、氰基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

R_2在每次出現時為氫、鹵素、胺基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

R_3在每次出現時為羥基、鹵素、視情況經取代之烷基、視情況經取

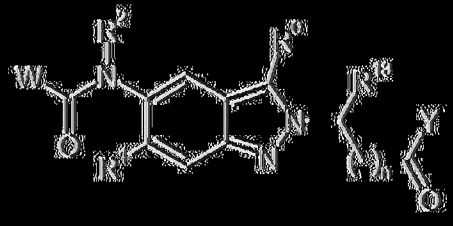
代之烷氧基、視情況經取代之環烷基或-NR_aR_b；

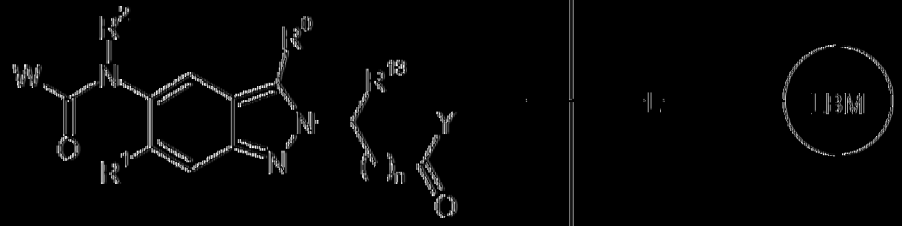
R_a及R_b在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之醯基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基烷基或視情況經取代之雜環基烷基；

m在每次出現時為0、1或2；及

n在每次出現時為0、1或2；

如WO 2015/193846及US 2017/0152263中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0193] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-diff-1之化合物



I-diff-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中R^0表示氫或C_1-C_4烷基，其中C_1-C_4烷基可視情況經來自由羥基及鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；

R^1表示氫、鹵素、氰基、C(=O)OH、C(=O)OR^a、$C(=O)NH_2$、C(=O)N(H)R^a、C(=O)$N(R^a)R^b$、C(=O)R^d、羥基或C_1-C_6烷基，其中該

C_1-C_6烷基視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基；鹵素；氰基；C(=O)OH；C(=O)OR^a；S(=O)$_2$-C_1-C_6烷基；NH_2；NHR^a；$N(R^a)R^b$；C_1-C_6烷氧基，其視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；C_3-C_8環烷氧基，其視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；雜環烷基，其視情況經來自由R^c組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或表示C_1-C_6烷氧基，其中該C_1-C_6烷氧基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基；鹵素；氰基；C(=O)OH；C(=O)OR^a；S(=O)$_2$—C_1-C_6烷基；NH_2；NHR^a；$N(R^a)R^b$；C_3-C_8環烷基，其視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；C_1-C_6烷氧基，其視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；C_3-C_8環烷氧基，其視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；雜環烷基，其視情況經來自由R^c組成之群的相同或不同基團單或多取代；芳基，其視情況經來自由R^c組成之群的相同或不同基團單或多取代；或5員或6員雜芳基，其視情況經來自由R^c組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或表示C_3-C_8環烷氧基或雜環烷氧基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或表示芳氧基或5員或6員雜芳氧基，其中芳氧基及5員或6員雜芳氧基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、C(=O)OR^a、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基，

或表示C_3-C_8環烷基或雜環烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或表示C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，

或表示芳基、5員至10員雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基或5員或6員雜芳基-C_1-C_4烷基，其中芳基及雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代；鹵素、羥基、氰基、C(=O)OH、C(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基及C_1-C_6烷氧基；

R^a表示C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：鹵素、羥基、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、雜環烷基、-C(=O)O-C_1-C_6烷基及$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基；

R^b表示C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基；

或R^a及R^b連同氮原子形成5員或6員雜環，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代；

R^c表示羥基、鹵素、氰基、C_1-C_3烷基或C_1-C_3烷氧基；

R^d表示氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基；

R^2表示氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基；

R^{13}表示氫或C_1-C_6烷基；

W表示5員雜芳基，其含有一至三個選自由N、O及S組成之群的雜原子，且可視情況經R^3單取代並視情況經相同或不同基團R^4單或多取代，或

W表示吡啶基、吡咔基、嗒咔基、1,2,4-三咔基或1,3,5-三咔基，其可視情況經R^3單取代且視情況經相同或不同基團R^4單或多取代；

R^3表示氫、鹵素、氰基、C(=O)R^a、NH_2、NHR^a、$N(R^a)R^b$、N(H)C(=O)R^a或C_1-C_6烷基，

其中C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單

或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)R^a$、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、NH_2、NHR^a、$N(R^a)R^b$、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_8環烷氧基，

其中C_1-C_6烷氧基及C_3-C_8環烷氧基可視情況經相同或不同鹵素基團單或多取代；

或C_1-C_6烷基視情況經來自由C_3-C_6環烷基及雜環烷基組成之群的相同或基團單或多取代，

其中C_3-C_6環烷基及雜環烷基可視情況經來自由鹵素、氰基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3烷氧基組成之群的相同或不同基團單、二或三取代，

或C_1-C_6烷基視情況經來自由芳基及5員或6員雜芳基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

其中芳基及5員或6員雜芳基可視情況經來自由鹵素、氰基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3烷氧基組成之群的相同或不同基團單、二或三取代，

或R^3表示C_1-C_6烷氧基，

其中C_1-C_6烷氧基可視情況經來自以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_3-C_8環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷氧基，

或表示C_3-C_6環烷基、雜環烷基或C_5-C_{11}螺環烷基，其中環烷基、雜環烷基及螺環烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代；羥基、鹵素、氰基、$C(=O)R^a$、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基及C_1-C_4烷氧基；

或表示芳基或5員至10員雜芳基，

其中芳基及雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基

團單或多取代：鹵素、羥基、氰基、C(=O)OR^a、S(=O)$_2$-C$_1$-C$_6$烷基、NO$_2$、NH$_2$、NHR^a、N(R^a)R^b、N(H)C(=O)R^a、C$_3$-C$_8$環烷基、C$_1$-C$_3$烷氧基及C$_1$-C$_3$烷基，其中

C$_1$-C$_3$烷基可視情況經相同或不同鹵素基團單或多取代；

R^{4}表示鹵素；羥基；氰基或C$_1$-C$_6$烷基，其中C$_1$-C$_6$烷基可視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；C$_1$-C$_6$烷氧基，其中C$_1$-C$_6$烷氧基可視情況經來自由鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；C$_2$-C$_6$烯基；C$_2$-C$_6$炔基；C$_3$-C$_{10}$環烷基；3員至10員雜環烷基；及芳基，其中芳基可視情況經相同或不同基團R單或多取代；

或R^{4}表示芳基或雜芳基，其可視情況經相同或不同基團R單或多取代；

或R^{4}表示C(=O)R^a、C(=O)NH$_2$、C(=O)N(H)R^a、C(=O)N(R^a)R^b、C(=O)OR^a、NH$_2$、NHR^a、N(R^a)R^b、N(H)C(=O)R^a、N(R^a)C(=O)R^a、N(H)C(=O)NH$_2$、N(H)C(=O)NHR^a、N(H)C(=O)N(R^a)R^b、N(R^a)C(=O)NH$_2$、N(R^a)C(=O)NHR^a、N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b、N(H)C(=O)OR^a、N(R^a)C(=O)OR^a、NO$_2$、N(H)S(=O)R^a、N(R^a)S(=O)R^a、N(H)S(=O)$_2$R^a、N(R^a)S(=O)$_2$R^a、N=S(=O)(R^a)R^b、OC(=O)R^a、OC(=O)NH$_2$、OC(=O)NHR^a、OC(=O)N(R^a)R^b、SH、SR^a、S(=O)R^a、S(=O)$_2$R^a、S(=O)$_2$NH$_2$、S(=O)$_2$NHR^a、S(=O)$_2$N(R^a)R^{b}或S(=O)(=N-R^a)R^b；

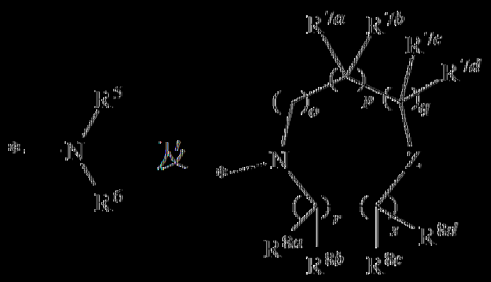
R表示鹵素、氰基、C$_1$-C$_6$烷基、C$_2$-C$_6$烯基、C$_2$-C$_6$炔基、C$_3$-C$_{10}$環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基、雜芳基、C(=O)R^a、C(=O)NH$_2$、C(=O)N(H)R^a、C(=O)N(R^a)R^b、C(=O)OR^a、NH$_2$、NHR^a、N(R^a)R^b、

$N(H)C(=O)R^a$、$N(R^a)C(=O)R^a$、$N(H)C(=O)NH_2$、$N(H)C(=O)NHR^a$、$N(H)C(=O)N(R^a)R^b$、$N(R^a)C(=O)NH_2$、$N(R^a)C(=O)NHR^a$、$N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$、$N(H)C(=O)OR^a$、$N(R^a)C(=O)OR^a$、NO_2、$N(H)S(=O)R^a$、$N(R^a)S(=O)R^a$、$N(H)S(=O)_2R^a$、$N(R^a)S(=O)_2R^a$、$N=S(=O)(R^a)R^b$、OH、C_1-C_6烷氧基、$OC(=O)R^a$、$OC(=O)NH_2$、$OC(=O)NHR^a$、$OC(=O)N(R^a)R^b$、SH、SR^a、$S(=O)R^a$、$S(=O)_2R^a$、$S(=O)_2NH_2$、$S(=O)_2NHR^a$、$S(=O)_2N(R^a)R^b$或$S(=O)(=NR^a)R^b$；

n表示0或1；

Y表示選自以下之基團：

(II)



及

其中*表示該基團與該分子之其餘部分的連接點；

R^5表示氫、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基及C_3-C_8環烷基；

R^6表示氫或C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C_3-C_{10}環烷基、$C(=O)R^a$、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基及C_3-C_8環烷氧基，或表示C_3-C_{10}環烷基，其中

C_3-C_{10}環烷基可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成

之群的相同或不同基團單或多取代，其中

C_1-C_6烷基可視情況經羥基取代，或表示雜環烷基，其中

雜環烷基可視情況經來自由鹵素、氰基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3烷氧基組成之群的相同或不同基團單或多取代，或表示芳基或5員或6員雜芳基，其中

芳基及5員或6員雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：鹵素、氰基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、$S(=O)_2NH_2$、$S(=O)_2NHR^a$及$S(=O)_2N(R^a)R^b$；

R^{7a}表示氫、鹵素、$N(R^a)R^b$、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基，其中C_1-C_6烷基可視情況經來自以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

R^{7b}表示氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

或R^{7a}及R^{7b}連同碳原子形成C_3-C_6環烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或R^{7a}及R^{7b}一起表示側氧基；

R^{7c}表示氫、鹵素、$N(R^a)R^b$、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)OH$、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

R^{7d}表示氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

或R^{7c}及R^{7d}連同碳原子形成C_3-C_6環烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或R^{7c}及R^{7d}一起表示側氧基；

R^{8a}表示氫、鹵素、$N(R^a)R^b$、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

R^{8b}表示氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

或R^{8a}及R^{8b}連同碳原子形成C_3-C_6環烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

R^{8c}表示氫、鹵素、$N(R^a)R^b$、C_1-C_6烷基或C_3-C_{10}環烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

R^{8d}表示氫、鹵素或C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多

取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、C(=O)OR^a、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷基及雜環烷基；

或R^{8c}及R^{8d}連同碳原子形成C_3-C_6環烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基及C_1-C_6烷基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

或R^{8c}及R^{8d}一起表示側氧基；

o表示0、1或2，

p表示0、1或2，

q表示0、1或2，

r表示0、1或2，

s表示0、1或2，

其中o、p、q、r及s不同時表示0；

Z表示選自C(=O)、CR^9R^{10}、NR^{11}、O、S、S(=O)及$S(=O)_2$之基團；

R^9表示氫或C_1-C_6烷基，

R^{10}表示氫、鹵素、氰基、C(=O)R^a、C(=O)OH、C(=O)OR^a、$C(=O)NH_2$、C(=O)N(H)R^a、C(=O)$N(R^a)R^b$、N(H)C(=O)R^a、$N(R^b)C(=O)R^a$、$S(=O)_2R^a$、羥基、$N(R^a)R^b$及C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)R^a、C(=O)OH、C(=O)OR^a、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_1-C_4烷氧基及C_3-C_8環烷氧基，或表示C_1-C_6烷氧基，其中

C_1-C_6烷氧基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、C(=O)OR^a、$S(=O)_2$-C_1-C_6-烷

基、$N(R^a)R^b$、C_3-C_8環烷基、C_1-C_4烷氧基、C_3-C_8環烷氧基、雜環烷基、芳基及5或6員雜芳基，其中

芳基及5員或6員雜芳基可視情況經來自由鹵素、氰基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3烷氧基組成之群的相同或不同基團單取代或多取代，或表示芳氧基或5員或6員雜芳氧基，其中芳氧基及5員或6員雜芳氧基可視情況來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、C_1-C_3烷基及C_1-C_3烷氧基，

或表示C_3-C_8環烷基、C_3-C_8環烷基-C_1-C_4烷基、雜環烷基或雜環烷基-C_1-C_4烷基，其可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)R^a$、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基，其中

C_1-C_6烷氧基可視情況經相同或不同鹵素基團或側氧基單或多取代；

或表示C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，

或表示芳基、5員至10員雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基或5員或6員雜芳基-C_1-C_4烷基，其中

芳基及雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：鹵素、羥基、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、NHR^a、$N(R^a)R^b$、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基及C_1-C_3烷氧基；

或R^9及R^{10}連同碳原子形成C_3-C_8環烷基或4員至6員雜環，其中

C_3-C_8環烷基或4員至6員雜環可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、$C(=O)R^a$及側氧基；

R^{11}表示氫、$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^a$、$C(=O)NH_2$、$C(=O)N(H)R^a$、

$C(=O)N(R^a)R^b$、$S(=O)_2R^a$、$S(=O)_2N(R^a)R^b$或C_1-C_6烷基，其中

C_1-C_6烷基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：羥基、鹵素、氰基、$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^a$、$C(=O)NH_2$、$C(=O)N(H)R^a$、$C(=O)N(R^a)R^b$、$S(=O)_2$-C_1-C_6烷基、$N(R^a)R^b$、C_3-C_8環烷基、C_1-C_4烷氧基及C_3-C_8環烷氧基，其中

C_3-C_8環烷基、C_1-C_4烷氧基及C_3-C_8環烷氧基可視情況經來自由羥基及鹵素組成之群的相同或不同基團單或多取代；

或表示C_3-C_8環烷基、雜環烷基或雜環烷基-C_1-C_4烷基，其可視情況經來自由羥基、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基組成之群的相同或不同基團單或多取代，其中烷基及烷氧基可視情況經來自由鹵素及側氧基組成之群的相同或不同基團單或多取代，

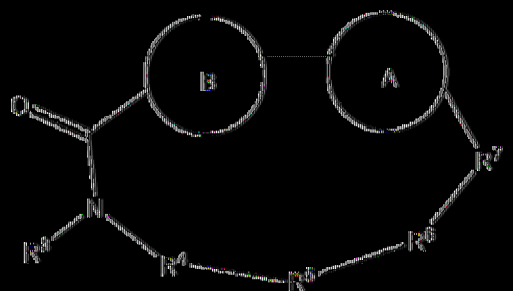
或表示C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，

或表示芳基、5員至10員雜芳基、芳基-C_1-C_4烷基或5員或6員雜芳基-C_1-C_4烷基，其中

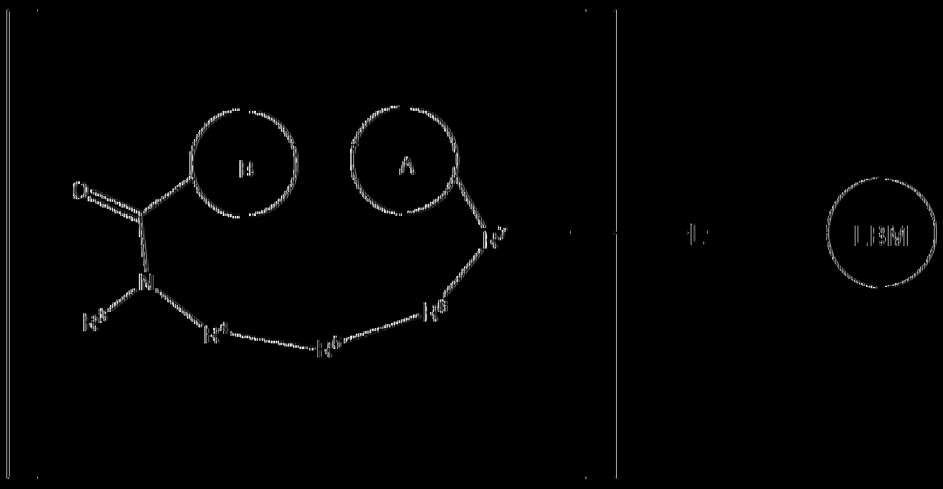
芳基及雜芳基可視情況經來自由以下組成之群的相同或不同基團單或多取代：鹵素、羥基、氰基、C(=O)OH、$C(=O)OR^a$、C_1-C_3烷基、C_3-C_8環烷基及C_1-C_3烷氧基；

如WO 2015/091426及US 2016/0311833中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0194】在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ggg-1之化合物：



I-ggg-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為含有1至3個選自O、S及N之雜原子的伸苯基或5員至6員伸雜芳基，其中環A視情況經進一步視情況經取代之低碳數烷基取代，

環B為伸苯基、含有1至3個選自O、S及N之雜原子的5員至6員雜芳基或含有1至3個選自O、S及N之雜原子的5員至6員伸雜芳基，其中環B視情況經進一步視情況經取代之低碳數烷基取代，

R^3係選自氫、視情況經烷氧基、胺基、N-(烷基)胺基、N,N-(二烷基)胺基或苯基取代之低碳數烷基、雜環烷基及雜芳基，

其中苯基、雜環烷基及雜芳基視情況經一或兩個獨立地選自低碳數烷基之基團取代，且其中烷氧基視情況經三(烷基)矽烷基取代，

R^4係選自伸雜芳基及伸芳基，其中每一者視情況經取代，或R^4及R^3

與其所鍵結之氮一起形成視情況經取代之3員至7員雜環烷基環，或R^4為具有1至3個碳原子之伸烷基鏈，其視情況經一個或兩個獨立地選自低碳數烷基及環烷基之基團取代，該等基團中之每一者視情況經羥基或烷氧基取代，或R^4為不存在，

R^5係選自$C(O)NR^{51}$、NR^{52}及O，其限制條件為若R^4為不存在，則R^5為不存在，

R^6為具有一個或兩個雙鍵之伸烷基或伸烯基鏈，

其中伸烷基或伸烯基鏈具有2至10個碳原子，

其中伸烷基或伸烯基鏈視情況經一或兩個獨立地選自低碳數烷基及環烷基之基團取代，該等基團中之每一者視情況經羥基或烷氧基取代，及

另外其中伸烷基鏈中之一個或兩個碳原子視情況經O、S、SO、SO_2或NR^{61}置換，及

其中伸烷基鏈中之兩個碳原子視情況藉由兩個或三個碳原子伸烷基鏈連接以形成5員至7員環。

R^7係選自NR^{71}及O，或R^7為不存在，

R^{51}係選自氫及低碳數烷基，

R^{52}係選自氫、低碳數烷基及$-C(O)OR^{81}$，

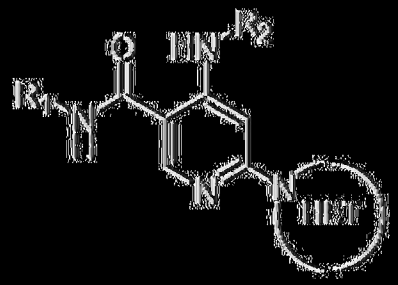
R^{61}係選自氫、低碳數烷基及$-C(O)OR^{81}$，

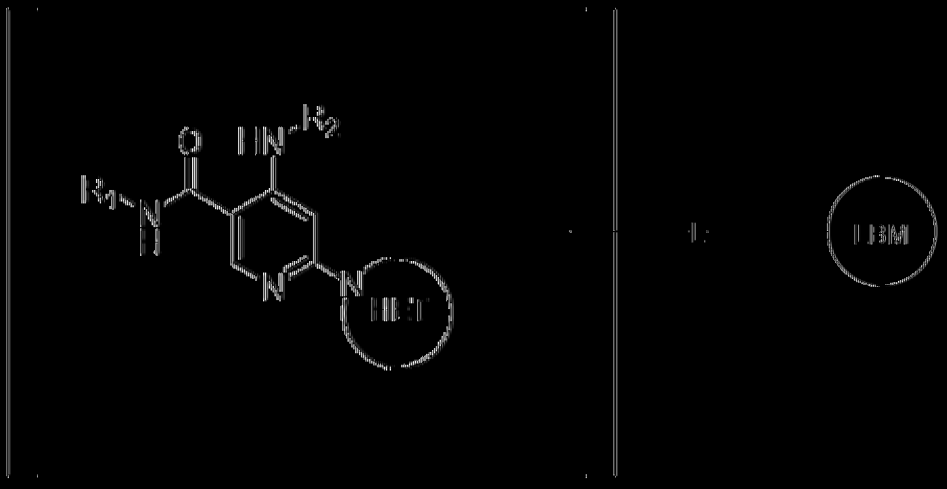
R^{71}係選自氫、低碳數烷基及$-C(O)OR^{81}$，及

R^{81}為低碳數烷基；

如WO 2014/143672及US 2016/0002265中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0195】 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-bbbb-1之化合物：



I-bbbb-1



I-bbbb-1'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中HET為選自以下之雜芳基：吡唑基、吲哚基、吡咯并[1,2-b]嗒嗪、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及噻吩基，其中該雜芳基經R^a及R^b取代；

R_a為H、F、Cl、Br、-CN、-OH、C_{1-4}烷基、C_{1-4}氟烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_{1-4}$烷基)、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-NH(C_{1-4}$羥烷基)、$-NH(C_{1-4}$氟烷基)、$-NH(C_{1-6}$羥基氟烷基)、$-C(O)NH_2$、$-CH_2NHC(O)(C_{1-6}$烷基）、$-CH_2NHC(O)(C_{1-6}$羥烷基）、$-CH_2NHC(O)NH(C_{1-6}$烷基）、-

$CH_2NHC(O)NHCH_2$(苯基)、$-CH_2NHC(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$-CH_2NHC(O)O(C_{1-4}$烷基)、$-CH_2NHC(O)(C_{3-6}$環烷基)、$-CH_2NHC(O)$(四氫呋喃基)、$-CH_2NHC(O)CH_2(C_{3-6}$環烷基)、$-CH_2NHC(O)CH_2$(四氫哌喃基)、$-CH_2NHC(O)CH_2$(苯基)、$-NHC(O)(C_{1-4}$烷基)、吡咯啶基、羥基吡咯啶基或嗒咿基；

R_b為H或$-NH_2$；

R_1為：

(i) C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{1-6}羥烷基、C_{1-8}羥基-氟烷基、$-(C_{1-6}$伸烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$伸烷基)$O(C_{1-4}$氟烷基)、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$O(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$O(C_{1-4}$氘烷基)、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$O(C_{1-4}$氟烷基)、$-(C_{1-4}$氟伸烷基)$C(C_{3-6}$環烷基$)_2$(OH)、$-(C_{1-4}$伸烷基)$NHC(O)(C_{1-4}$伸烷基)$OC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-(C_{1-6}$伸烷基)$NHS(O)_2(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$伸烷基)$P(O)(C_{1-4}$烷氧基$)_2$、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$NH(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$伸烷基)$C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$C(O)NH(C_{1-4}$烷基)、$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$C(O)NH(C_{1-4}$羥烷基)或$-(C_{1-6}$氟伸烷基)$OP(O)(OH)_2$；

(ii) $-(C_{1-3}$伸烷基)R_x、$-(C_{1-3}$氟伸烷基)R_x、$-(C_{1-3}$伸烷基)$C(O)R_x$、$-(C_{1-3}$伸烷基)$C(O)NHR_x$、$-(C_{1-3}$氟伸烷基)$C(O)R_x$或$-CH_2CF=$(四氫哌喃基)，其中R_x為選自以下之環狀基團：C_{3-6}環烷基、四唑基、1,1-二氧離子基四氫噻吩基、1,1-二氧離子基硫代味啉基、噁二唑基、哌啶基、哌咿基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡啶基、咪唑基、味啉基、苯基及三咿基，其中各環狀基團經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、$-CH_3$、$-C(CH_2)_2OH$、$-OCH_3$、$-C(O)CH_2CN$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2NH_2$、$-NHC(O)CH_3$、$-N(S(O)_2CH_3)_2$、$-CH_2CH_2$(乙醯

胺基苯基)、-CH_2CH_2(甲氧基苯基)、-CH_2CH_2(胺磺醯基苯基)、氧雜環丁烷基、苯甲基及味啉基；

(iii) C_{3-6}環烷基或C_{4-6}環烯基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、-S(C_{1-3}烷基)、-NO_2、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、C_{1-4}羥烷基、-C(C_{1-3}烷基)(OH)(C_{3-6}環烷基)、-$CH_2C(O)NH$(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)(C_{1-4}羥烷基)、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH(C_{1-3} 氘烷基)、-C(O)NH(C_{3-6}環烷基)、-NHC(O)O(C_{1-3}烷基)、-$NHS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、吡啶基、咪唑基、吡唑基、甲基咪唑基、甲基吡唑基及噻唑基；

(iv) 四氫哌喃基、哌啶基、吡唑基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自經0至1個選自以下之取代基取代：-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-3}烷氧基、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-4}烷基)、-$S(O)_2NH$(C_{1-4}烷基)、-NH(C_{1-3}烷基)、-N(C_{1-3}烷基)$_2$、-O(C_{1-3}伸烷基)N(C_{1-3}烷基)$_2$、-CH_2(味啉基)、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、四氫哌喃基、味啉基、哌呾基、哌啶基、甲基哌呾基、甲氧基哌啶基、吡啶基、嘧啶基、甲基磺醯基 氮雜環丁烷基及-C(O)(甲基磺醯基氮雜環丁烷基)；或

(v) 吡咯并[2,3-c]吡啶基、雙環[2.2.1]庚-1-醇、四氫苯并[d]噻唑-2-胺或1,3-二氮螺[4.5]癸烷-2,4-二酮；及

R^2為：

(i) C_{1-7}烷基或C_{2-6}烯基，其各自經零至三個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH及-CN； -(C_{1-4}伸烷基)O(C_{1-4}烷基)、-(C_{1-4}伸烷基)O(C_{1-4}氟烷基)、-(C_{1-6}伸烷基)NH_2、-(C_{1-6}伸烷基)$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-(C_{1-6}氟伸烷基)NH(C_{1-3}烷基)或-(C_{1-6}伸烷基)NHC(O)(C_{1-4}氟烷基)；

(ii) -(C_{1-4}伸烷基)R_y，其中R_y為C_{3-6}環烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、噁唑基、吡啶基、四氫哌喃基或味啉基，其各自經0至2個獨立地選自F、-OH及C_{1-3}烷基之取代基取代；

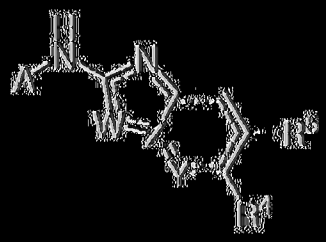
(iii) C_{3-6}環烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、呋喃基、四氫呋喃基、吡咯啶基、哌啶基或四氫哌喃基，其各自經0至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)(C_{1-3}氟烷基)、-C(O)(C_{1-3}氰基烷基)、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-C(O)(二氟苯基)、-NH_2、-NH(C_{1-3}烷基)、-NH(C_{1-3}氟烷基)、-NH(氧雜環丁烷基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)(C_{1-3}氟烷基)、-NHC(O)(C_{3-6}環烷基)、-NHC(O)(氟苯基)、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、咪唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基、氯嘧啶基及甲氧基嘧啶基；

(iv) 金剛烷基、羥基金剛烷基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]三唑基、苯并噻唑基、雙環[1.1.1]戊烷基或羥基-雙環[2.2.1]庚烷基；或

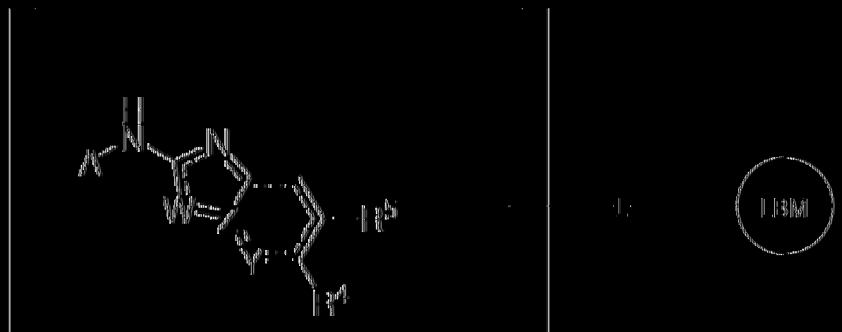
(v) 苯基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基或吲唑基，其各自經0至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}羥烷基、C_{1-4}氟烷基、C_{1-4}氰基烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{3-6}環烷基、-(C_{1-3}伸烷基)O(C_{1-3}烷基)、-(C_{1-3}伸烷基)O(C_{1-3}氟烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)(C_{1-3}烷基)、-NHC(O)S$(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、吡唑基、甲基吡唑基、咪唑基、三唑基、甲基四唑基、乙基四唑基、苯基、嘧啶基、氟嘧啶基及四氫哌喃基；

如WO 2015/103453及US 2015/0191464中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0196] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-iii-1之化合物：



I-iii-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中---為單鍵或雙鍵；

W係選自CH、CH-CH、O、S、NR^6及CO；

Y為N或CR^9；

Z為N或C，且若W為CH且Y為CR^9，則Z為N；

R^1係選自氫、鹵素、OR^6、CN、NR^7R^8、CH_2OR^6、視情況經取代之芳基視情況經取代之雜芳基、情況經取代之非芳族環、視情況經取代之碳環、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6雜烷基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、CO_2R^6、SO_3R^6、SO_2R^6及$SO_2NR^7R^8$；

R^5係選自氫、鹵素、OR^6、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6雜烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵基雜烷基、視情況經取代之C_1-C_6烯基及視情況經取代之C_1-C_6炔基；

或R^4與R^5連接形成視情況經取代之非芳族環；

各R^6獨立地選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之非芳族環，其各自視情況與經取代芳基或經取代雜芳基、氫、視情況經取代之C_1-C_{10}烷基、視情況經取代之C_1-C_{10}鹵烷基及視情況經取代之C_1-C_{10}雜烷基稠合；

各R^7及R^8獨立地選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之非芳族環，其各自視情況與經取代芳基或經取代雜芳基、氫、視情況經取代之C_1-C_{10}烷基、視情況經取代之C_1-C_{10}鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_{10}烯基、視情況經取代之C_1-C_{10}炔基及視情況經取代之C_1-C_{10}雜烷基稠合，或R^7及R^8連接形成視情況經取代之非芳族環；

R^9係選自氫、鹵素、OR^6、CN、NR^7R^8、CH_2OR^6、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之非芳族環、視情況經取代之C_1-C_6烷基、視情況經取代之C_1-C_6鹵烷基、視情況經取代之C_1-C_6雜烷基、視情況經取代之C_1-C_6烯基、視情況經取代之C_1-C_6炔基、CO_2R^6、SO_3R^6及$SO_2NR^7R^8$；

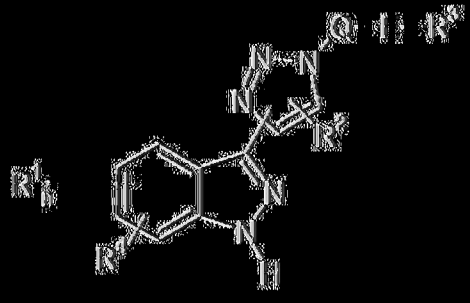
A為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

各視情況經取代之基團係未經取代的或經一或多個獨立地選自以下之基團取代：烷基、雜烷基、烯基、炔基、鹵烷基、雜鹵烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、非芳族環、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷基硫基、芳基硫基、氰基、鹵基、羰基、硫基羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰基、異硫氰基、硝基、矽烷基、三鹵基甲烷磺醯基、=O、=S、胺基及胺基之經保護衍生

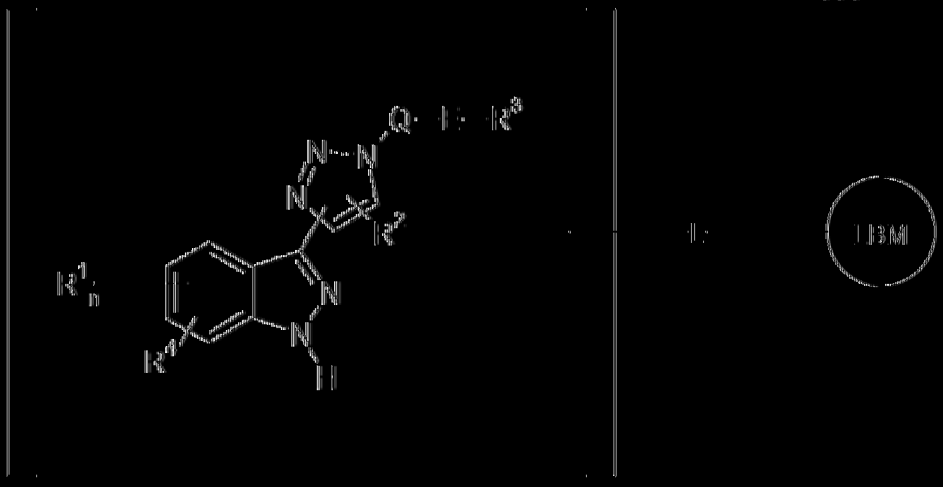
物；

如WO 2012/068546及US 2014/0155379中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0197] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-jjj-1之化合物：



I-jjj-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

Q表示Ar或Hct1；

E表示 $-(CH_2)_mCO-$ 、 $-(CH_2)_mSO_2$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_mNHCO-$ 或單鍵；

R^1表示H、OH、NH-C_1-C_6烷基、OC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、Cyc、Hal、Hct1、O-Hct1、CO-Hct1、NH-Hct1、CO-Ar^1、O-Ar^1、Ar^1、NH-Ar^1、$-(CH_2)_q$Hct1、$-CONH-(CH_2)_q$Hct1、$-CONH-$Hct1、$-(CH_2)_qO-$Hct1、$-(CH_2)_qO-Ar^1$、$-(CH_2)_qAr^1$、$-CONH-$

$(CH_2)_qAr^1$、-CONH-Ar^1、-CONHC_3-C_6環烷基、-$(CH_2)_q$Hal、-$(CH_2)_q$Cyc、CF_3、-$(CH_2)_s$NH-$(CH_2)_q$-Het^1、-$(CH_2)_s$NH-$(CH_2)_q$-Ar^1，其中NH-C_1-C_6烷基、OC_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6環烷基可經1至3個獨立地選自以下之基團取代：OC_1-C_3-烷基、OH、$CONH_2$、NH_2；

R^2表示H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、Hal、CF_3，較佳H；

R^3表示Het^1、Ar^1、NR^aR^b、COOH、-$(CH_2)_q$$Het^1$、-$(CH_2)_q$$Ar^1$、-$(CH_2)_q$$NR^aR^b$、-$(CH_2)_q$COOH或$C_1$-$C_6$烷基，其中1至3個氫原子可獨立地經OH或$CF_3$置換；

R^4表示H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、Hal；

R^a表示H、線性、分支鏈或環狀C_1-C_6烷基；

R^b表示H、Het^b、Ar^b、-CO-Het^b、-CO-Ar^b、C_3-C_8環烷基或具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，其中1至3個氫原子可經Het^b、Ar^b、NH_2、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_8環烷基)、NH(C_3-C_8環烷基)、O(C_1-C_6烷基)、CN、OH、CF_3、Hal置換；

n為0、1、2、3或4；

m為0、1、2、3或4；

q為1、2或3；

s為0、1、2或3；

Hal表示Cl、Br、I、F，較佳Cl或F；

Ar表示具有6至14個碳原子之二價單環或稠合雙環伸芳基，其可進一步經1至4個選自以下之取代基取代：Hal、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_m$OC_1-C_6烷

基、CN、OH、NO_2、CF_3、$-(CH_2)_mCOOH$、$-(CH_2)_mCOOC_1$-C_6烷基；

Het表示具有1至5個獨立地選自N、O、S及/或基團-C=O之雜原子的二價單環或稠合雙環不飽和、飽和或芳族雜環基，其可進一步經1至4個選自以下之取代基取代：Hal、C_1-C_6烷基、$-(CH_2)_mOC_1$-C_6烷基、CN、OH、NO_2、CF_3、$-(CH_2)_mCOOH$、$-(CH_2)_mCOOC_1$-C_6烷基；

Ar^1表示具有6至14個碳原子之單環或雙環芳族碳環，其未經取代或經以下單取代、二取代或三取代：Hal、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、全氟烷基、Hal、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、全氟烷基、直鏈或分支鏈C_1-C_6烷基、環烷基、-OH、$-OC_1$-C_6烷基、$-COC_1$-C_6-烷基、$-NH_2$、-COH、-COOH、$-CONH_2$、基團R^b（諸如$-CH_2O(C_1$-C_6烷基)、$-SO_2NR^aR^b$或$SO_2(C_1$-C_6烷基))；

Het^1表示具有1至4個獨立地選自N、O、S及/或CO基團之雜原子的單環或雙環(稠合、橋連或螺合)飽和、不飽和或芳族雜環，其未經取代或經以下單取代、二取代或三取代：Hal、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、全氟烷基、直鏈或分支鏈C_1-C_6烷基、C_3-C_8環烷基、-OH、$-OC_1$-C_6烷基、$-NH_2$、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、-COH、-COOH、$-CONH_2$、$-COC_1$-C_6烷基、$-NHCO(C_3$-C_6環烷基)、基團R^b ($-SO_2NR^aR^b$或$SO_2(C_1$-C_6烷基))；

Het^b表示具有1至4個獨立地選自N、O、S及/或CO基團之雜原子的單環或雙環(稠合或螺合)飽和、不飽和或芳族雜環，其未經取代或以下單取代、二取代或三取代：Hal、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-NO_2$、-CN、全氟烷基、-OH、$-OC_1$-C_6-烷基、$-NH_2$、-COH、-COOH、$-CONH_2$或直鏈，或經分支鏈C_1-C_6烷基單取代、二取代或三取代，其中1至3個氫原子可經以下置換：NH_2、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)(C_3$-C_8環烷

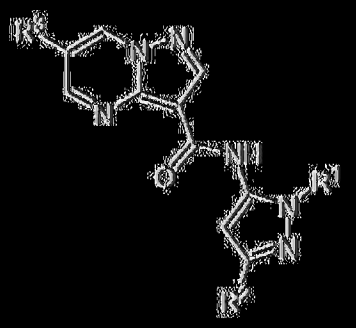
基)、NH(C_3-C_8環烷基)、O(C_1-C_6烷基)、CN、OH、CF_3、Hal、C_3-C_8環烷基，或經含有選自O、S及N之雜原子的4員至8員雜環單取代、二取代或三取代；

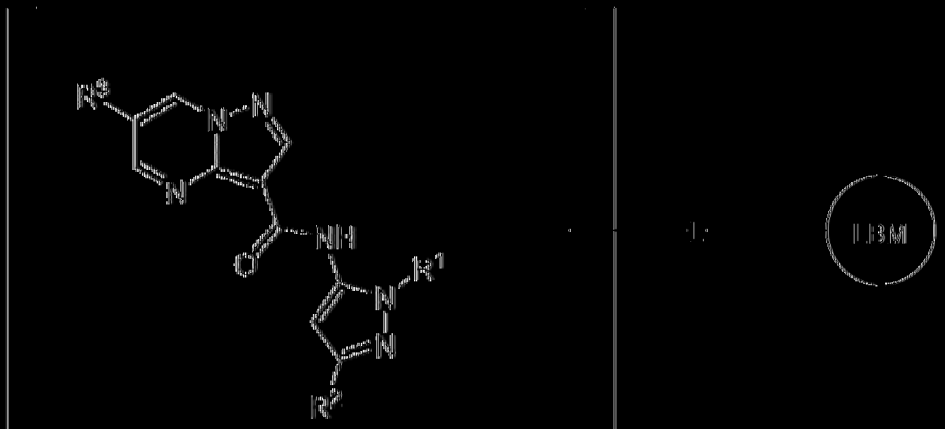
Ar^b表示具有6至14個碳原子之單環或雙環芳族碳環，其未經取代或經以下單取代、二取代或三取代：Hal、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-CN、全氟烷基、Hal、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-CN、全氟烷基、-OH、-OC_1-C_6烷基、-NH_2、-COH、-COOH、-$CONH_2$，或經直鏈或分支鏈C_1-C_6烷基單取代、二取代或三取代，其中1至3個氫原子可經以下置換：NH_2、N(C_1-C_6烷基)$_2$、NH(C_1-C_6烷基)、N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_8環烷基)、NH(C_3-C_8環烷基)、O(C_1-C_6烷基)、CN、OH、CF_3、Hal、C_3-C_8環烷基，或經含有選自O、S及N之雜原子的4員至8員雜環單取代、二取代或三取代；

Cyc表示具有3至8個碳原子、較佳5或6個碳原子之飽和或不飽和碳環，其中1至5個H原子經以下置換：Hal、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-CN、全氟烷基、Hal、-CF_3、-OCF_3、-NO_2、-CN、全氟烷基、直鏈或分支鏈C_1-C_6烷基、環烷基、-OH、-OC_1-C_6烷基、-COC_1-C_6烷基、-NH_2、-COH、-COOH、-$CONH_2$、基團R^b (諸如-CH_2O(C_1-C_6烷基)、-$SO_2NR^aR^b$或SO_2(C_1-C_6烷基))；或

如WO 2012/084704及US 2013/0274241中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0198】在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-kkk-1之化合物：



I-kkk-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R^1為芳基、雜芳基、雜環基或(C_{1-6}烷基)R^6，其中該芳基、雜芳基及雜環基視情況經一或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、R^4、C_{3-8}環烷基、C_{1-3}胺基烷基、C_{1-3}羥烷基、OR^4、NR^4R^5、NR^4COR^6、$NR^4SO_2R^6$、$SO_2NR^4R^5$、$CONR^4R^5$及$CONR^4R^5$；

R^2為芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基、雜環基或(C_{1-6}烷基)R^6，其中該芳基、雜芳基、環烷基及雜環基視情況經一或兩個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、氰基、側氧基、羥基、胺基、羥基胺基、R^4、OR^4、$O(C_{3-8}$環烷基)、$(C{=}O)OR^4$、SO_mR^6、SO_mR^4、NR^4R^5、$SO_2NR^4R^5$及$NR^4SO_2R^6$；

R^3為鹵基、氰基、側氧基、羥基、胺基、羥基胺基、R^4、OR^4、C_{3-8}環烷基、SO_mR^6、$SO_mR^4NR^4R^5$或$(C{=}O)NR^4R^5$、$NR^4(CO)R^6$、

$SO_mNR^4R^5$及$NR^4SO_2R^6$；

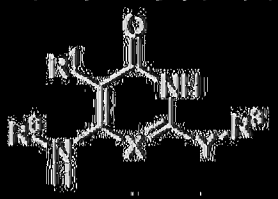
R^4為氫或C_{1-6}烷基，其中該烷基視情況經一至三個鹵基或羥基取代；

R^5為氫或C_{1-6}烷基，其中該烷基視情況經鹵基或羥基取代；

R^6為芳基、雜芳基、C_{3-8}環烷基或雜環基；

m為0至2之整數；

如WO 2012/129258及US 2014/0194404中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0199] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-LBM-1之化合物：



I-LBM-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X為N或CH；

Y係選自由NR^2、CH_2、CHR及O組成之群，使得當Y為CHR時，R及R^3與其所連接之碳一起視情況形成4員至6員環烷基、環烯基或雜環，其中該4員至6員環烷基、環烯基或雜環基視情況經一至三個獨立地選

自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^8$； 或當Y為-NR^2-時，R^2及R^3與其所連接之氮一起視情況形成4員至6員雜環，其中該4員至6員雜環視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^8$；

R^1係選自由以下組成之群：氫、C_{1-10}烷基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜環基、鹵素、-$COOR^7$、-NHR^7、-SR^7、-OR^7、-SO_2R^7、-COR^7、-$NHCOR^7$及-$CONHR^7$；其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、CN、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^S$，其中該-NHR^8視情況經-N(C_{1-4}烷基)NH_2或-N(C_{3-6}環烷基)NH_2取代；

R^2係選自由氫、C_{1-10}烷基及C_{3-8}環烷基組成之群；

R^3係選自由以下組成之群：氫、C_{1-10}烷基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜環基及-$COOR^7$；其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^8$；

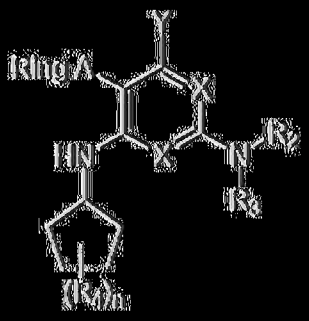
R^6係選自由以下組成之群；C_{1-10}烷基、C_{3-8}環烷基、芳基、雜環基、-$COOR^7$、-SO_2R^7及-COR^7；其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環

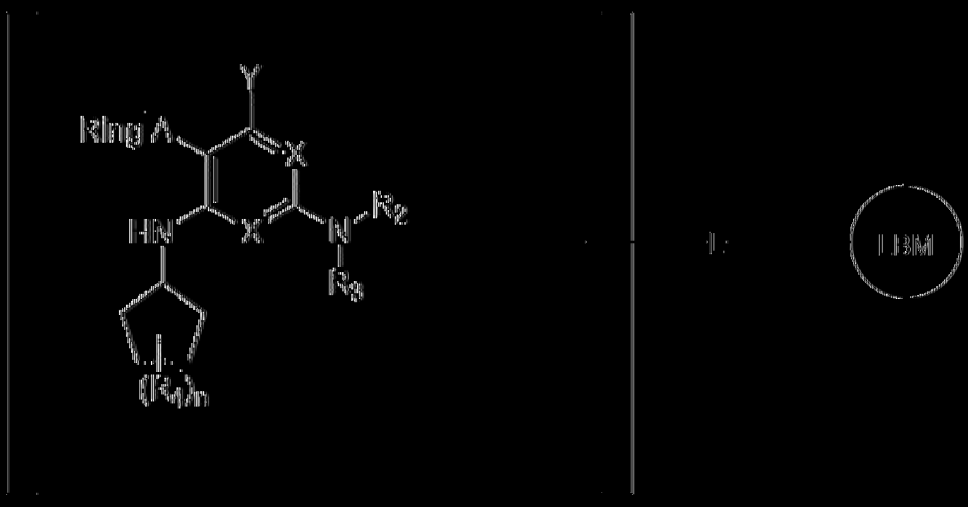
烷基、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^8$；

R^7係選自由以下組成之群：氫、C_{1-10}烷基、C_{3-8}環烷基、芳基及雜芳基；其中該烷基、環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、苯基、CF_3、雜環基、鹵素、-$COOR^8$、-NHR^8、-SR^8、-OR^8、-SO_2R^8、-COR^8、-$NHCOR^8$及-$CONHR^8$；及

R^8係選自由氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基組成之群；

如WO 2013/066729及US 2014/032999中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0200] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-mmm-1之化合物



I-mmm-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中：

X獨立地為CH或N；

Y為H或甲基；

a為0或1；b為0或1；m為0、1或2；n為0、1、2、3或4；

環A為視情況經一至三個獨立地選自R^1之取代基取代的(C_3-C_8)環烯基、芳基或雜環；

R_1係選自：H、側氧基、$(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$烷基、$(C=O)_aO_b$-芳基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$烯基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$炔基、CO_2H、鹵基、OH、$O_b(C_1-C_6)$氟烷基、$(C=O)_aNR_5R_6$、CN、$(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$環烷基、$S(O)_mNR_5R_6$、SH、$S(O)_m$-(C_1-C_{10})烷基及$(C=O)_aO_b$-雜環基，該烷基、芳基、烯基、炔基、環烷基及雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R_2及R_3獨立地選自：H、$(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$烷基、$(C=O)_aO_b$芳基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、$(C=O)_aO_b$雜環基、CO_2H、CN、$O_bC_1-C_6$氟烷基、$O_a(C=O)_bNR_5R_6$、CHO、$(N=O)R_5R_6$、$S(O)_mNR_5R_6$、SH、$S(O)_m$-(C_1-C_{10})烷基、$(C=O)_aO_bC_3-C_8$環烷基，其視情況經一或多個選自R_1之取代基取代；或R_2及R_3可與其所連接之氮結合在一起以形成在每個環中具有3至7個成員且除氮以外視情況含有一個或兩個另外選自N、O及S之雜原子的單環或雙環雜環，該單環或雙環雜環視情況經一或多個選自R_1之取代基取代；

R_4獨立地選自：(C_1-C_6)烷基、OH、甲氧基、CF_3及F，該烷基視情況經OH取代；

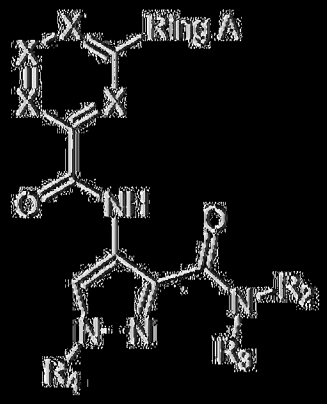
R_5及R_6獨立地選自H、$(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$烷基、$(C=O)_aO_b$-芳基、

(C=O)$_a$O$_b$(C$_2$-C$_{10}$)烯基、(C=O)$_a$O$_b$(C$_2$-C$_{10}$)炔基、CO$_2$H、O$_b$(C$_1$-C$_6$)氟烷基、(C=O)$_a$N(R$_a$)$_2$、CN、(C=O)$_a$O$_b$(C$_3$-C$_8$)環烷基、S(O)$_m$N(R$_a$)$_2$、SH、S(O)$_m$-(C$_1$-C$_{10}$)烷基及(C=O)$_a$O$_b$-雜環基，該烷基、芳基、烯基、炔基、環烷基及雜環基視情況經一或多個選自R$_a$之取代基取代；

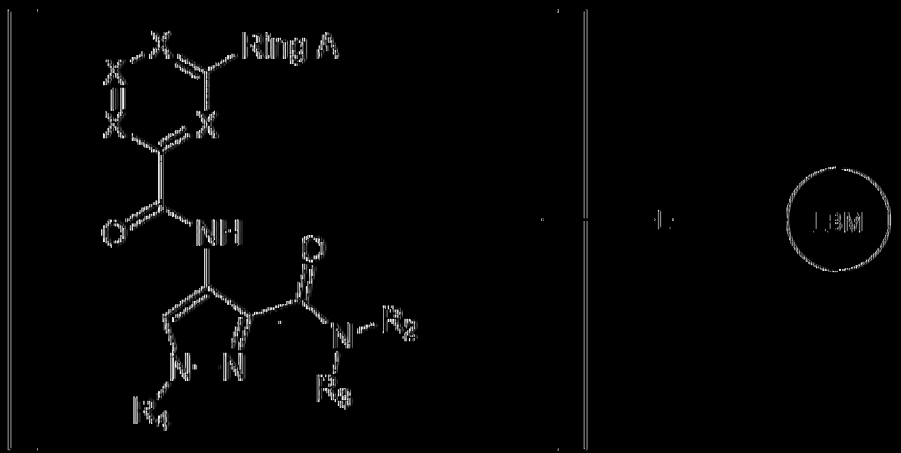
R$_a$獨立地選自R$_b$、OH、(C$_1$-C$_6$)烷氧基、鹵素、環內酯、CO$_2$H、CN、O$_a$(C=O)$_b$(C$_1$-C$_6$)烷基、側氧基及N(R$_b$)$_2$；及

R$_b$獨立地選自H及(C$_1$-C$_6$)烷基；

如WO 2014/058685及US 2015/0299224中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0201] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑 

；由此形成式I-mm-1之化合物：



I-mm-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中：

X為CH或N；

a為0或1；b為0或1；m為0、1或2；

環A為視情況經一個至三個獨立地選自R_1之取代基取代的(C_3-C_8)環烷基、(C_3-C_8)環烯基、芳基或雜環；

R^1係選自：H、側氧基、$(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$烷基、$(C=O)_aO_b$-芳基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$烯基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$炔基、CO_2H、鹵基、OH、$O_b(C_1-C_6)$氟烷基、$(C=O)_aNR_5R_6$、CN、$(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$環烷基、$S(O)_mNR_5R_6$、SH、$S(O)_m$-(C_1-C_{10})烷基及$(C=O)_aO_b$-雜環基，該烷基、芳基、烯基、炔基、環烷基及雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

R^2及R^3獨立地選自：H、$(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$烷基、$(C=O)_aO_b$芳基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、$(C=O)_aO_b$雜環基、CO_2H、CN、$O_bC_1-C_6$氟烷基、$O_a(C=O)_bNR_5R_6$、CHO、$(N=O)R_5R_6$、$S(O)_mNR_5R_6$、SH、$S(O)_m$-(C_1-C_{10})烷基、$(C=O)_aO_bC_3-C_8$環烷基，其視情況經一或多個選自R_1之取代基取代；或R^2及R^3可與其所連接之氮結合在一起以形成在每個環中具有3至7個成員且除氮以外視情況含有一個或兩個另外選自N、O及S之雜原子的單環或雙環雜環，該單環或雙環雜環視情況經一或多個選自R_1之取代基取代；

R_4選自：(C_1-C_6)烷基及(C_3-C_6)環烷基，其視情況經R_a取代；

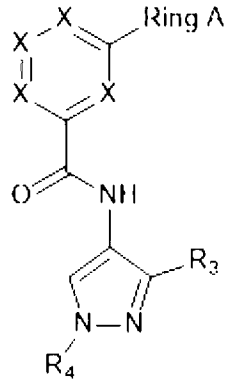
R_5及R_6獨立地選自：H、側氧基、$(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$烷基、$(C=O)_aO_b$-芳基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$烯基、$(C=O)_aO_b(C_2-C_{10})$炔基、CO_2H、$O_b(C_1-C_6)$氟烷基、$(C=O)_aN(R_a)_2$、CN、$(C=O)_aO_b(C_3-C_8)$環烷

基、$S(O)_m\ N(R_a)_2$、SH、$S(O)_m$-$(C_1$-$C_{10})$烷基及$(C{=}O)_aO_b$-雜環基，該烷基、芳基、烯基、炔基、環烷基及雜環基視情況經一或多個選自R_a之取代基取代；

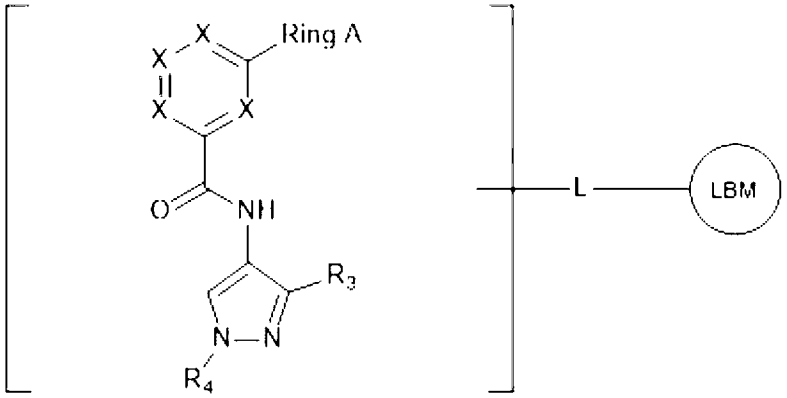
R_a獨立地選自R_b、OH、$(C_1$-$C_6)$烷氧基、鹵素、環丙基、CO_2H、CN、$O_a(C{=}O)_b(C_1$-$C_6)$烷基、側氧基及$N(R_b)_2$；及

R_b獨立地選自H及$(C_1$-$C_6)$烷基；

如WO 2014/058691及US 2015/0274708中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0202】在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑 

；由此形成式**I-nnn'-1**之化合物：

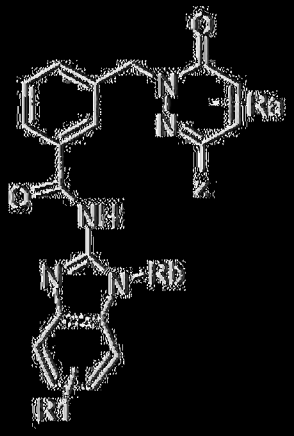


I-nnn'-1

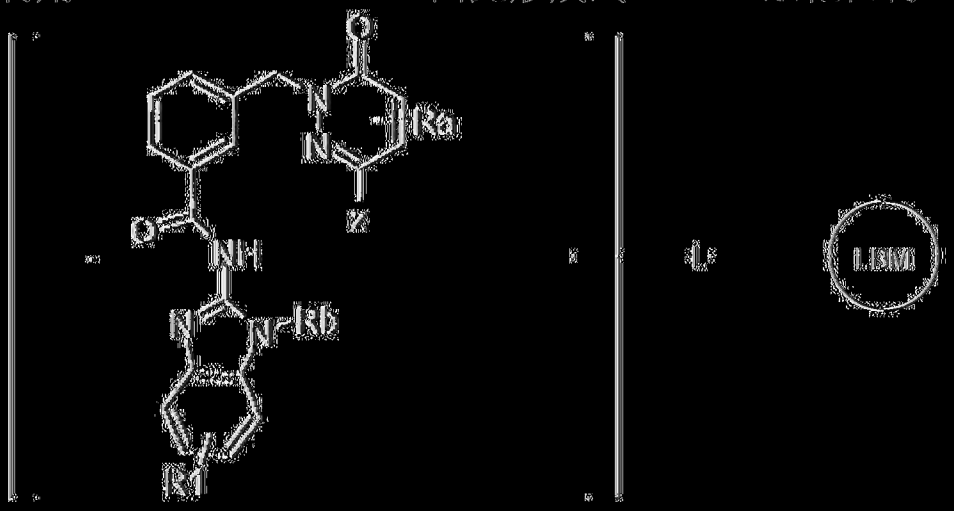
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中描述，且其中變數R_3、R_4、X及環A中之每一者係如WO 2014/058691中所定義及描述，該專利各自以全文引用之方式併入本文

中。

[0203] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ooo-1之化合物



I-ooo-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：



Z表示基團 ；其中

X為CH或N；

Y為CH或N；

Ra、Rc、R1各自獨立地表示H、Hal或A1；

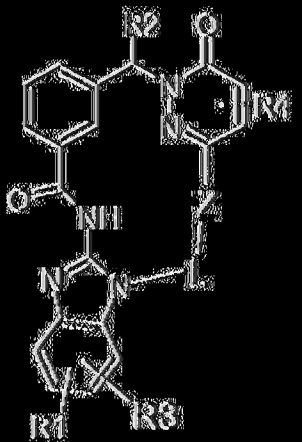
Rb為H或烷基；

A1為具有1至12個C原子之分支鏈或直鏈烷基，其中一或多個(諸如1至7個) H原子可經Hal、ORb、COORb、CN或N(Rb)$_2$置換，且其中一或多個(較佳地1至5個) CH_2基團可經O、CO、NRb或S、SO、SO_2、1,2-伸苯基、1,3-伸苯基或1,4-伸苯基、-CH=CH-或-C≡C-置換；及

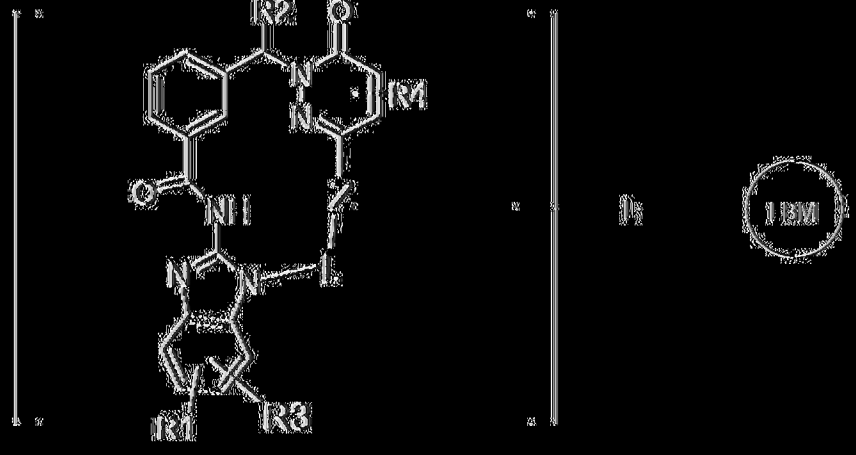
Hal表示F、Cl、Br、I；

如WO 2014/121931及US 2015/0376167中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0204] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-ppp-1之化合物



式I-ppp-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

R1、R3各自彼此獨立地表示H、$(CH_2)_pCON(R5)_2$、OA、Hal、

COOH、COOA、$(CH_2)_pNHCOA$、$(CH_2)_pHet1$、$(CH_2)_pNR2R5$或OH；

R2表示H或具有1、2或3個C原子之直鏈或分支鏈烷基，其中該烷基之一或兩個H原子視情況經OR6、NR5R6、NHCOR5、CONR5R6置換；

R4表示H或A；

R5表示H或具有1、2或3個C原子之直鏈或分支鏈烷基；

R6表示H或具有1、2或3個C原子之直鏈或分支鏈烷基；

Z為不存在或表示Ar-二基或Het-二基；

L表示$(CH_2)_n$，其中一或兩個CH_2基團視情況經O及/或CH=CH-基團置換，及/或其中一或兩個H原子視情況經OR2、NR2R5或Het1置換；

Ar-二基表示1,2-伸苯基、1,3-伸苯基或1,4-伸苯基，其視情況經1至5個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：Hal、CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、OH、O-A、SO_2-A、COOH、COOA、-CO-A、O-苯基、SO_2-苯基、SO_2-CF_3、Het2及A；

Het-二基表示包含1至2個N、O及/或S原子之不飽和、飽和或芳族5員或6員雜環，其視情況未經取代或Hal、CN、$-CF_3$、$-OCF_3$、O-A、SO_2-A、COOH、COOA、-CO-A、O-苯基、SO_2-苯基、SO_2-CF_3、Het2及/或A單取代、二取代或三取代；

A表示包含1至10個C原子之未分支或分支鏈烷基，其中1至5個H原子視情況經F置換及/或其中一或兩個不相鄰CH_2基團視情況經O置換；

Het1表示味啉基、哌啶基或吡咯啶基；

Het2表示味啉基、哌啶基或吡咯啶基；

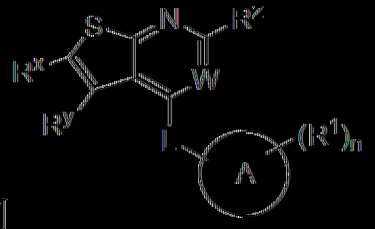
Hal表示F、Cl、Br、I；

n表示1、2、3、4、5或6；

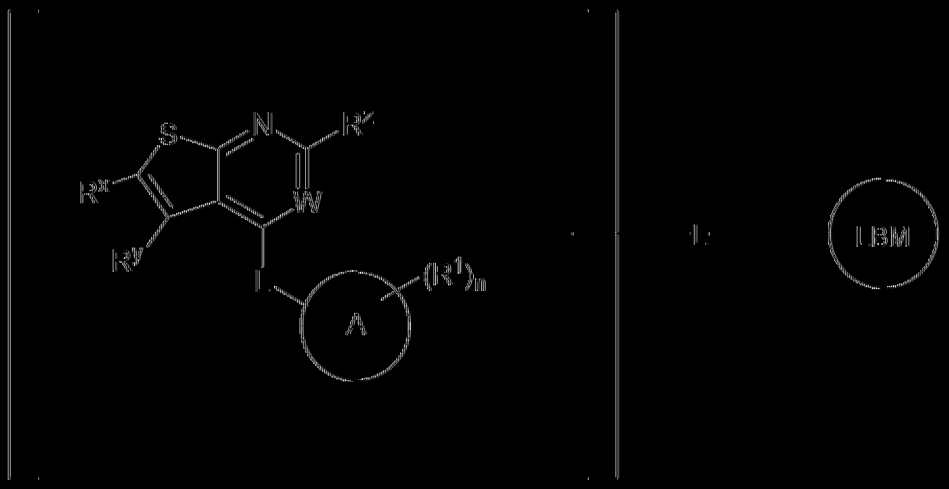
p表示0、1或2；

如WO 2014/121942及US 2015/376206中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0205] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4抑制劑；由此形成式I-qqq-1之化合物

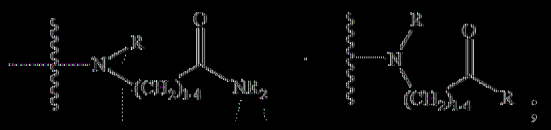


I-qqq-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0至4；

各R^1獨立地為R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)-OR$、-NRC(O)R、$-NRC(O)N(R)_2$、Cy或$-NRSO_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、芳基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

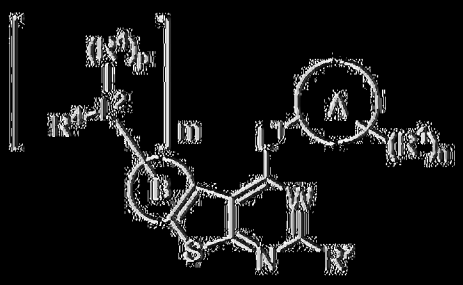
R^x為R、CN、NO_2、鹵素、$C(O)N(R)_2$、C(O)OR、C(O)R、$N(R)_2$、OR或$SO^2N(R)_2$；

環B為未經取代之4員至8員部分不飽和碳環；及

L^1為C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經NR、N(R)C(O)、C(O)N(R)、$N(R)SO_2$、$SO_2N(R)$、O、C(O)、OC(O)、C(O)O、S、SO或SO_2置換；

如WO 2012/097013及US 2012/0283238中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0206] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-PROTAC-1之化合物



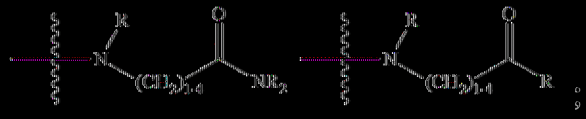
]I-PROTAC-1]

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0至4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-SO_2R$、$-SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、$-C(O)N(R)-OR$、-NRC(O)OR、$-NRC(O)N(R)_2$、Cy或$-NRSO_2$；或R^1係選自下式中之一者：



；

或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

環B為環戊烷并或環己烷并稠環；

m為1至2；

p為0至2；

W為N；

R^z為R、CN、NO_2、鹵素、-C(O)N(R)$_2$、-C(O)OR、-C(O)R、-N(R)C(O)OR、-NRC(O)N(R)$_2$、-OR或-SO_2N(R)$_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換；

各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-

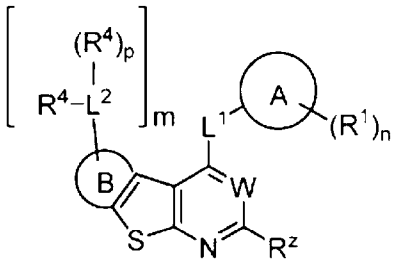
$SO_2N(R)$-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-或-SO_2-置換；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-SO_2R、-$SO_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、-CO_2R、-$C(O)N(R)_2$、-NRC(O)R、-$NRC(O)N(R)_2$、-$C(O)N(R)OR$、-$N(R)C(O)OR$、-$N(R)S(O)_2N(R)_2$、-$NRSO_2R$或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

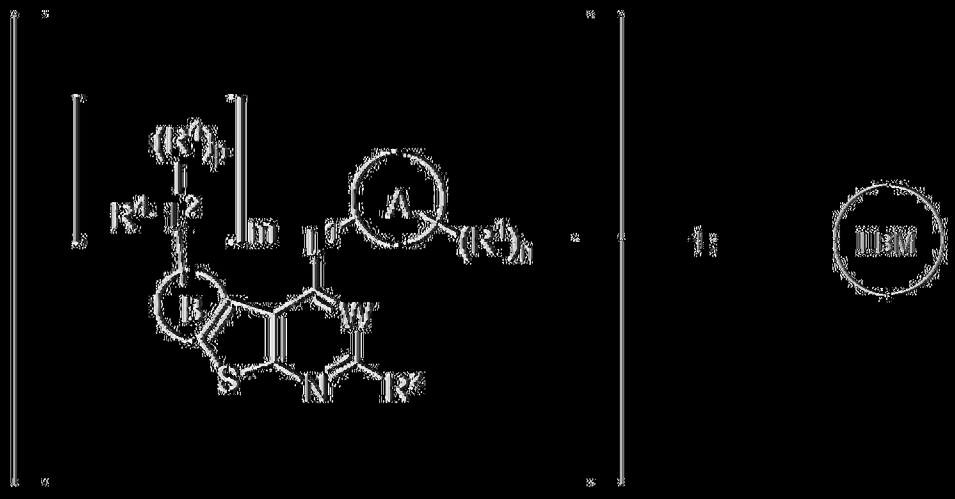
兩個-$L^2(R^4)_p$-R^4 基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

如WO 2013/106535及US 2013/0231328中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0207】 在某些實施例中，本發明提供式**I**化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4抑制劑；由此形成式**I-sss-1**之化合物

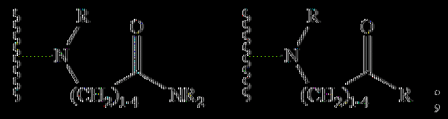


[式I]

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0至4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-SOR、-C(O)R、$-CO_2R$、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)-OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、$-N(R)C(O)N(R)_2$、Cy或$N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



；

或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯

基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

環B係選自苯并稠環及具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳族稠環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基、硫羰基(thioxo)或亞胺基取代；

m為0至4；

p為0至2；

W為N或-C(R^3)-；

R^z為R、CN、NO_2、鹵素、-C(O)N($R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、-N($R)_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N($R)_2$、-OR或-S($O)_2$N($R)_2$；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或-C(O)N($R)_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S($O)_2$-、-S($O)_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S($O)_2$-置換；

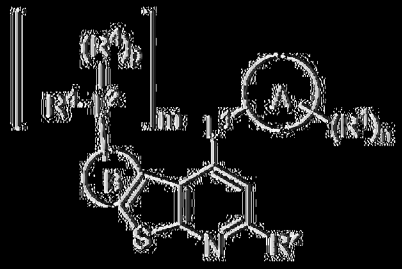
各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S($O)_2$-、-S($O)_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S($O)_2$-置換；及

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-CO_2R、-$C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-$N(R)S(O)_2N(R)_2$、-$N(R)S(O)_2R$或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或

兩個-$L^2(R^4)_p$-R^4基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合或橋連雙環；

如WO 2014/011902及US 2014/0018343中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0208] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4抑制劑；由此形成式I-111-1之化合物

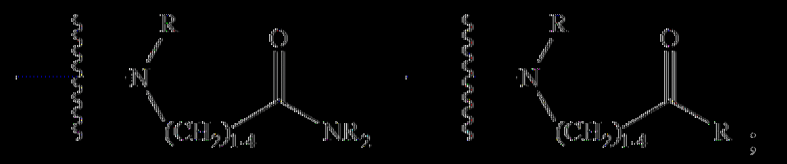


I-111-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0至4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、$-CH_2OR$、-SR、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)-OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、$-N(R)C(O)N(R)_2$、Cy或$-N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



；

兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

環B係選自4員至8員部分不飽和碳環稠環及具有1至2個選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員部分不飽和雜環稠環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基、硫羰基或亞胺基取代；

m為0至4；

p為0至2；

R^z為-R、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-OR或$-S(O)_2N(R)_2$；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或$-C(O)N(R)_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；及

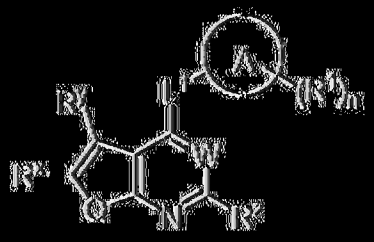
各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、$-N(R)S(O)_2N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$或選自以下之情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，

或

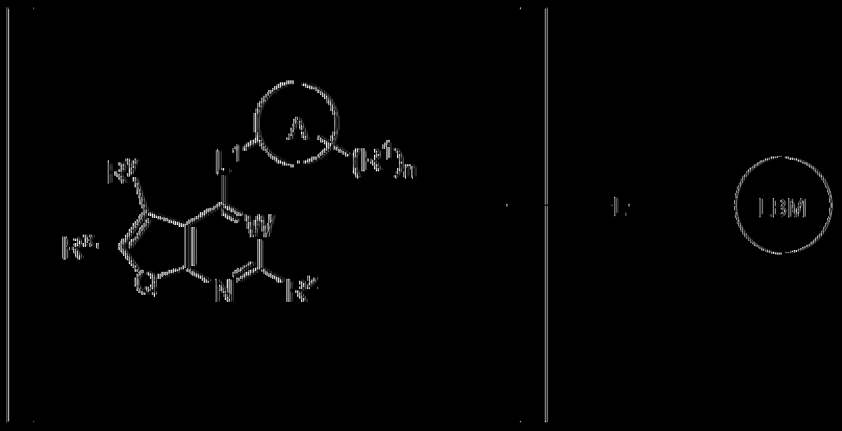
兩個-$L^2(R^4)_p-R^4$基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

如WO 2014/011906及US 2014/0018357中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0209] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4抑制劑；由此形成式I-mm-1之化合物



I-mm-1

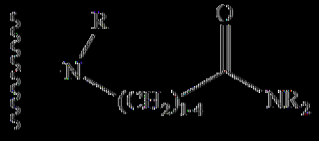
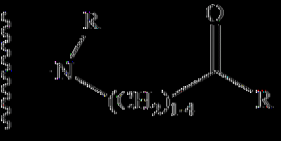
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

n為0至4；

各R^1獨立地為-R、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-CH_2OR、-SR、-

$N(R)_2$、$S(O)_2R$、$S(O)_2N(R)_2$、$S(O)R$、$C(O)R$、$C(O)OR$、$C(O)N(R)_2$、$C(O)N(R)OR$、$N(R)C(O)R$、$N(R)C(O)OR$、$N(R)C(O)N(R)_2$、Cy或$N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



；

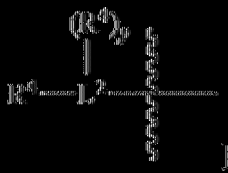
或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環的視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

R^x及R^y各自獨立地為R、鹵素、CN、NO_2、OR、SR、$N(R)_2$、$S(O)_2R$、$S(O)_2N(R)_2$、$S(O)R$、$C(O)R$、$C(O)OR$、$C(O)N(R)_2$、$N(R)C(O)R$、$N(R)C(O)N(R)_2$或$N(R)S(O)_2R$，或



R^x及R^y與其間插原子結合在一起以形成經出現m次之 取

代的環B；

環B選自苯并稠環、4員至8員部分不飽和碳環稠環、具有一個或兩個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至8員部分不飽和雜環稠環及具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳族稠環；其中該環B可視情況經一或多個側氧基、硫羰基或亞胺基取代；

m為0至4；

p為0至2；

Q為-O-或-N(R)-

W為N或-C(R^3)-；

R^z為-R、-CN、-NO_2、鹵素、-C(O)N($R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、-N($R)_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)N($R)_2$、-OR或-S(O)$_2$N($R)_2$；

R^3為氫、鹵素、-CN、C_{1-4}脂族基、C_{1-4}鹵脂族基、-OR、-C(O)R或-C(O)N($R)_2$；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-置換；

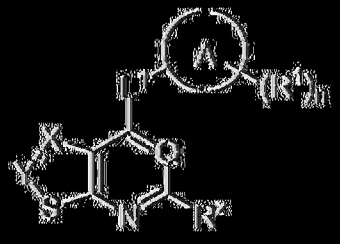
各L^2獨立地為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-置換；及

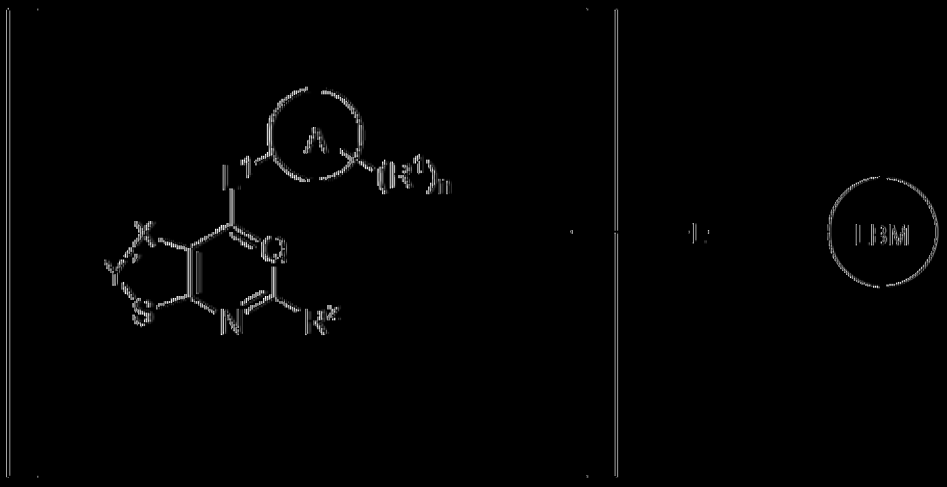
各R^4獨立地為鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-N($R)_2$、-S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N($R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N($R)_2$、-N(R)C(O)R、

-N(R)C(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R或選自以下之情況經取代之基團：C$_{1-6}$脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或

兩個-L^2(R^4)$_p$-R^{4}基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺合或橋連雙環；

如WO 2014/011911及US 2014/0018361中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0210] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK1及/或IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-vvv-1之化合物



I-vvv-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施

例中所描述，且其中：

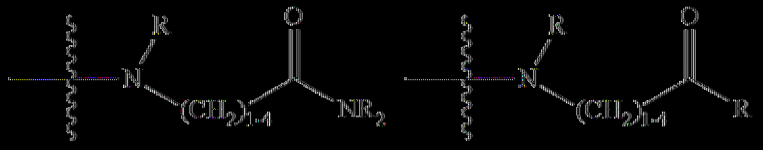
Q為CH、C-CN或N；

X為C-$L^2(R^4)_p$-R^x且Y為N；或

X為N且Y為C-R^x；

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

各R^1及$R^{1'}$獨立地為-R^2、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、-$N(R)C(O)N(R)_2$、Cy或-$N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和雜環之視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或

雜芳環；

各R^2獨立地為選自以下之視情況經取代基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2N(R)_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)N(R)_2$、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)N(R)_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、$-N(R)S(O)_2N(R)_2$、$-N(R)S(O)_2R$或選自以下之情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

R^x為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH[Ar]、-OR或$-S(O)_2N(R)_2$；

R^z為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)N(R)_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-N(R)_2$、-NH[Ar]、-OR或$-S(O)_2N(R)_2$；

[Ar]為經$R^{1'}$之m個個例取代之苯基或雜芳族環；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$置換；

L^2為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$

置換；

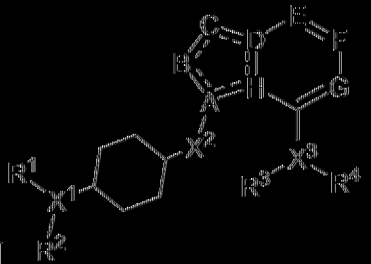
m為0至4；

n為0至4；及

p為0至2；

如WO 2015/048281及US 2015/0094305中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0211] 在一典實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 ；由此形成式I-vvv'-1之化合物：



I-vvv'-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述；

各A、B、C、D、E、F、G、H、X^1、X^2及X^3各自獨立地為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；及

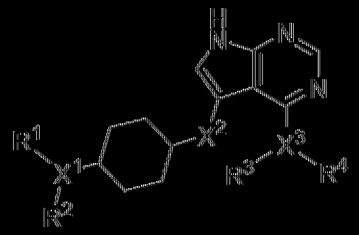
各R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫或選自以下之經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員

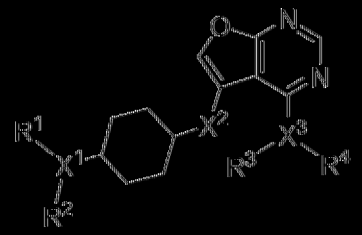
至6員雜芳環，或：

R^1及R^2及R^3及R^4各自視情況與其間插原子結合在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

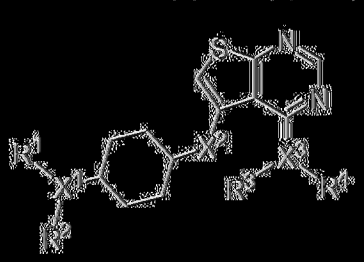
[0212] 此類IRAK4抑制劑為一般熟習此項技術者所熟知且包括Scott等人，*J. Med. Chem.*, 2017, 60(24): 10071-10091及Degorce等人，*Bioorg. Med. Chem.*, 2018, 26(4): 913-924中所描述之彼等抑制劑。

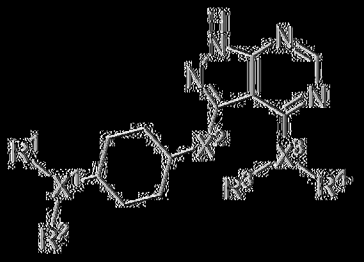
[0213] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

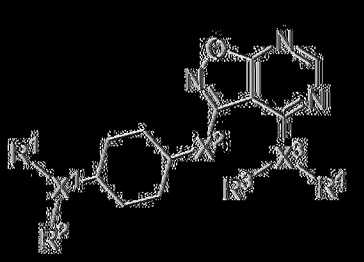


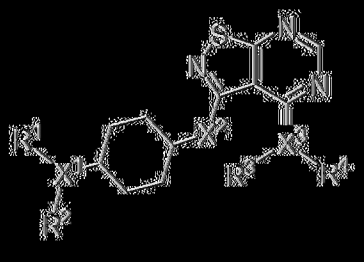


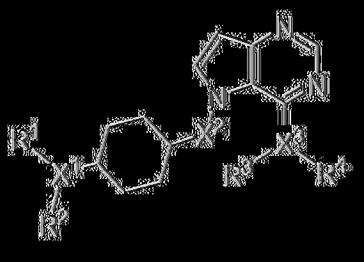
IRAK4抑制劑

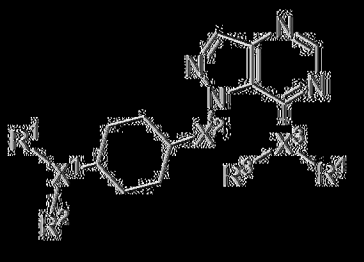


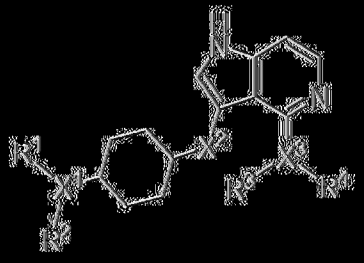


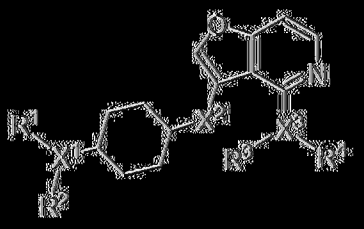


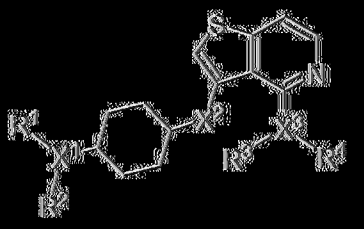


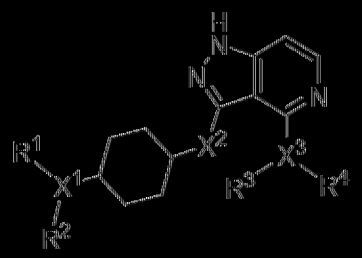
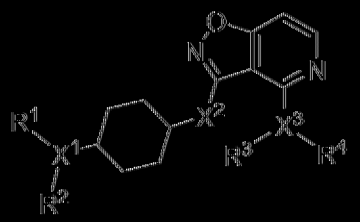
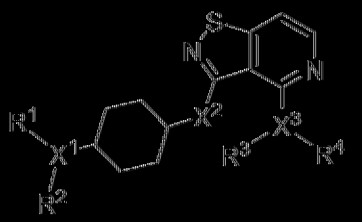
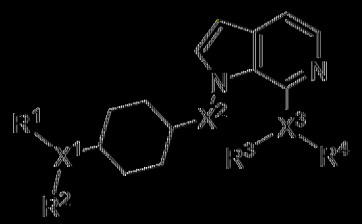
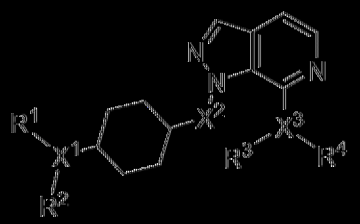
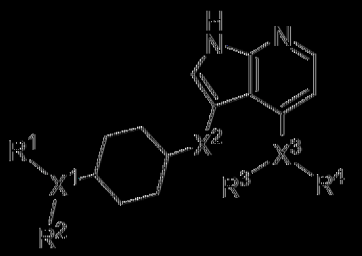
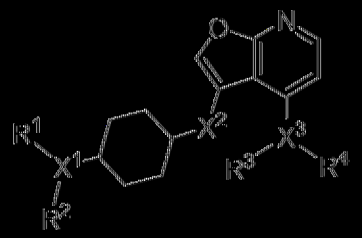
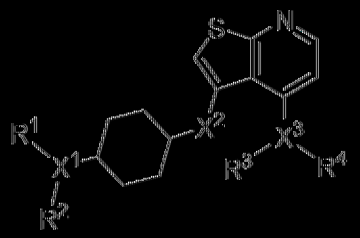
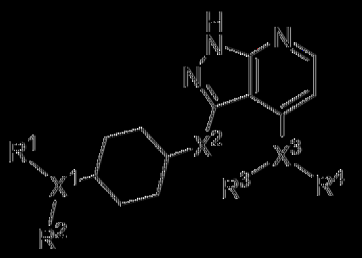
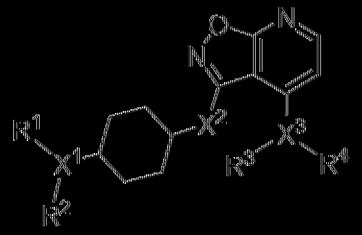
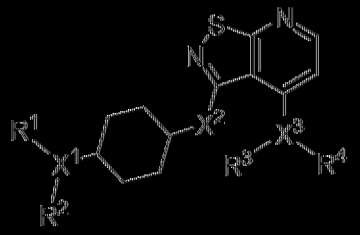
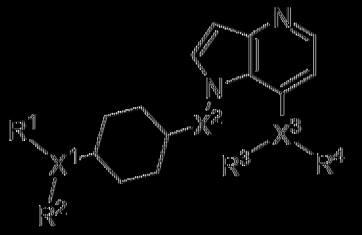
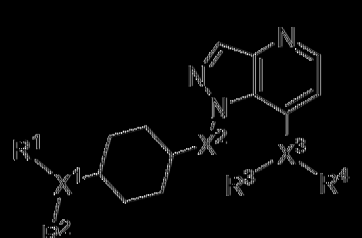
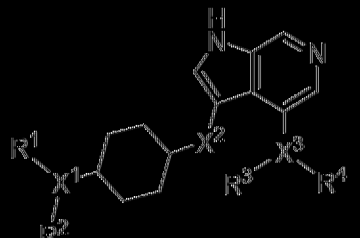
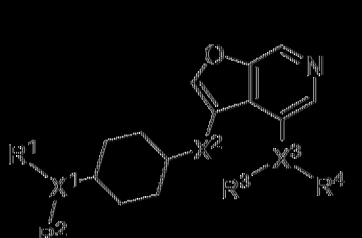


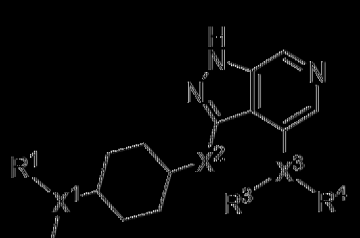
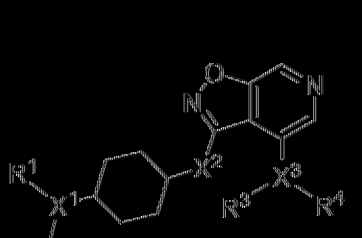
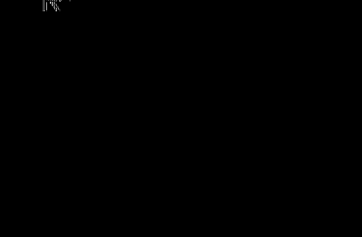
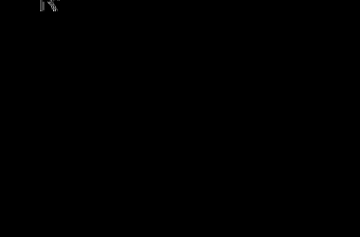
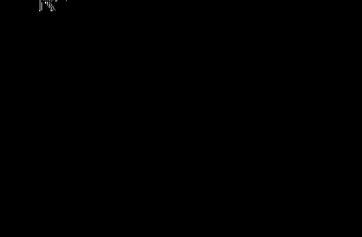


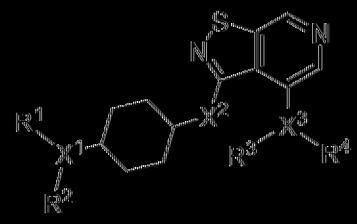
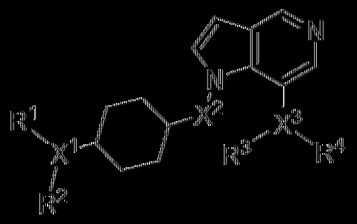
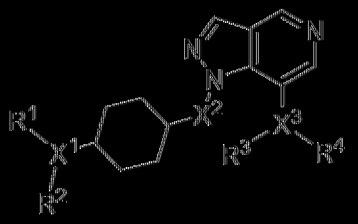
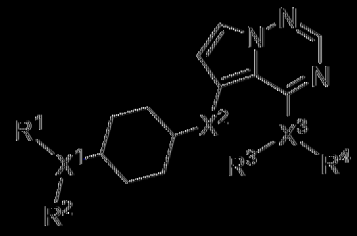
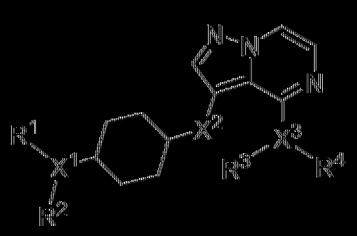
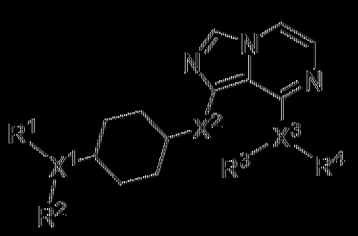
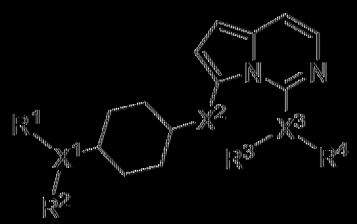
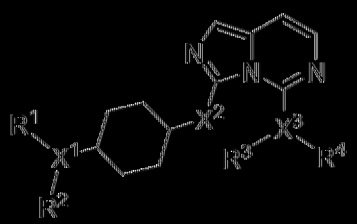
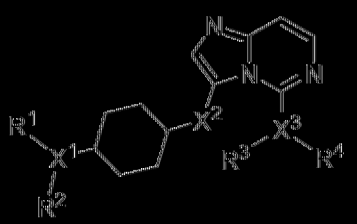


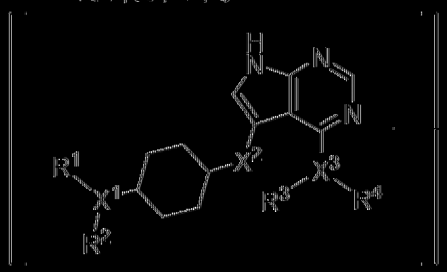




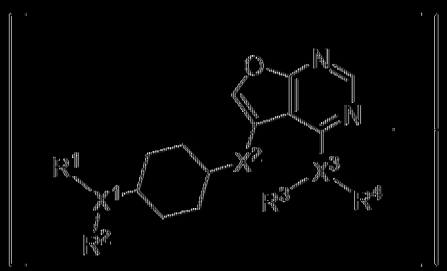
















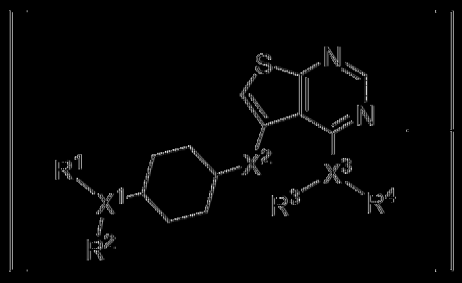

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、由此形成式I-vvv'-2、I-vvv'-3、I-vvv'-4、I-vvv'-5、I-vvv'-6、I-vvv'-7、I-vvv'-8、I-vvv'-9、I-vvv'-10、I-vvv'-11、I-vvv'-12、I-vvv'-13、I-vvv'-14、I-vvv'-15、I-vvv'-16、I-vvv'-17、I-vvv'-18、I-vvv'-19、I-vvv'-20、I-vvv'-21、I-vvv'-22、I-vvv'-23、I-vvv'-24、I-vvv'-25、I-vvv'-26、I-vvv'-27、I-vvv'-28、I-vvv'-29、I-vvv'-30、I-vvv'-31、I-vvv'-32、I-vvv'-33、I-vvv'-34、I-vvv'-35、I-vvv'-36、I-vvv'-37、I-vvv'-38及I-vvv'-39之化合物：



I-vvv'-2

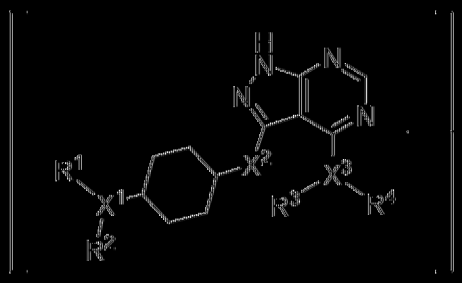


I-vvv'-3



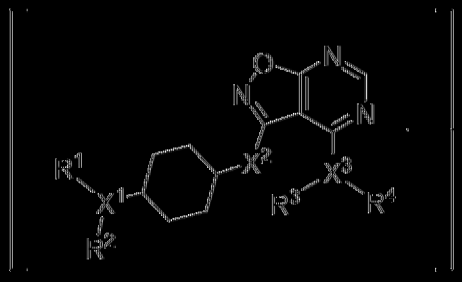
L-LBM

I-vv'-4



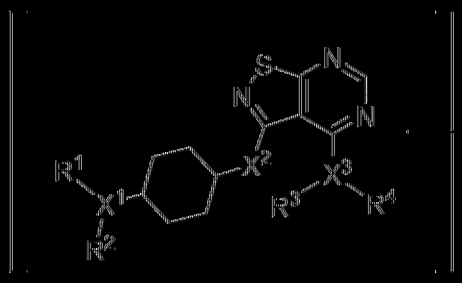
L-LBM

I-vv'-5



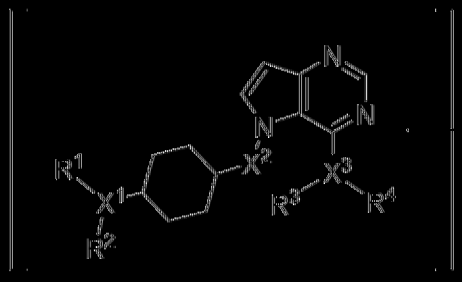
L-LBM

I-vv'-6



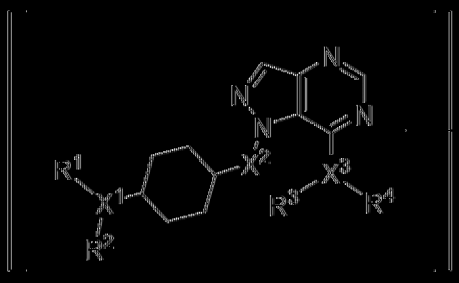
L-LBM

I-vv'-7



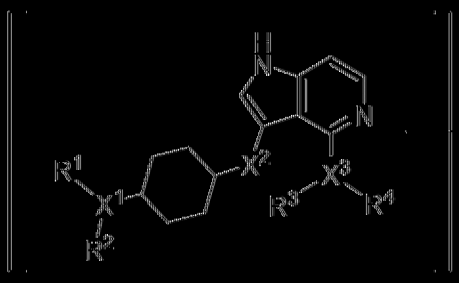
L-LBM

I-vv'-8



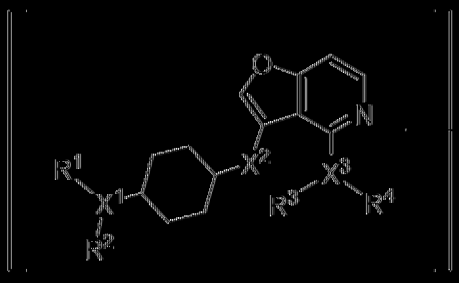
L-LBM

式I-vvv'-9



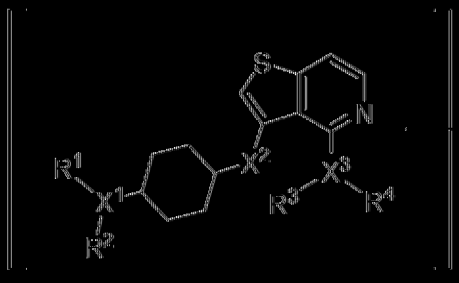
L-LBM

式I-vvv'-10



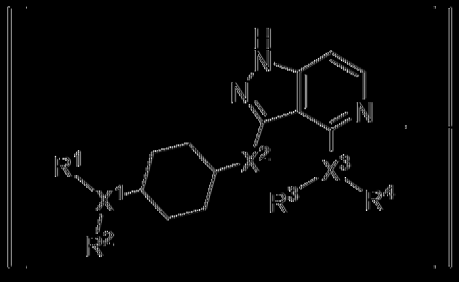
L-LBM

式I-vvv'-11



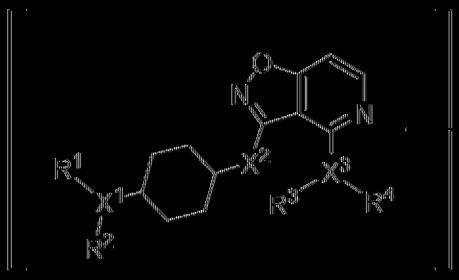
L-LBM

式I-vvv'-12



L-LBM

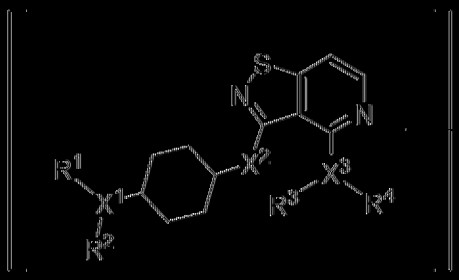
式I-vvv'-13



L-



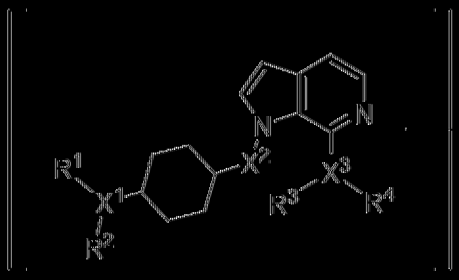
式(14)



L-



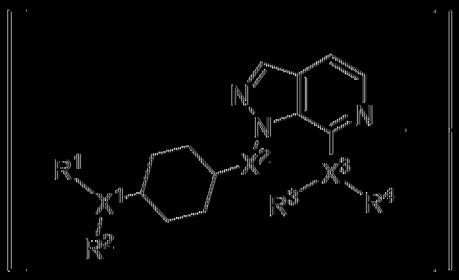
式(15)



L-



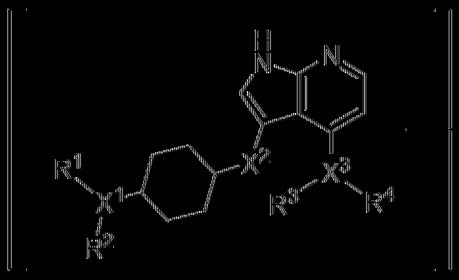
式(16)



L-



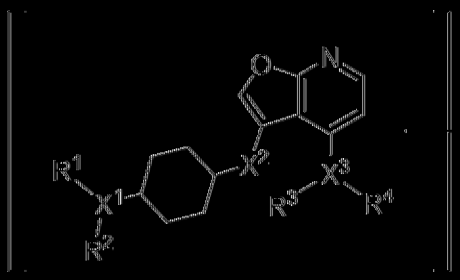
式(17)



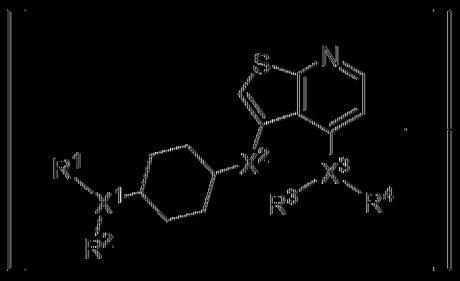
L-



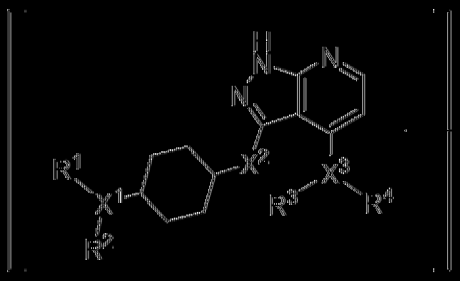
式(18)



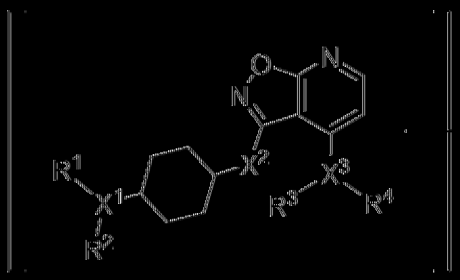
式 I-vvv'-19



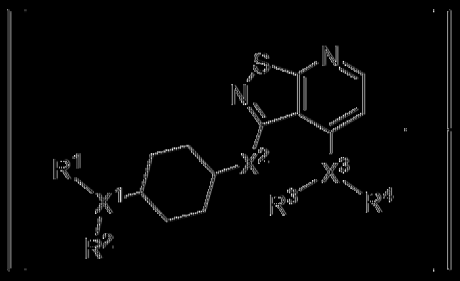
式 I-vvv'-20



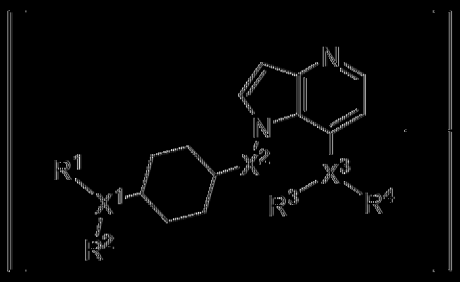
式 I-vvv'-21



式 I-vvv'-22

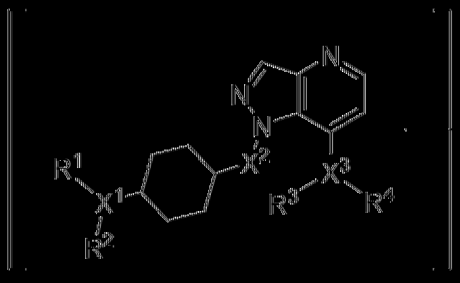


式 I-vvv'-23



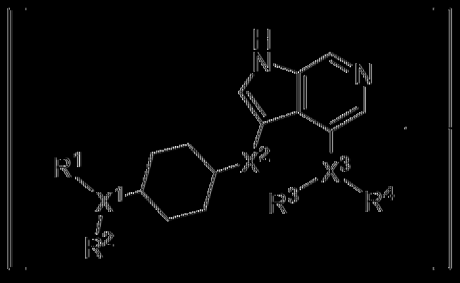
L-LBM

式 I-vvv'-24



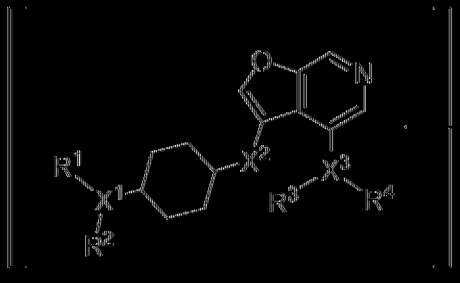
L-LBM

式 I-vvv'-25



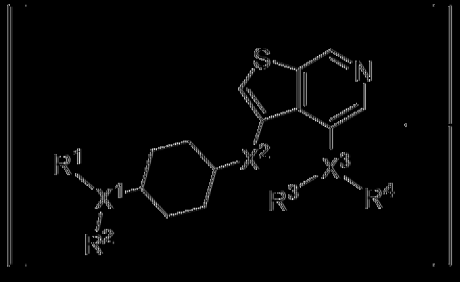
L-LBM

式 I-vvv'-26



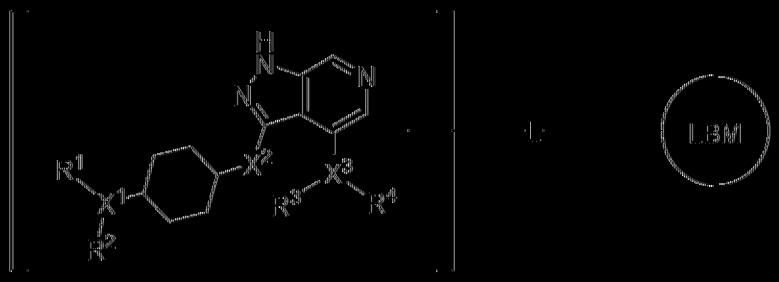
L-LBM

式 I-vvv'-27

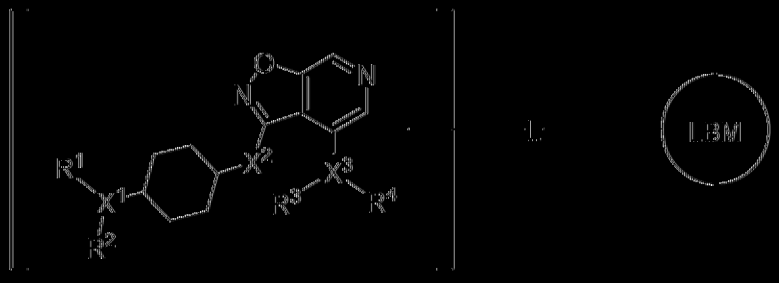


L-LBM

式 I-vvv'-28



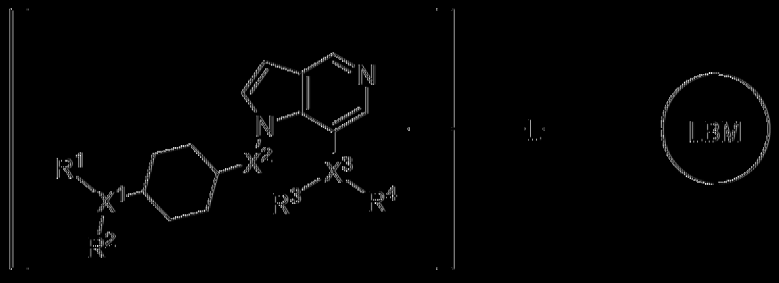
式 vvv'-29



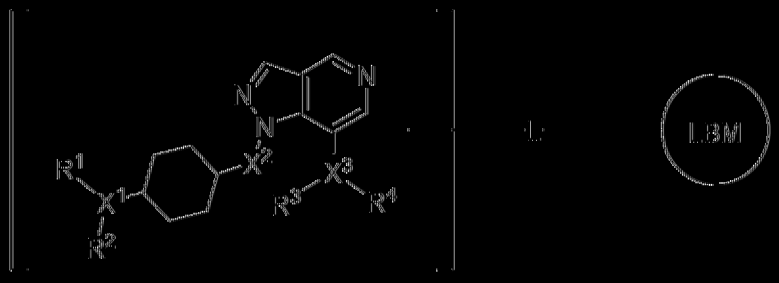
式 vvv'-30



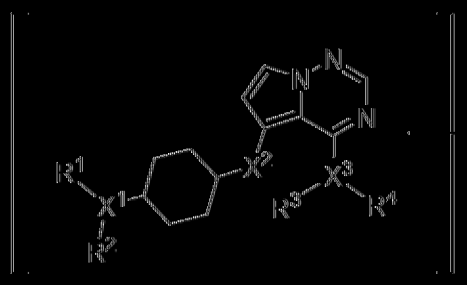
式 vvv'-31



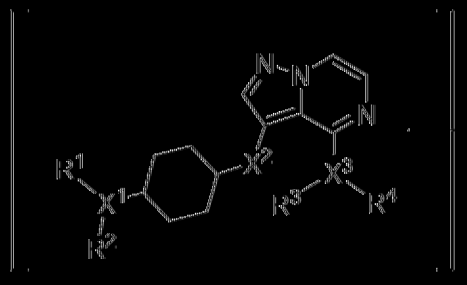
式 vvv'-32



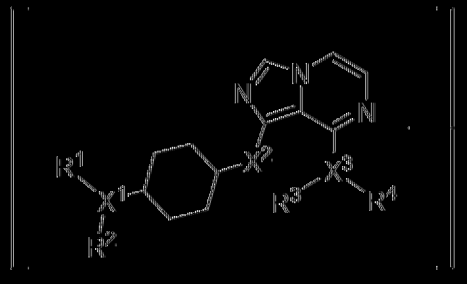
式 vvv'-33



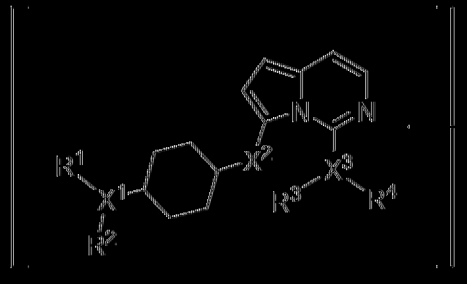
式 vvv-34



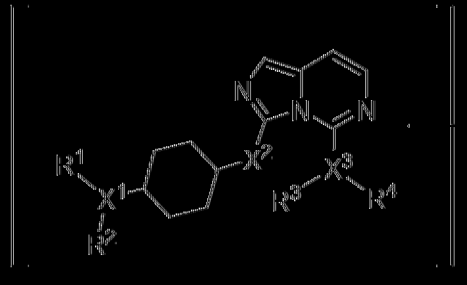
式 vvv-35



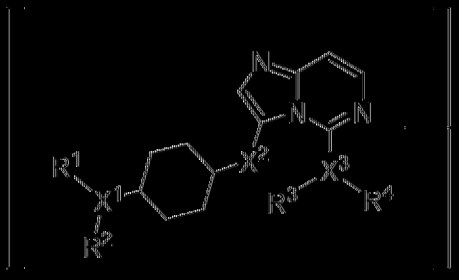
式 vvv-36



式 vvv-37



式 vvv-38



L 

[化學式39]

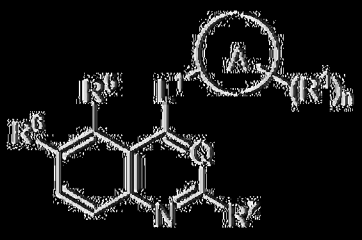
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

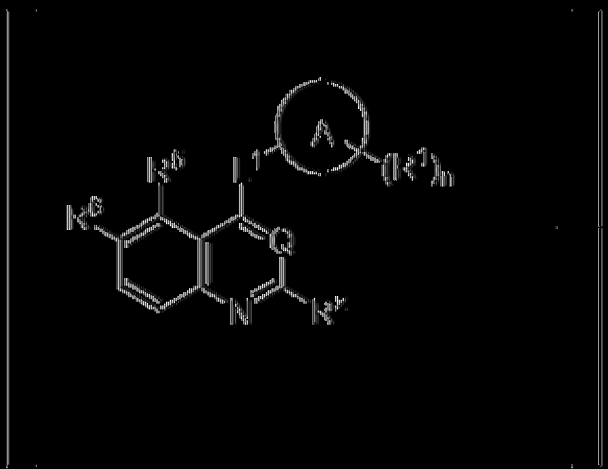
L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述；

各X^1、X^2及X^3獨立地為碳原子、氮原子、氧原子或硫原子；及

各R^1、R^2、R^3及R^4獨立地為氫或選自以下之經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

R^1及R^2或R^3及R^4視情況與其間插原子一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環。

[0214] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK1及/或IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-www-1之化合物



L 

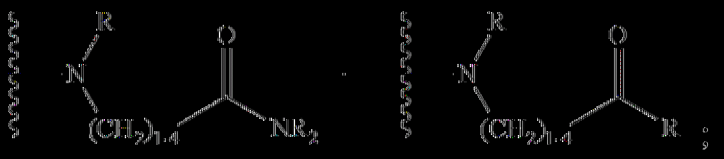
[化學式I-www-1]

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

Q為 N 或 CH；

環A為3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環；

各R^1獨立地為 R^2、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、$-N(R)C(O)NR_2$、Cy或$-N(R)S(O)_2R$；或R^1係選自下式中之一者：



或兩個R^1基團與其間插原子結合在一起形成具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員稠合、螺稠合或橋連雙環；

各Cy獨立地為選自3員至7員飽和或部分不飽和碳環或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和雜環之視情況經取代之環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一氮上之兩個R基團與其間插原子結合在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和、部分不飽和或

雜芳環；

各R^2獨立地為選自以下之視情況經取代基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

R^5及R^6各自獨立地為氫或$-L^2(R^4)_p-R^x$；或

R^5及R^6與其間插原子結合在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員部分不飽和或芳族環；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-N(R)C(O)OR、$-N(R)S(O)_2NR_2$、$-N(R)S(O)_2R$或選自以下之情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

R^x為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)NR_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-NR_2$、-NH[Ar]、-OR或$-S(O)_2NR_2$；

R^z為氫、$-R^2$、-CN、$-NO_2$、鹵素、$-C(O)NR_2$、-C(O)OR、-C(O)R、$-NR_2$、-NH[Ar]、-OR或$-S(O)_2NR_2$；

[Ar]為視情況經取代之苯基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員雜芳環；

L^1為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況及獨立地經$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$

置換；

L^2為共價鍵或C_{1-6}二價烴鏈，其中該鏈之一個或兩個R中其單元視情況及獨立地經-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-置換；

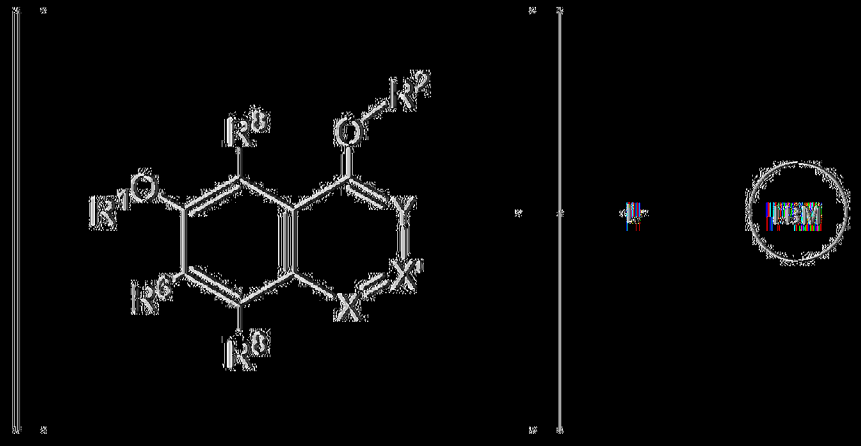
m為0至4；

n為0至4；及

p為0至2；

如WO 2015/164374及US 2015/0329498中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

[0215] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4抑制劑  ；由此形成式I-xxx-1之化合物：



I-xxx-1

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X及X'各自獨立地為CR^8、N或N$^+$-O$^-$；Y獨立地為N、N$^+$-O$^-$或

$CR^{8'}$；限制條件為X、X'或Y中之至少一者既不為N、亦不為$-N^+-O^-$，且X、X'或Y中不超過一者為$-N^+-O^-$；

R^1為C_1-C_6烷基；C_2-C_6烯基；C_2-C_6炔基；$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3員至7員環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3員至7員雜環烷基)；具有1至3個雜原子的$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5員至10員雜芳基)；或$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經一個至五個鹵素、氘、$-OR^5$、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧基取代；

R^2為$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3員至10員環烷基)；具有一個至三個雜原子之$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(3員至10員雜環烷基)；具有一個至三個雜原子之$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(5員至10員雜芳基)；或$-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}芳基；其中該環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經一個至五個R^4取代；且其中若該雜環烷基及雜芳基上之雜原子為N，則該N

視情況經$R^{4'}$取代；或R^2為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經NH_2、OH或氰基取代；

R^{3a}及R^{3b}在每次出現時獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^4在每次出現時獨立地為鍵、氘、鹵素、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、側氧基、$-OR^5$、$-SR^5$、$-S(O)R^9$、$-S(O)_2R^9$、$-NR^{11a}R^{11b}$、$-C(O)R^{10}$、$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3員至7員環烷基)、具有一個至三個雜原子之$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4員至10員雜環烷基)、具有一個至三個雜原子之$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(5員至10員雜芳基)或$-(CR^{3a}R^{3b})_n$-C_6-C_{12}芳基，其中該烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基各自視情況及獨立地經一個至五個氘、鹵素、OR^5、$-SR^5$、$-NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基、C_3-C_6環烷基或-C_1-C_6烷氧

基取代；或兩個R^4與其各自鍵合之各別碳一起形成3員至6員環烷基或4員至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經一個至三個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基或C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；且其中若該雜環烷基上之雜原子為N，則該N視情況經$R^{4'}$取代；

$R^{4'}$獨立地為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-$C(O)R^{10}$、-$S(O)_2R^9$、-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(3員至7員環烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(4員至10員雜環烷基)或$C(O)(CH_2)_tCN$；其中該烷基、烯基、環烷基或雜環烷基各自視情況及獨立地經一個至五個氘、氟、鹵素、OH、氰基或C_1-C_6烷氧基取代；或R^4及$R^{4'}$與其各自鍵合之各別原子一起形成3員至6員環烷基或4員至6員雜環烷基，其中該環烷基或雜環烷基視情況經一個至三個鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基取代，其中該烷基或烷氧基視情況經鹵素、氘、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$或氰基取代；

R^5獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經鹵素、氘、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基硫基、-$NR^{11a}R^{11b}$、氰基、C_1-C_6烷基或C_3-C_6環烷基取代；或兩個R^5與其所鍵結的氧原子一起形成5員或6員雜環烷基；

R^6為-$C(O)NHR^7$、CO_2R^7或氰基；

R^7為氫或C_1-C_6烷基；

各R^8獨立地為氫、鹵素、氰基、-OR^5、-SR^5、-$NR^{11a}R^{11b}$、C_6烷基、C_3-C_6環烷基、3員至10員雜環烷基或5員至6員雜芳基或芳基，其中該烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基視情況經一個至三個鹵素、-$NR^{11a}R^{11b}$、OR^5、-SR^5、氰基、C_1-C_3烷基、-$C(O)R^{10}$或側氧基取代；

$R^{8'}$為氫、氘、鹵素、氰基、-OR^5、-SR^5或$NR^{11a}R^{11b}$；

R^9為-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4員至6員環烷基)、-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(4員至6員雜環烷基)或-$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9芳基)，其中該烷基、環烷基、雜環烷基或芳基各自視情況經氘或C_1-C_3烷基取代；

R^{10}為C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、鹵素、OH、C_1-C_6烷氧基或氰基取代；

R^{11a}及R^{11b}各自獨立地為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基視情況經氘、C_1-C_6烷氧基或氰基取代；且若為C_2-C_6烷基，則該烷基視情況經氘、C_1-C_6烷氧基、氰基、鹵素或OH取代；

m獨立地為0、1、2或3；

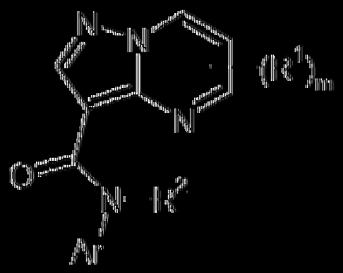
n獨立地為0、1、2或3；

p獨立地為0或1；及

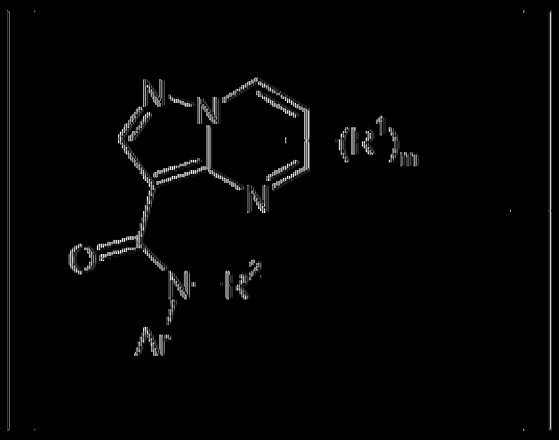
t為1、2或3；

如WO 2015/150995及US 2015/0284405中所定義及描述，該等專利中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

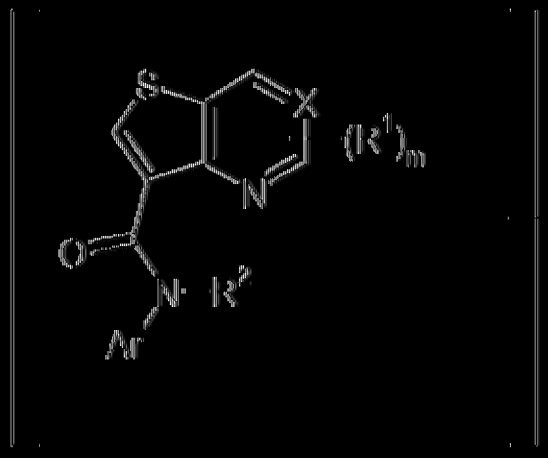
[0216] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4抑制劑 或 ；由此形成式I-yyy-1或I-yyy-2之化合物：



I-yyy-1



I-yyy-2

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中：

X為N或CH

m為1或2；

Ar為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

R^1為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羥基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基、胺基C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{3-6}環烷基胺基、胺基C_{3-6}環烷基胺基、胺基C_{3-6}雜環烷基胺基、胺基羰基、鹵基、羥基C_{1-6}烷基或羥基C_{1-6}烷氧基；及

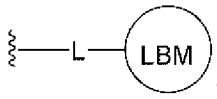
R^2為氫或C_{1-6}烷基；

如WO 2012/007375及US 2012/0015962中所定義及描述，該等專利

中之每一者之全部內容以引用之方式併入本文中。

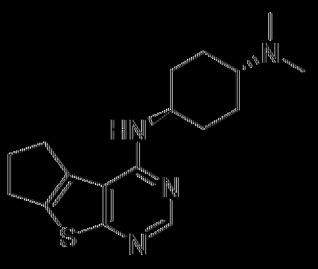
【0217】如上文所定義及本文中所描述，IRAK為能夠結合至IRAK-1、IRAK-2、IRAK-3或IRAK-4中之一或多者的IRAK結合部分。

【0218】在一些實施例中，IRAK為能夠結合至IRAK-1之IRAK結合部分。在一些實施例中，IRAK為能夠結合至IRAK-2之IRAK結合部分。在一些實施例中，IRAK為能夠結合至IRAK-3之IRAK結合部分。在一些實施例中，IRAK為能夠結合至IRAK-4之IRAK結合部分。

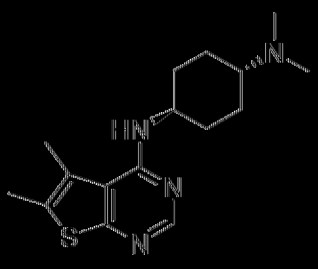
【0219】在一些實施例中，IRAK係選自Aurigene Discovery Tech. Ltd. Presentation: *Novel IRAK-4 Inhibitors exhibit highly potent anti-proliferative activity in DLBCL cell lines with activation MYD88 L264P mutation*中所述之部分，諸如(例如) AU-5850、AU-2807、AU-6686及AU-5792，其中 

連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

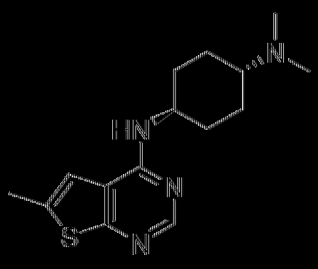
【0220】在一些實施例中，IRAK係選自Scott, J.S.等人，*Discovery and Optimization of Pyrrolopyrimidine Inhibitors of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 (IRAK4) for the Treatment of Mutant MYD88 Diffuse Large B-cell Lymphoma*. J. Med. Chem. Manuscript, 2017年11月29日, 10.1021/acs.jmedchem.7b01290中所述之部分，諸如(例如)：



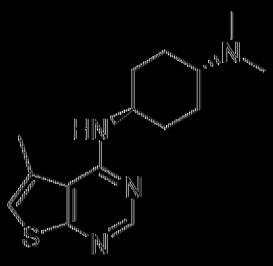
化合物 1



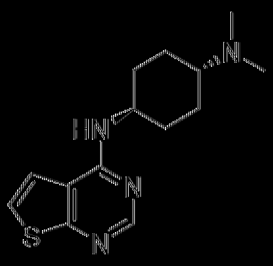
化合物 2



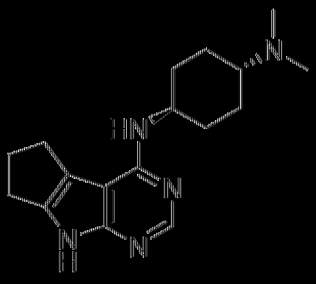
化合物 3



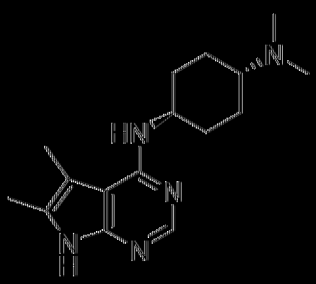
化合物 4



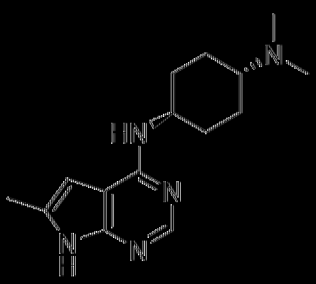
化合物 5



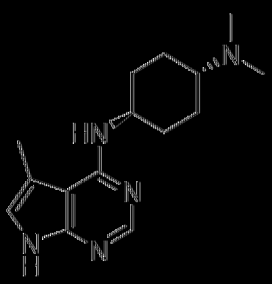
化合物 6



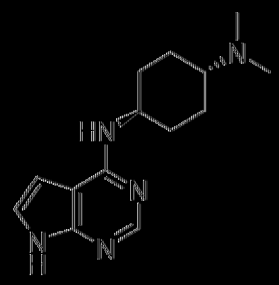
化合物 7



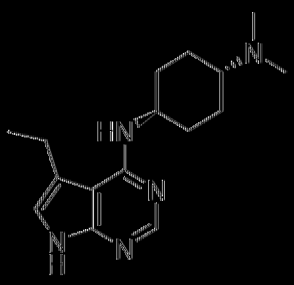
化合物 8



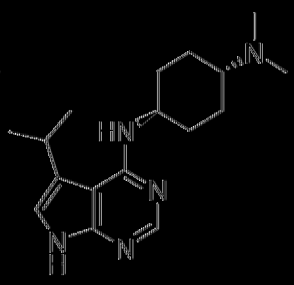
化合物 9



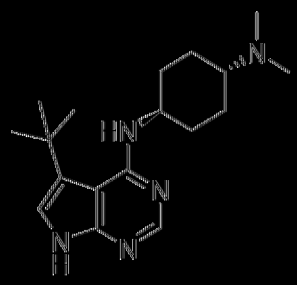
化合物 10



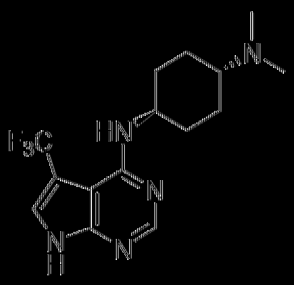
化合物 11



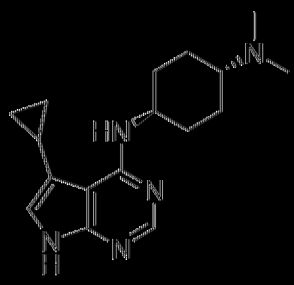
化合物 12



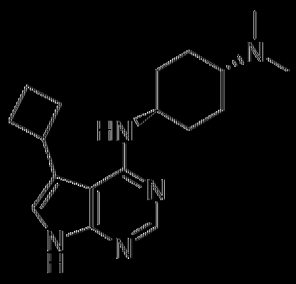
化合物 13



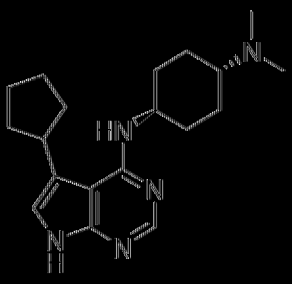
化合物 14



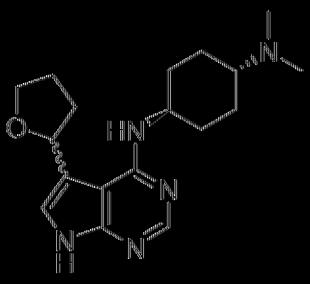
化合物 15



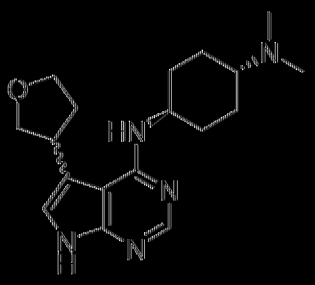
化合物 16



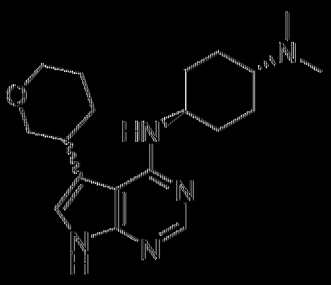
化合物 17



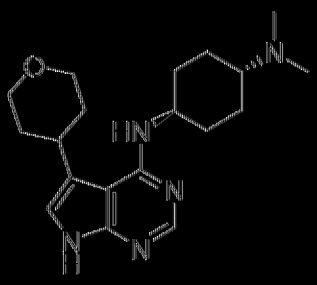
化合物 18a/b



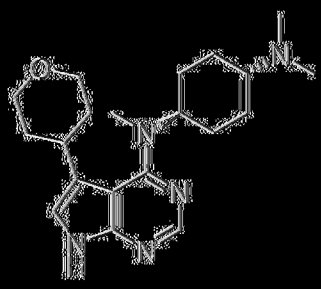
化合物 19a/b



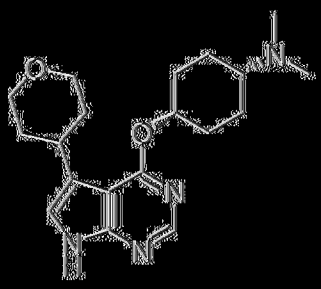
化合物 20



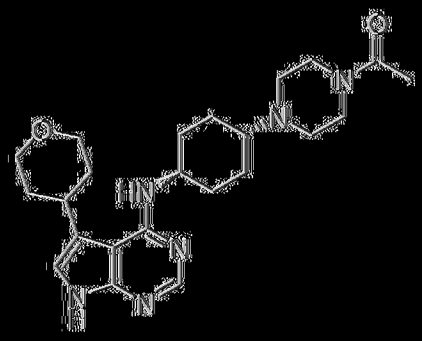
化合物 21



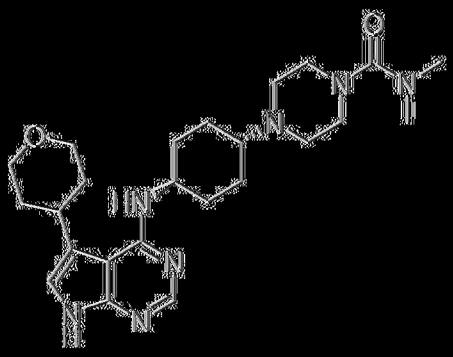
化合物 22



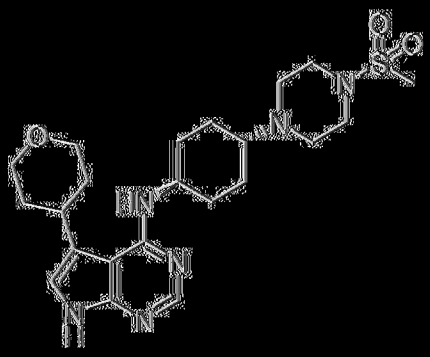
化合物 23



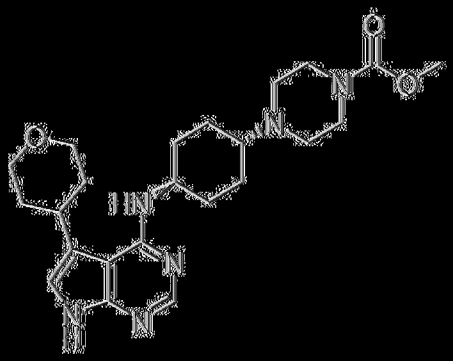
化合物 24



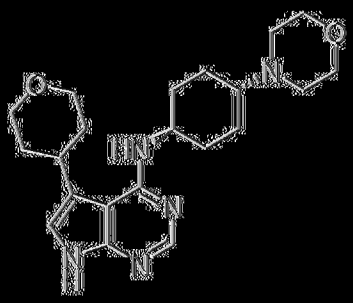
化合物 25



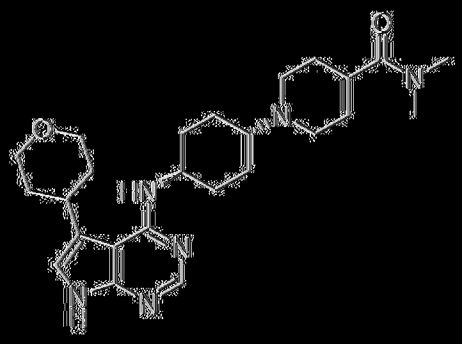
化合物 26



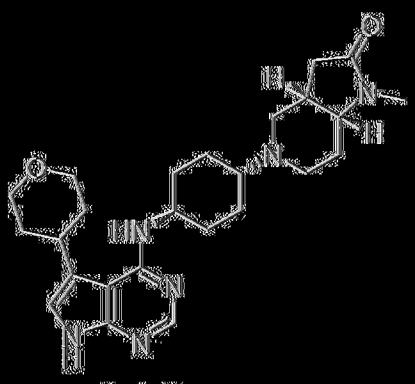
化合物 27



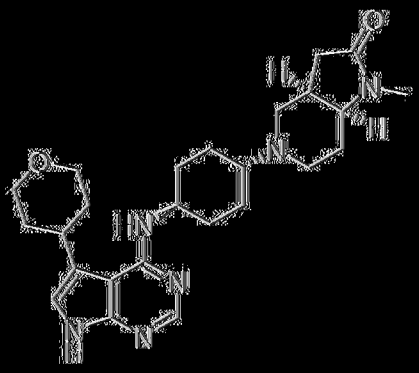
化合物 28



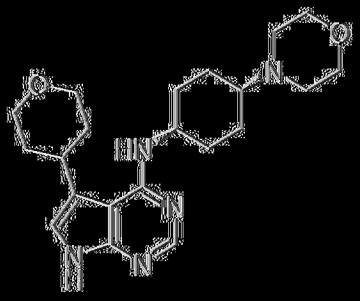
化合物29



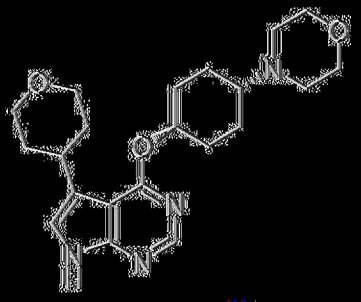
化合物30



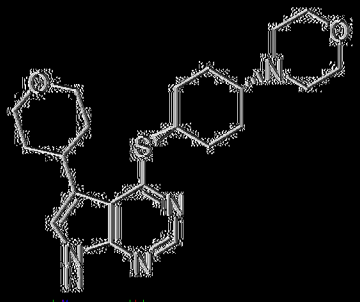
化合物31



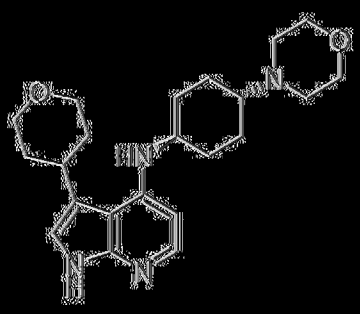
化合物32



化合物33



化合物34



化合物35

及



化合物36

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

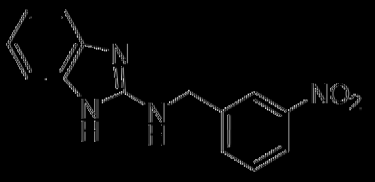
[0221] 在一典型實施例中，IRAK係選自Powers, J.P.等人，*Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4*, Bioorg. Med Chem Lett. (2006) 16(11): 2842-45中所述之部分，諸如(例如)：



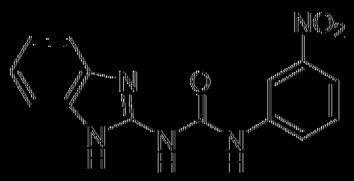
化合物1



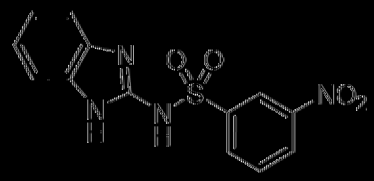
化合物2



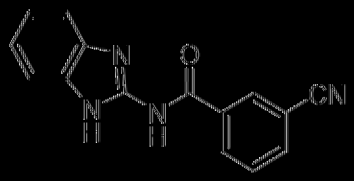
化合物3



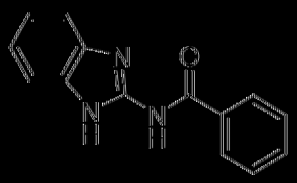
化合物4



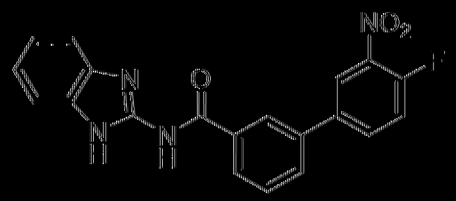
化合物5



化合物6



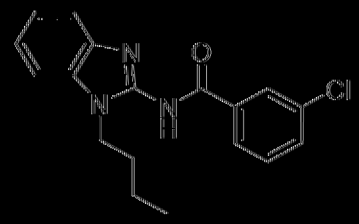
化合物7



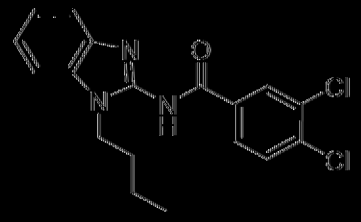
化合物8



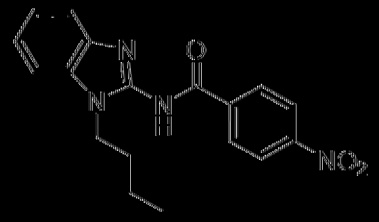
化合物9



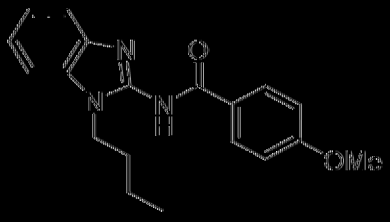
化合物10



化合物11



化合物12



化合物13



化合物 14



化合物 15



化合物 16



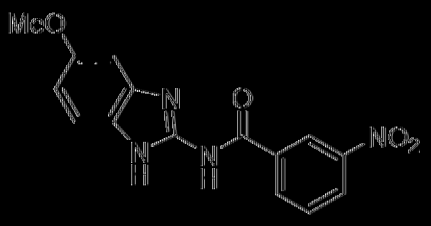
化合物 17



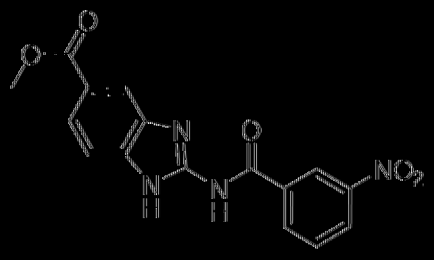
化合物 18



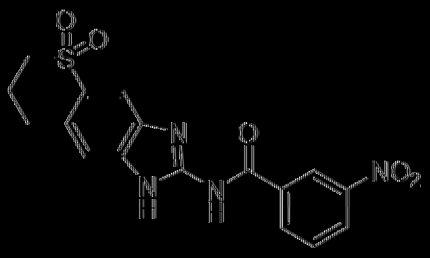
化合物 19



化合物 20



化合物 21



化合物 22



化合物 23



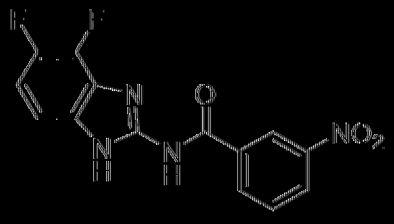
化合物 24



化合物 25



化合物 26



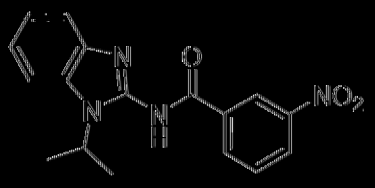
化合物 27



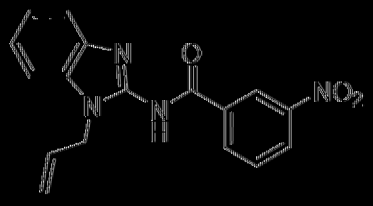
化合物 28



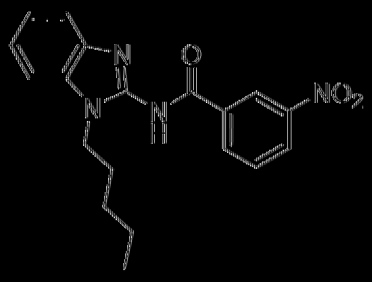
化合物 29



化合物 30



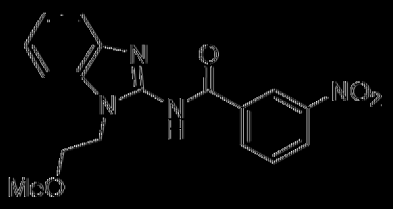
化合物 31



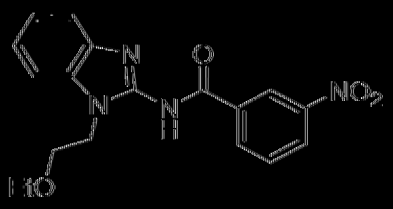
化合物 32



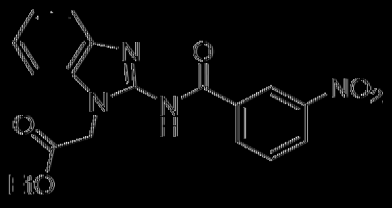
化合物 33



化合物 34



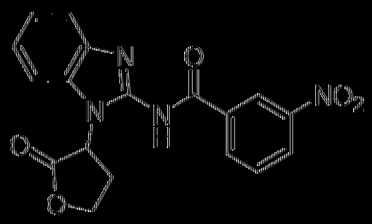
化合物 35



化合物 36



化合物 37



化合物 38



化合物 39



化合物 40



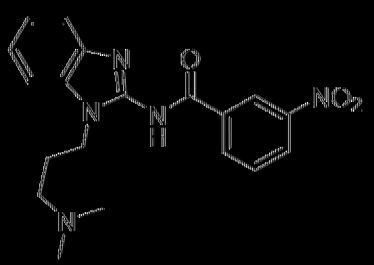
化合物 41



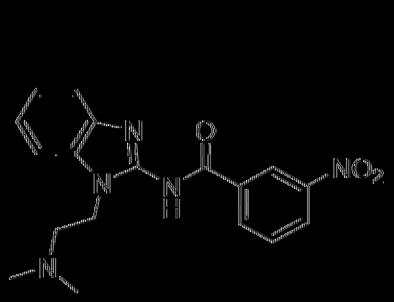
化合物 42



化合物 43



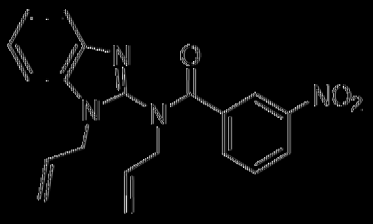
化合物 44



化合物 45

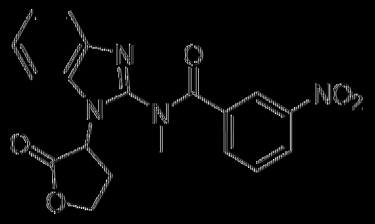


化合物 46



化合物 47

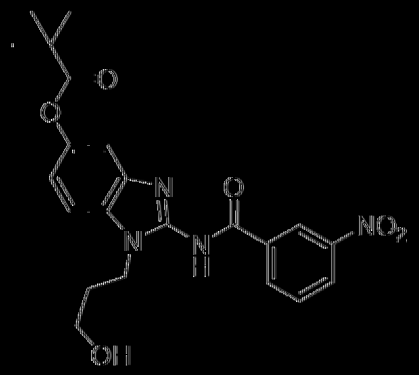
及



化合物 48

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0222] 在一些實施例中，IRAK係選自Wang, 等人，*Crystal Structure of IRAK-4 Kinase in Complex with Inhibitors: Serine/Threonine Kinase with Tyrosine as a Gatekeeper*, Structure, 2006, 14(12): 1835-44中所述之部分，諸如(例如)：



化合物 1

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0223] 在一些實施例中，IRAK係選自Wang, Z.等人，*Discovery of potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem Lett., 2015, 25(23):

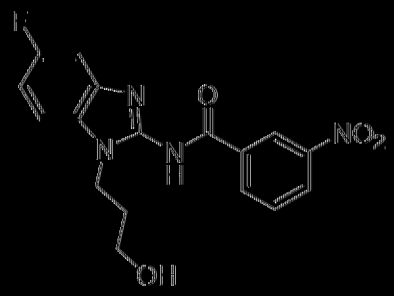
5546-50中所述之部分，諸如(例如)：



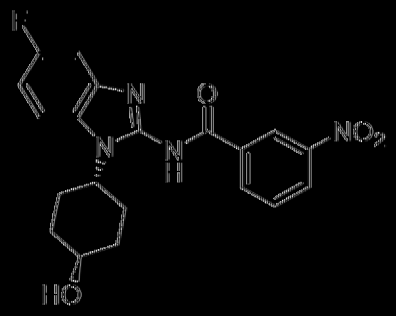
化合物 1



化合物 2



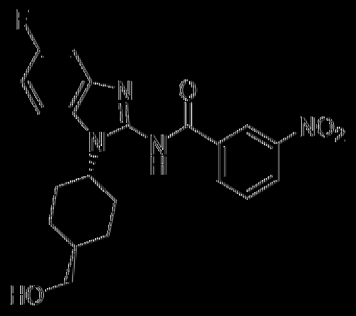
化合物 3



化合物 4



化合物 5



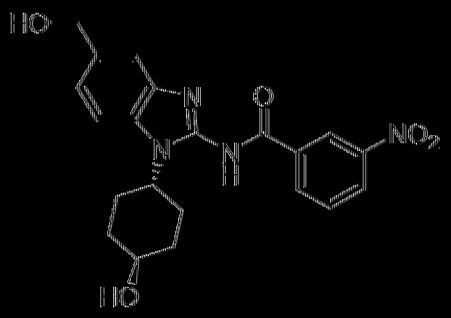
化合物 6



化合物 7



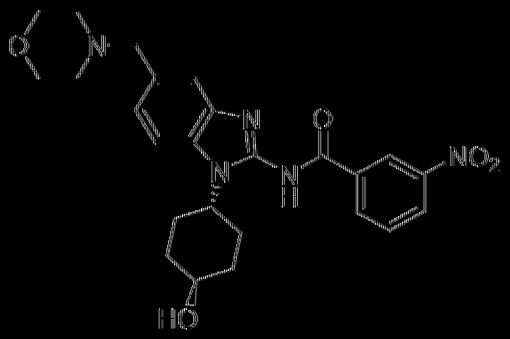
化合物 8



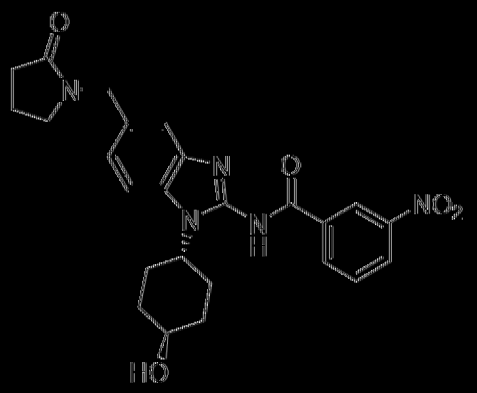
化合物 9



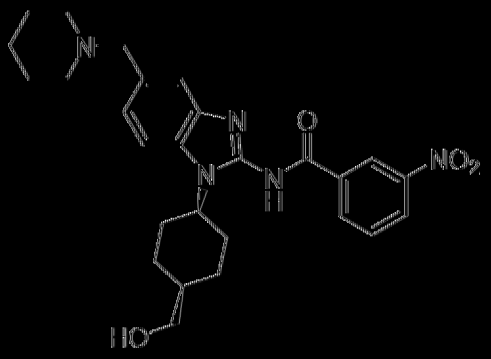
化合物 10



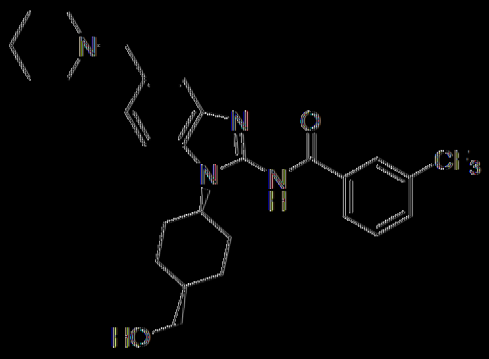
化合物 11



化合物 12



化合物 13



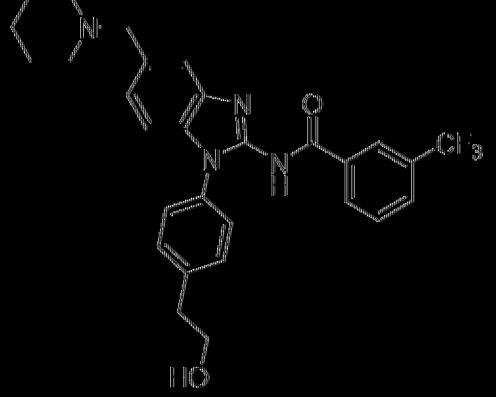
化合物 14



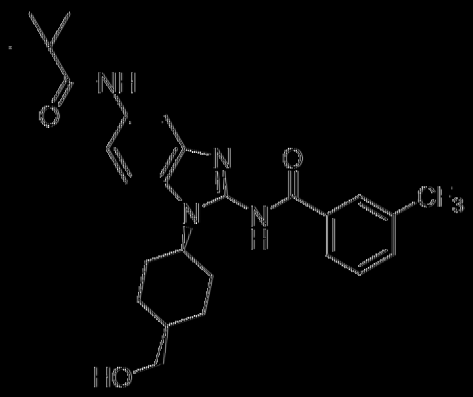
化合物 15



化合物 16

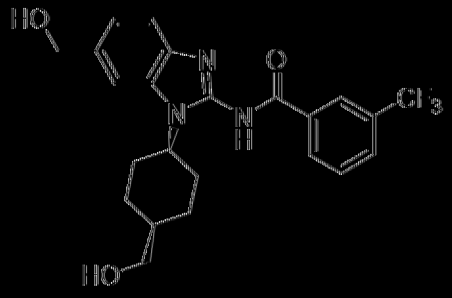


化合物 17



化合物 18

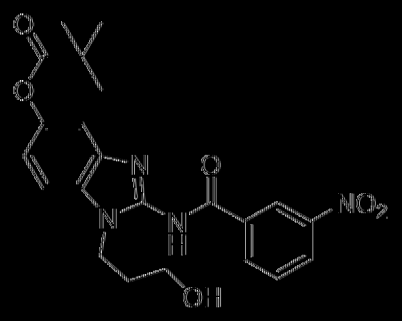
及



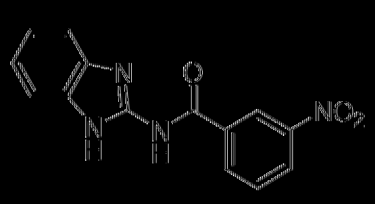
化合物 19

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0224] 在一些實施例中，IRAK係選自Chaudhary, D.等人，*Recent Advances in the Discovery of Small Molecule Inhibitors of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 (IRAK4) as a Therapeutic Target for Inflammation and Oncology Disorders*, J. Med Chem., 2015, 58(1): 96-110中所述之部分，諸如(例如)：



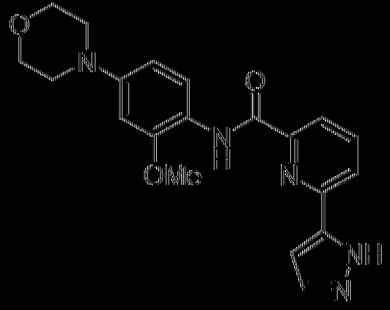
1



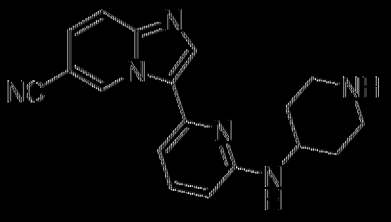
2



3



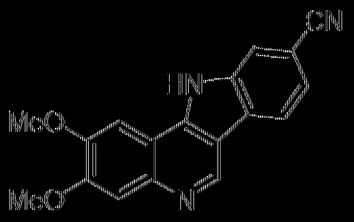
4



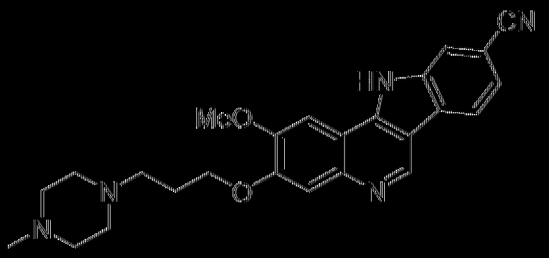
5



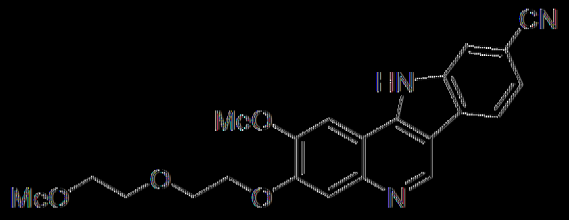
6



7



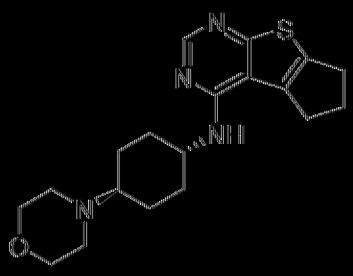
8



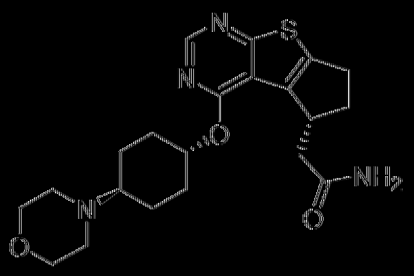
9



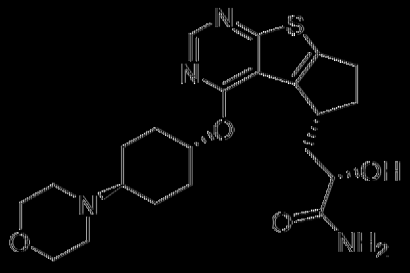
10



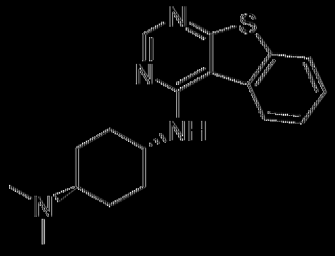
11



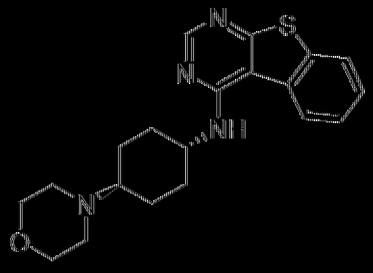
12



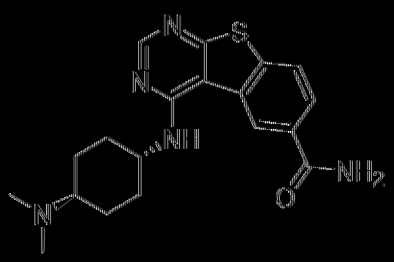
13



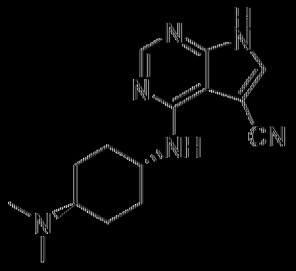
14



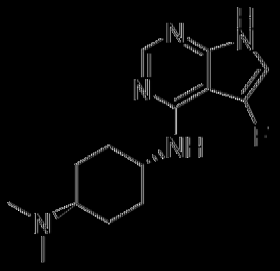
15



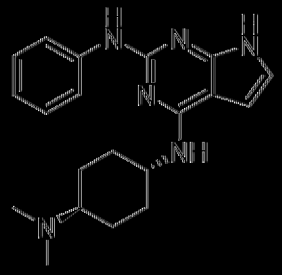
16



17



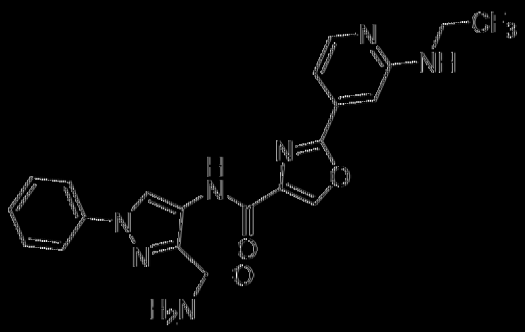
18



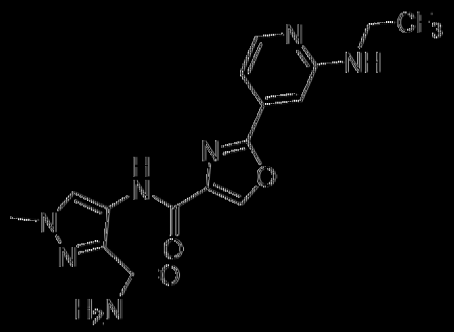
19



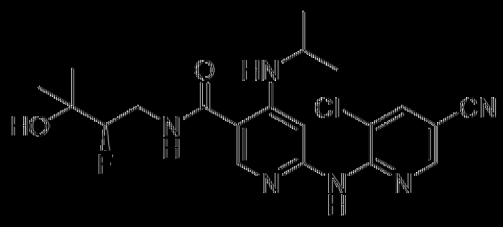
20 (AS244469')



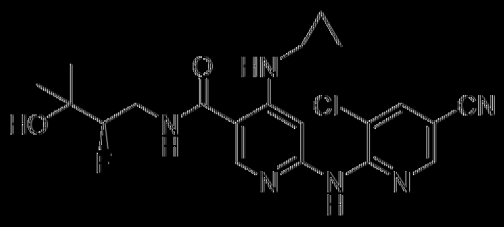
21



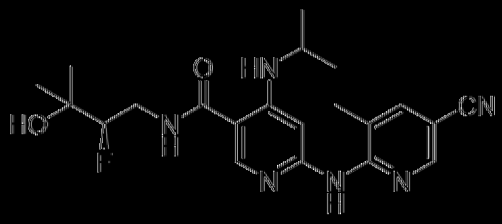
22



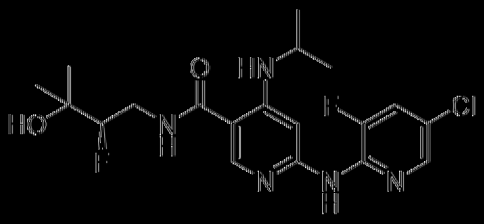
23



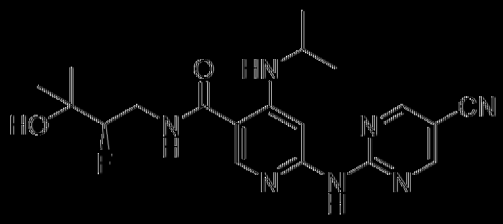
24



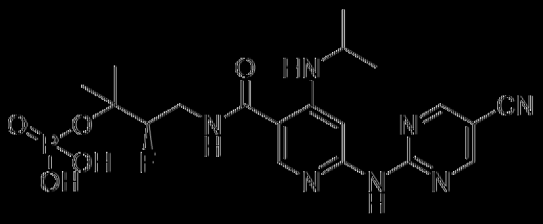
25



26



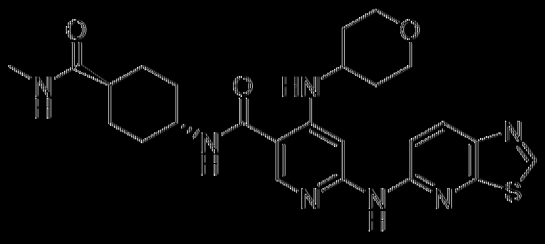
27



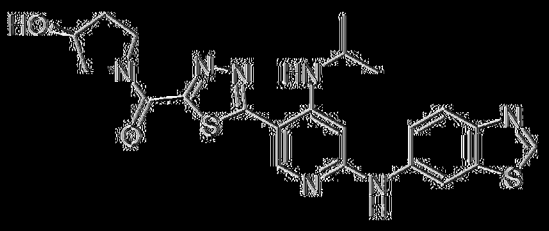
前藥



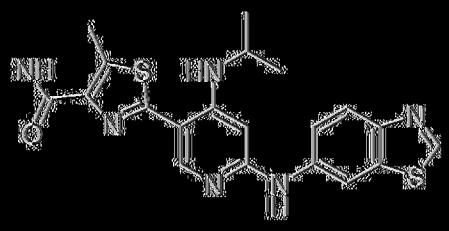
28



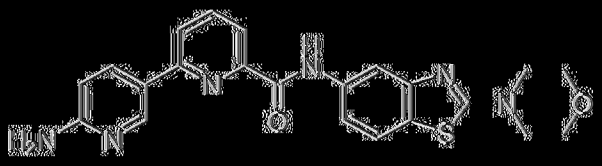
29



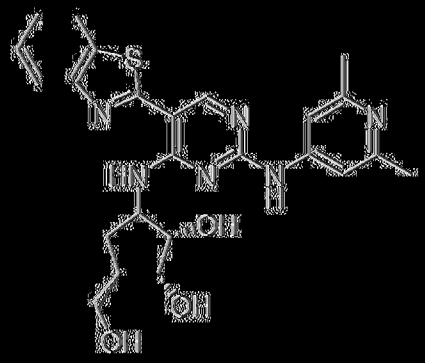
30



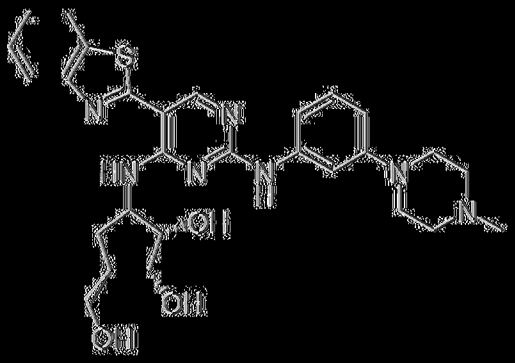
31



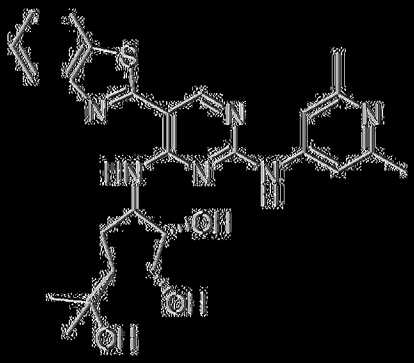
32



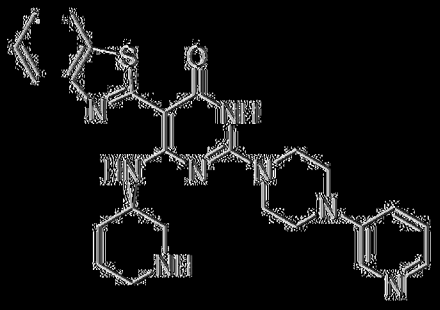
33



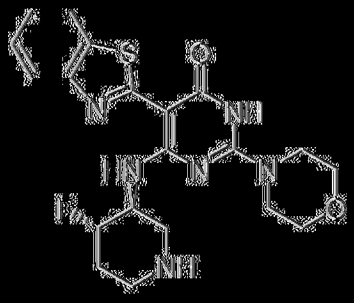
34



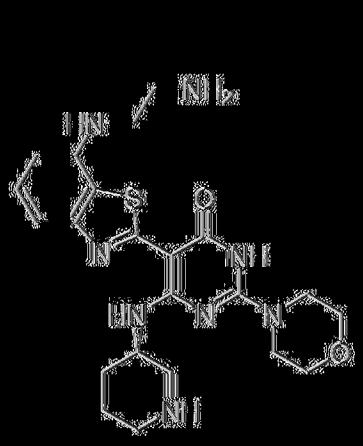
35



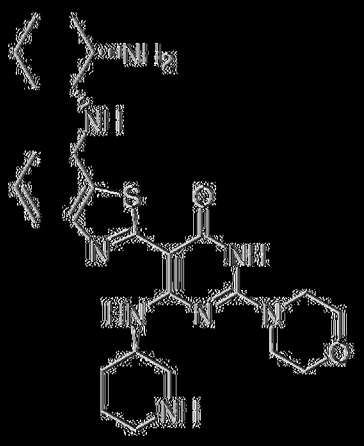
36



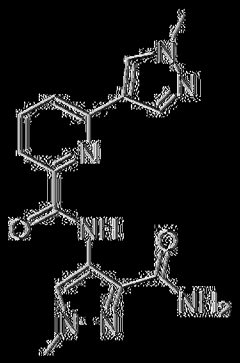
37



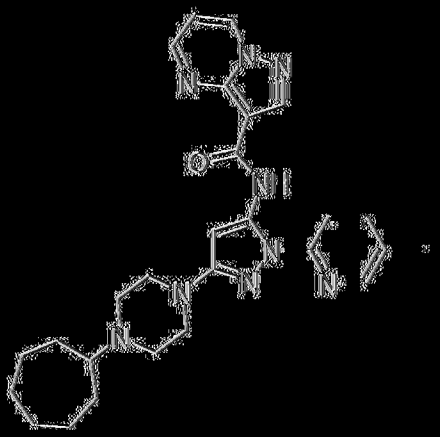
38



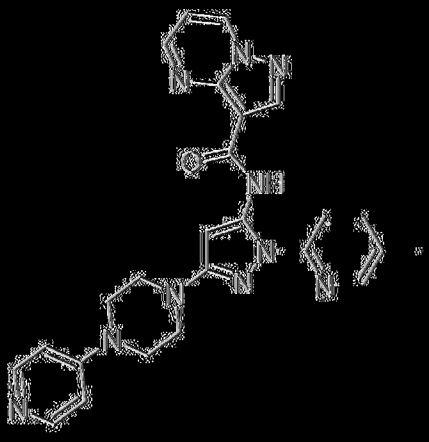
39



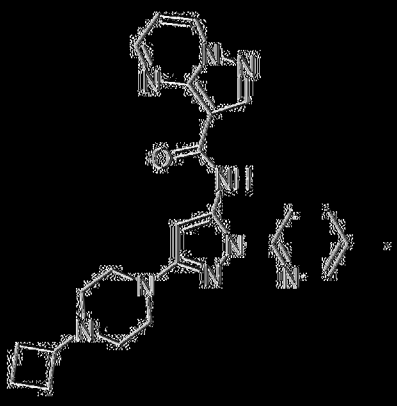
40



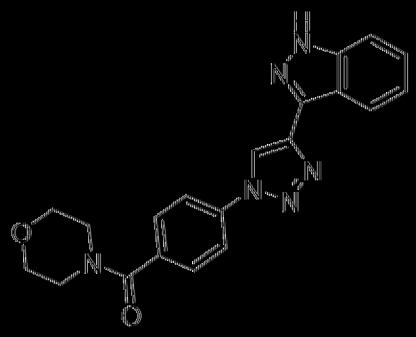
41



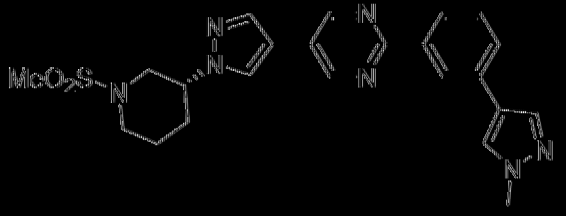
42



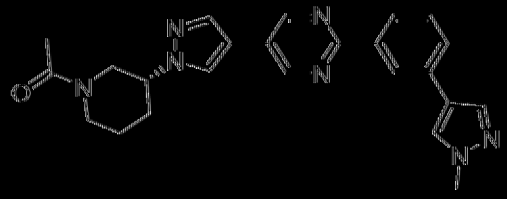
43



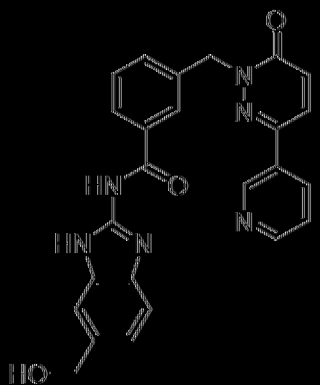
44



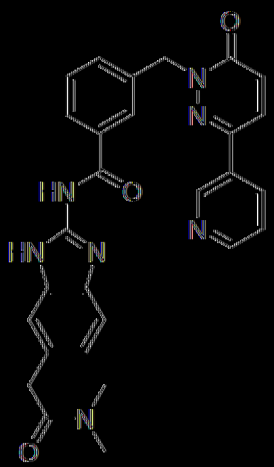
45



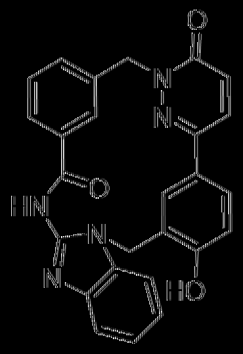
46



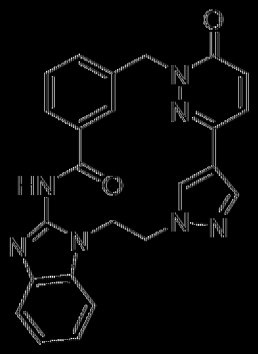
47



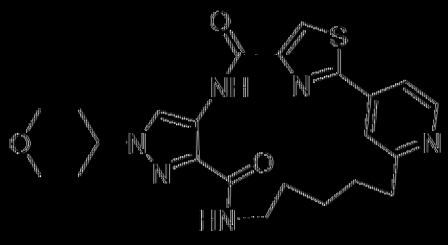
48



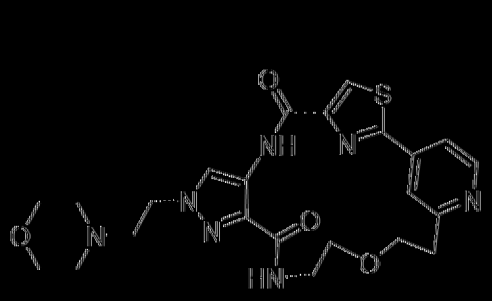
49



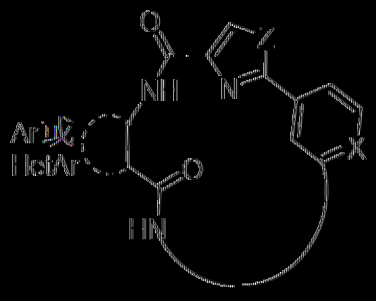
50



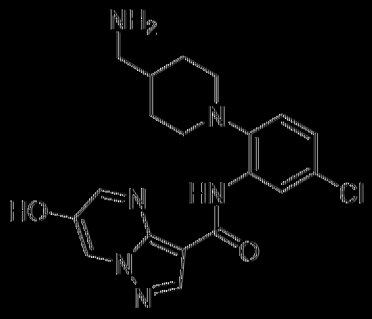
51



52

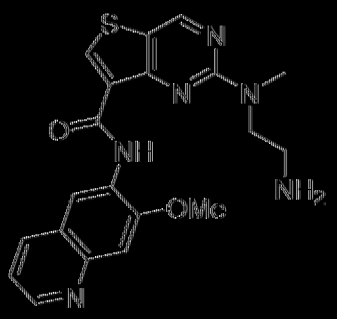


53

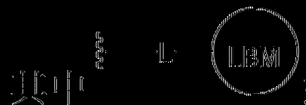


54

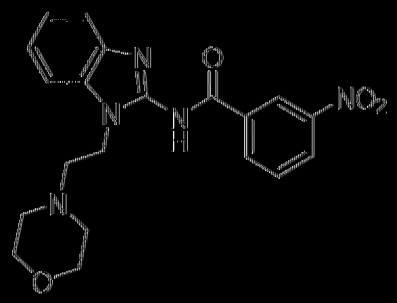
及

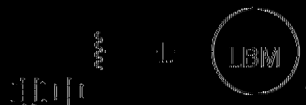


55

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

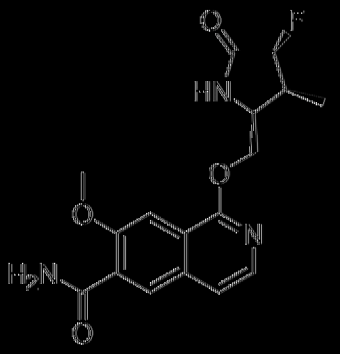
[0225] 在一典實施例中，IRAK係選自Zhang, D.等人，*Constitutive IRAK4 Activation Underlies Poor Prognosis and Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*, Clin. Can. Res., 2017, 23(7): 1748-59中所述之部分，諸如(例如)：



其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0226] 在一典實施例中，IRAK係選自Cushing, L.等人，*IRAK4 kinase controls Toll-like receptor induced inflammation through the transcription factor IRF5 in primary human monocytes*, J. Bio. Chem.,

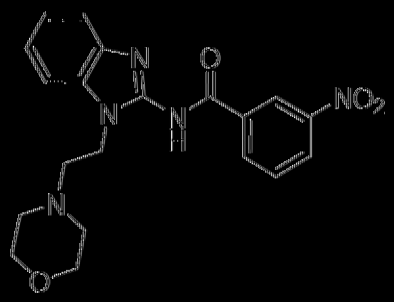
2017, 292(45): 18689-698中所述之部分，諸如(例如)：



PF-06426779

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0227] 在一典型實施例中，IRAK係選自Li, N.等人，*Targeting interleukin-1 receptor-associated kinase for human hepatocellular carcinoma*, J. Ex. Clin. Can. Res., 2016, 35(1): 140-50中所述之部分，諸如(例如)：



I-5409 (Sigma)

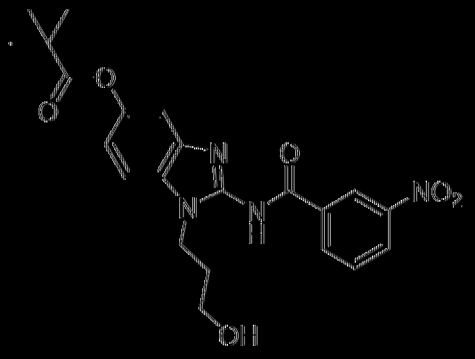
其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0228] 在一典型實施例中，IRAK係選自Dudhgaonkar, S.等人，*Selective IRAK4 Inhibition Attenuates Disease in Murine Lupus Models and Demonstrates Steroid Sparing Activity*, J. of Immun., 2017, 198(3): 1308-19中所述之部分，諸如(例如)：

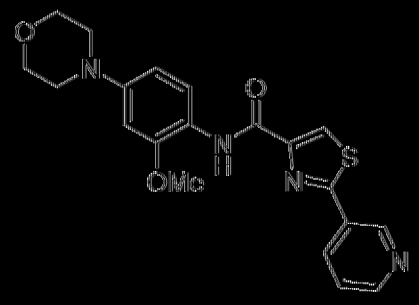
BMS-986126

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

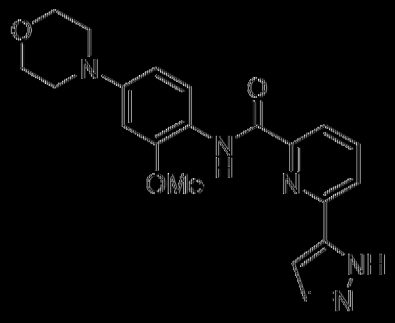
[0229] 在一些實施例中，IRAK係選自Wang, Z.等人，*IRAK-4 Inhibitors for Inflammation*, Cur. Top. Med. Chem., 2009, 9(8): 724-37中所述之部分，諸如(例如)：



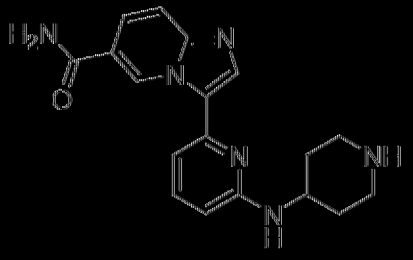
1



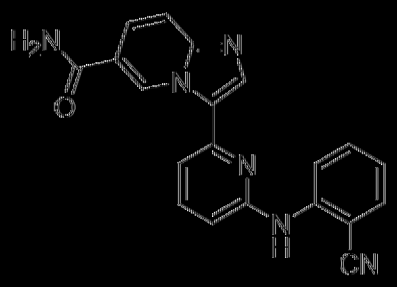
2



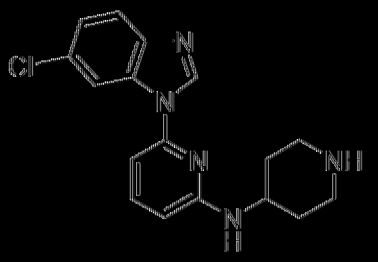
3



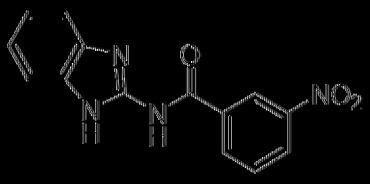
4



5



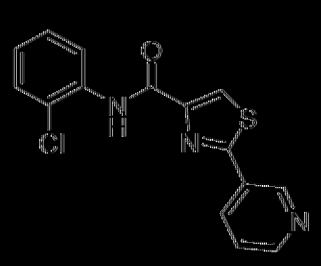
6



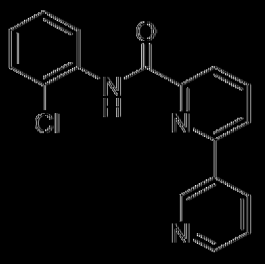
7



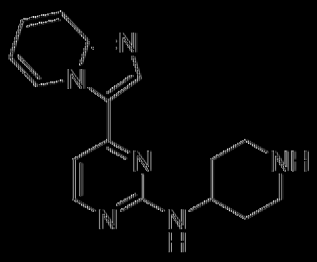
8



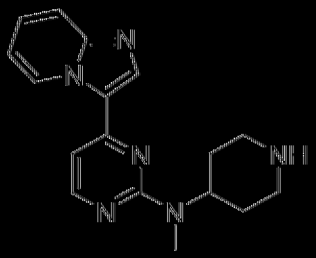
9



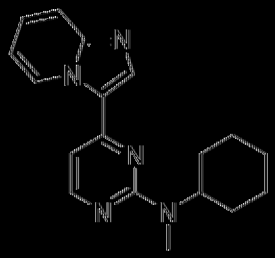
10



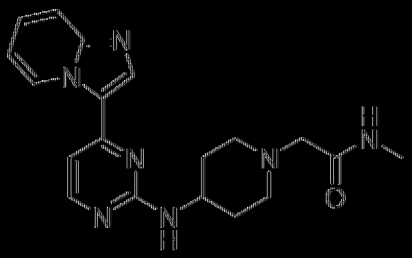
11



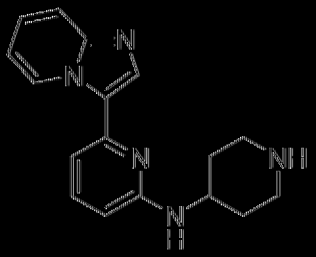
12



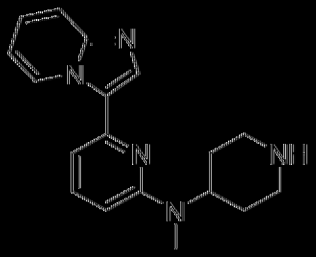
13



14



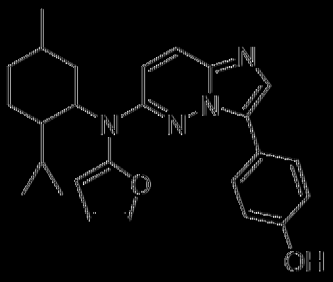
15



16



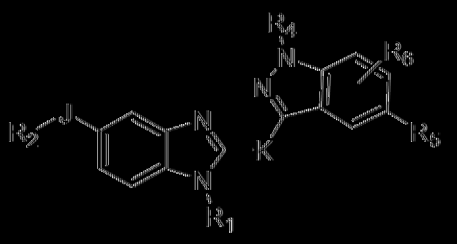
17



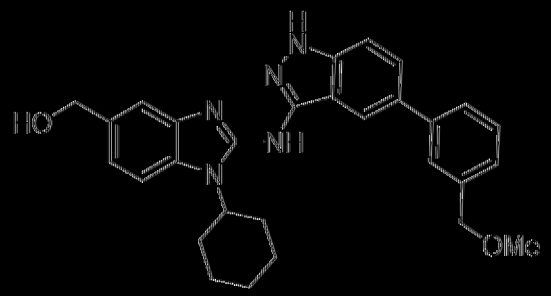
18



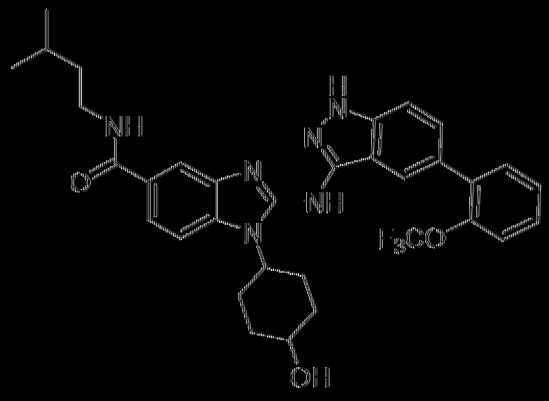
19



20



21

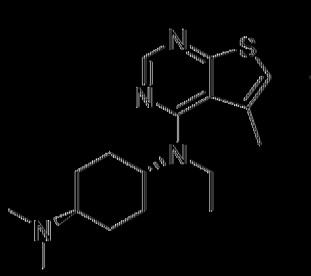


及

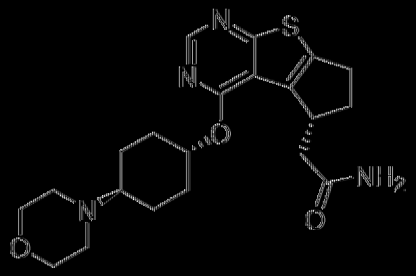
22

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

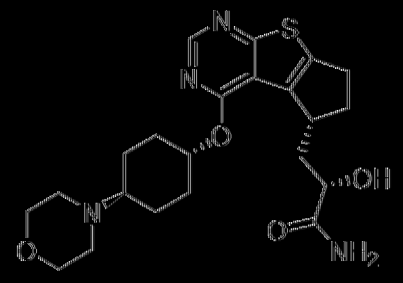
[0230] 在一些實施例中，IRAK係選自Kelly, P.N.等人，*Selective interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitors for the treatment of autoimmune disorders and lymphoid malignancy*, J. Exp. Med., 2015, 212(13): 2189-201中所述之部分，諸如(例如)：



ND-1659



ND-2110

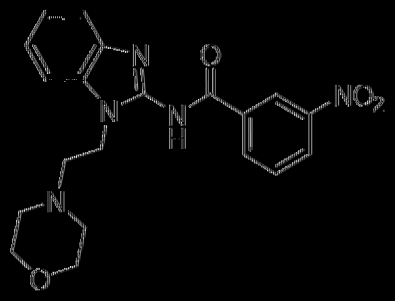


及

ND-2158

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

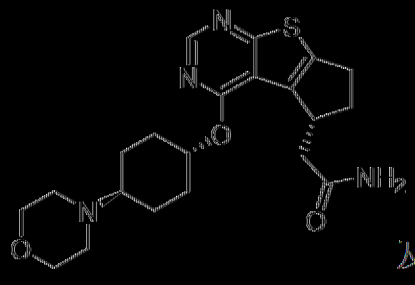
[0231] 在一典實施例中，IRAK係選自Dunne, A.等人，*IRAK1 and IRAK4 Promote Phosphorylation, Ubiquitation, and Degradation of MyD88 Adaptor-like (Mal)*, J. Bio. Chem., 2010, 285(24): 18276-82中所述之部分，諸如(例如)：



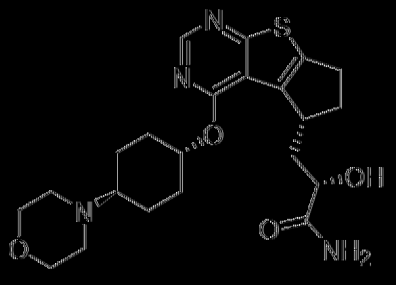
IRAK1/4抑制劑

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0232] 在一典實施例中，IRAK係選自Küppers, R., *IRAK inhibition to shut down TLR signaling in autoimmunity and MyD88-dependent lymphomas*, J. Exp. Med, 2015, 212(13): 2184中所述之部分，諸如(例如)：



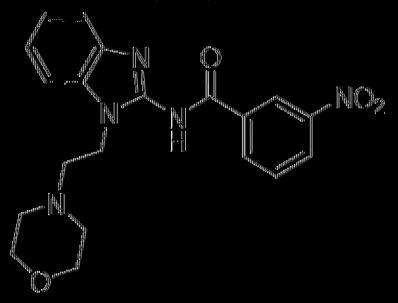
及



ND-2110　　ND-2158

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0233] 在一些實施例中，IRAK係選自Chiang, E.Y.等人，*Immune Complex-Mediated Cell Activation from Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis Patients Elaborate Different Requirements for IRAK1/4 Kinase Activity across human Cell Types*, J. Immunol., 2011, 186(2): 1279-88中所述之部分，諸如(例如)：



IRAK1/4抑制劑

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

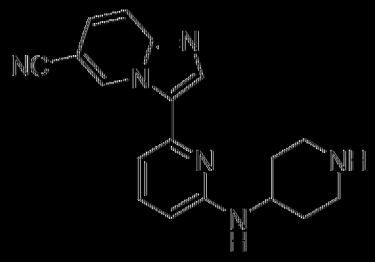
[0234] 在一些實施例中，IRAK係選自Lee, K.L.等人，*Discovery of Clinical Candidate 1-{[2S,3S,4S)-3-ethyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxyisoquinoine-6-carboxamide (PF-06650833), a Potent, Selective Inhibitor of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 9IRAK4), by Fragment-Based Drug Design*, J. Med. Chem., 2017, 60(13): 5521-42中所述之部分，諸如(例如)：



安進1



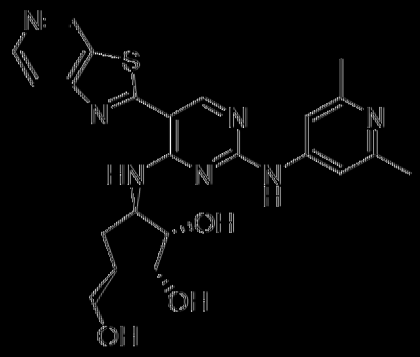
安進2



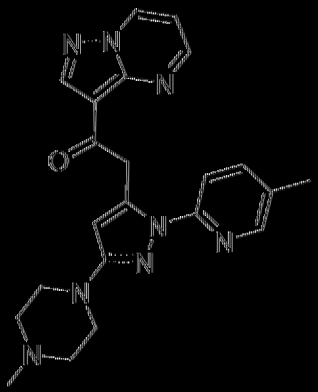
UCB 3



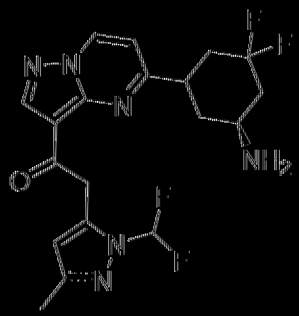
對照品 4



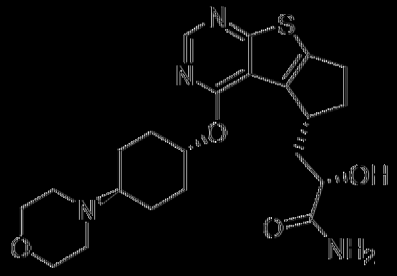
默克 5



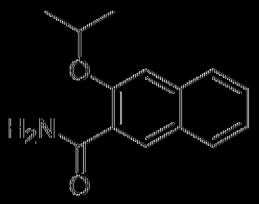
默克 6



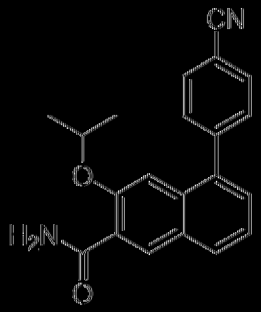
默克 7



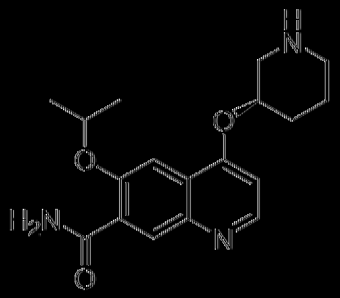
Nimbus 8



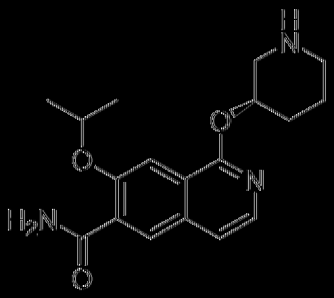
10



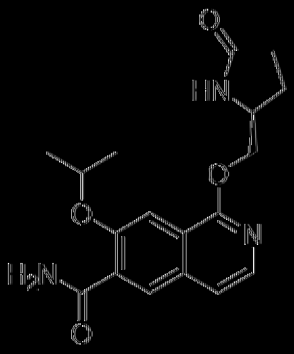
12



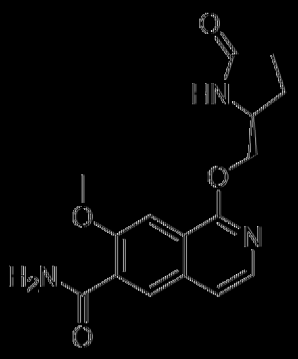
14



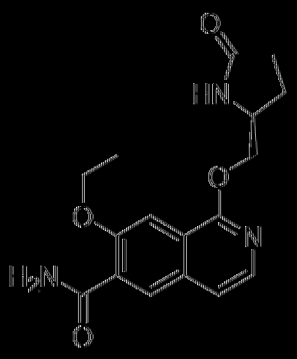
16



20



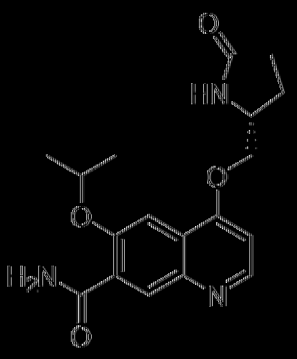
21



22



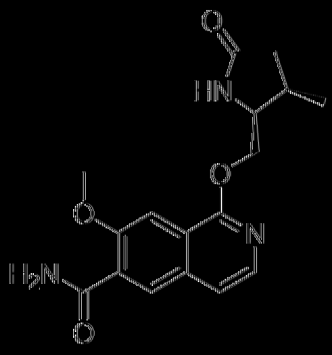
23



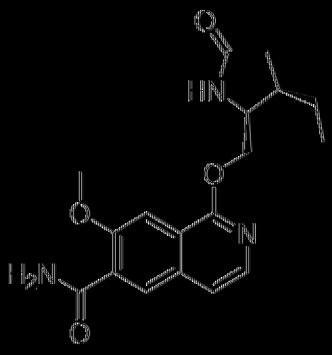
24



26



30



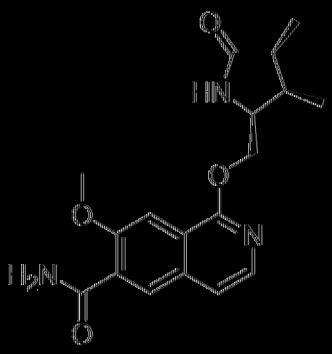
31



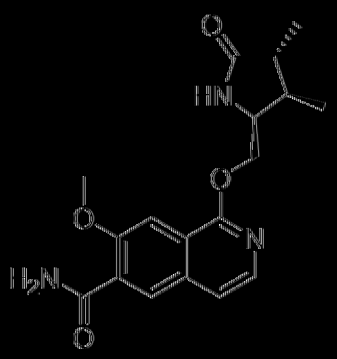
32



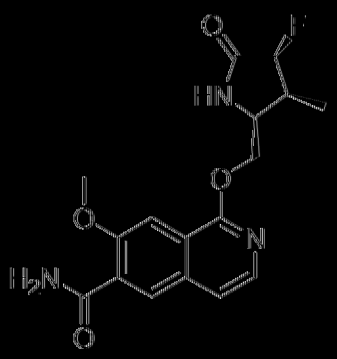
33



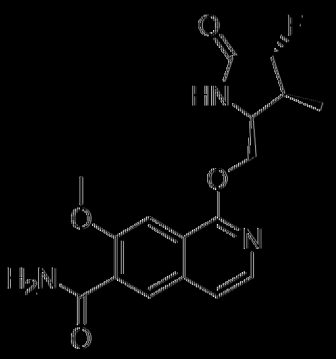
36



37



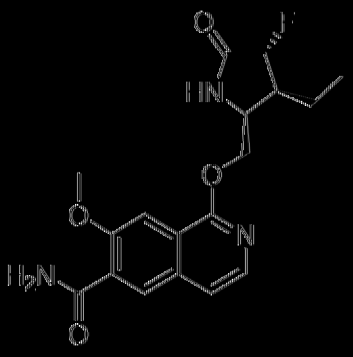
38



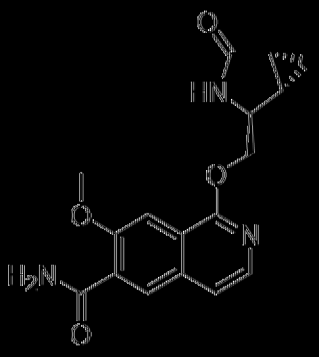
39



40



41

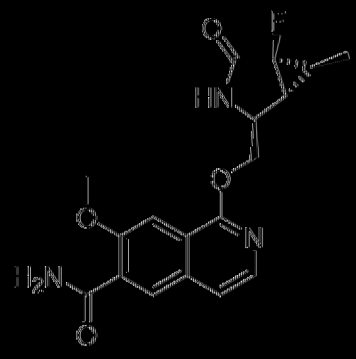


44



45

及



50

，

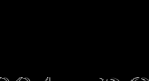
其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0235] 在一些實施例中，IRAK係選自Kondo, M.等人，*Renoprotective effects of novel interleukin-1 receptor-associated kinase 4 inhibitor AS2444697 through anti-inflammatory action in 5/6 nephrectomized rats*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 2014, 387(10): 909-19中所述之部分，諸如(例如)：



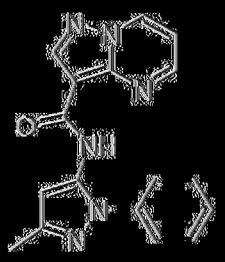
AS2444697

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

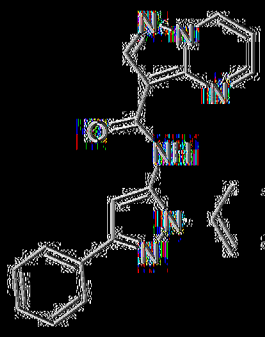
[0236] 在一些實施例中，IRAK係選自Song, K.W.等人，*The Kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells*, Mol. Immunol., 2009, 46(7): 1458-66中所述之部分，諸如(例如)：RO0884、RO1679或RO6245，其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0237] 在一些實施例中，IRAK係選自Vollmer, S.等人，*The mechanism of activation of IRAK1 and IRAK4 by interleukin-1 and Toll-like receptor agonists*, Biochem. J., 2017, 474(12): 2027-38中所述之部分，諸如(例如)：IRAK-IN-1A、JNK-IN-7及JNK-IN-8，其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

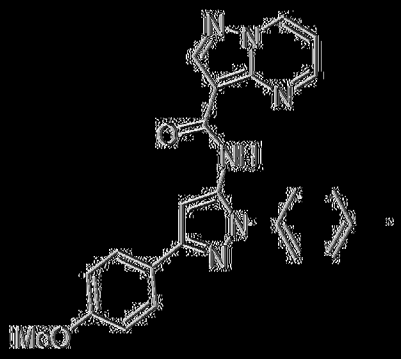
[0238] 在一些實施例中，IRAK配合體係選自McElroy, W.T.等人，*Potent and Selective Amidopyrazole Inhibitors of IRAK4 That Are Efficacious in a Rodent Model of Inflammation*, Med. Chem. Lett., 2015, 6(6): 677-82中所述之部分，諸如(例如)：



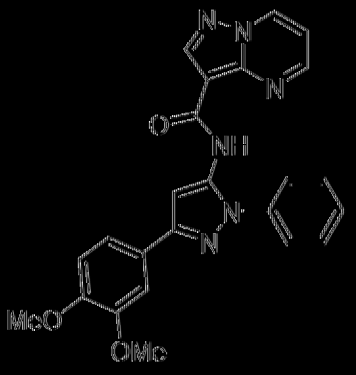
1



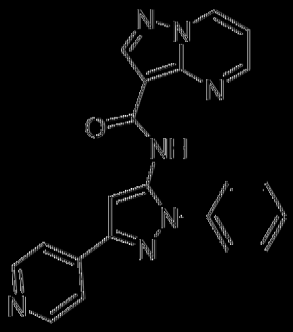
2



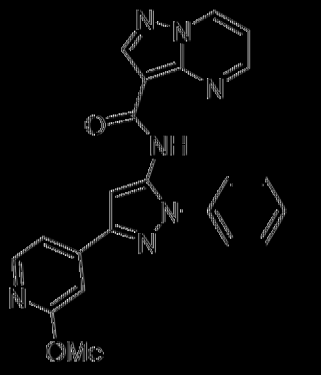
6



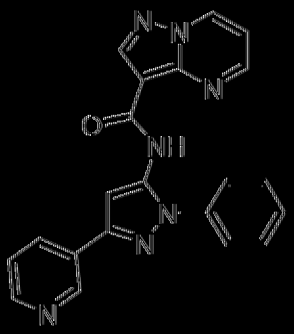
7



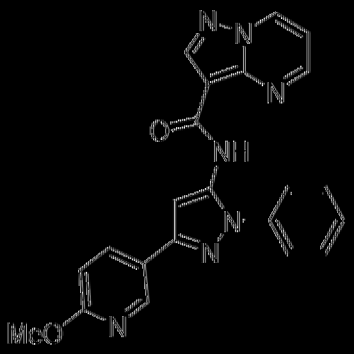
8



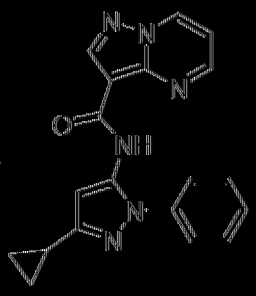
9



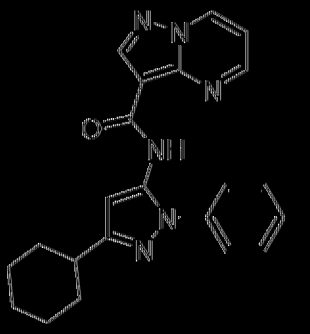
10



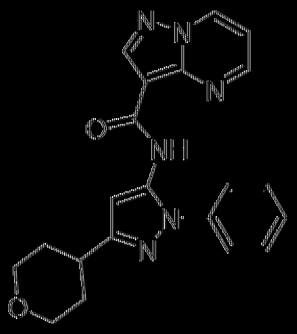
11



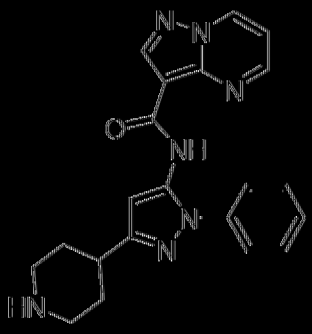
12



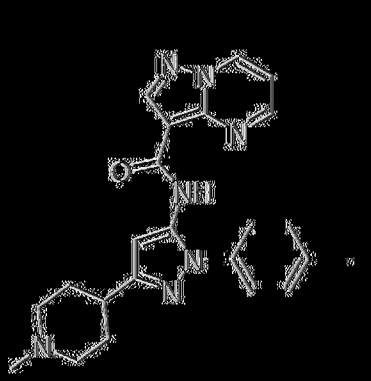
13



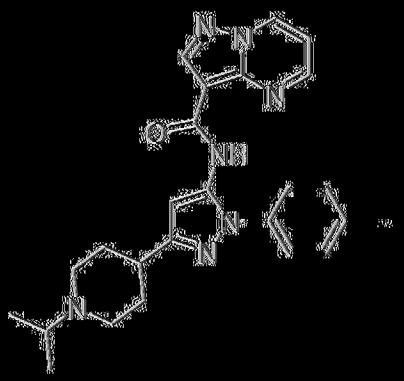
14



15



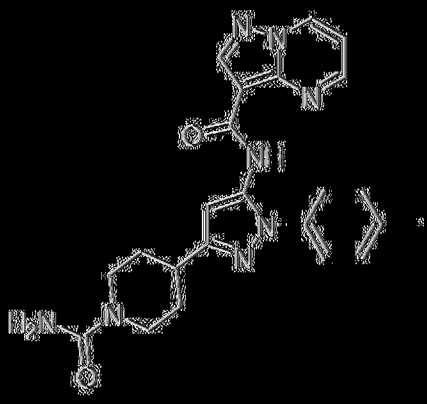
16



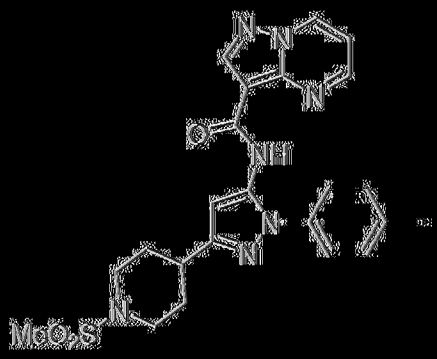
17



18



19



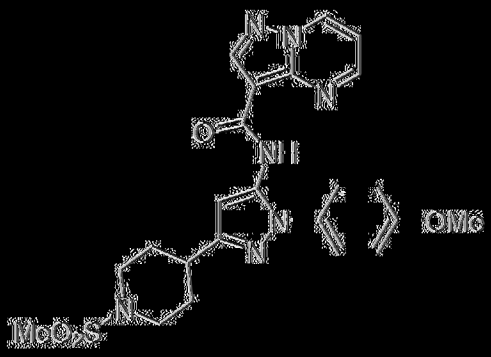
20



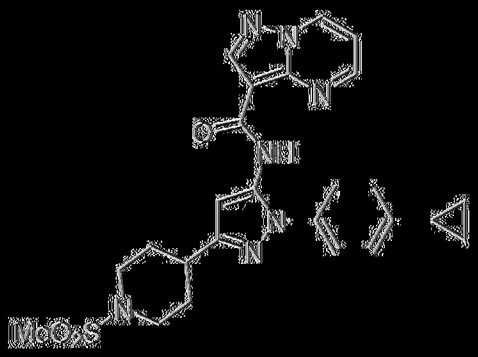
21



22



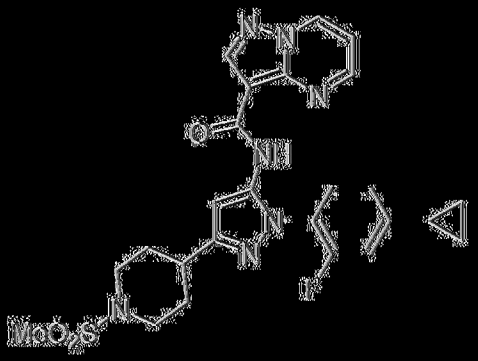
23



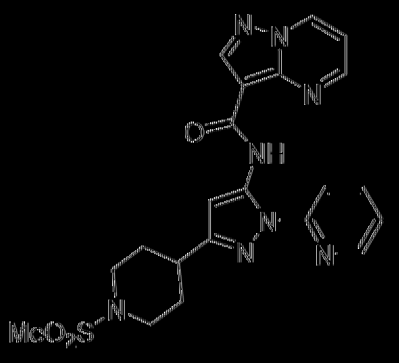
24



25



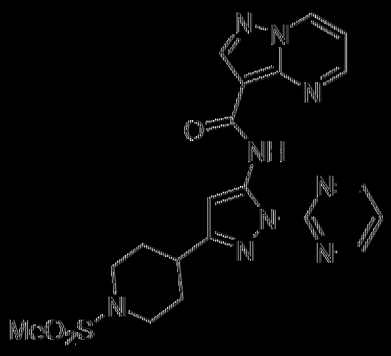
26



27



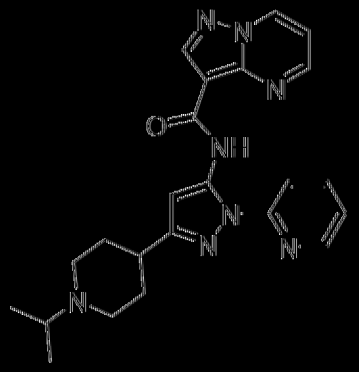
28



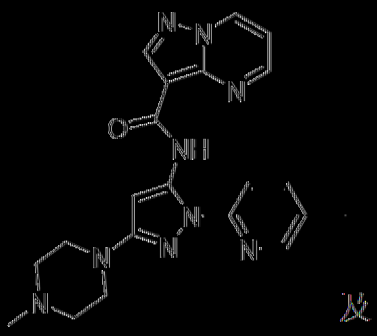
29



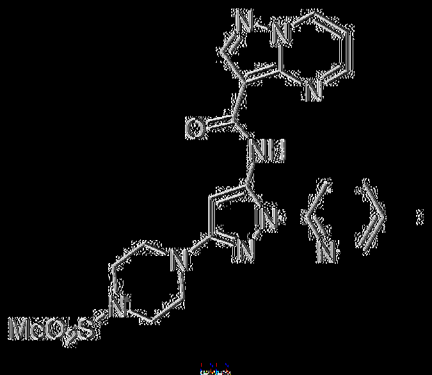
30



31



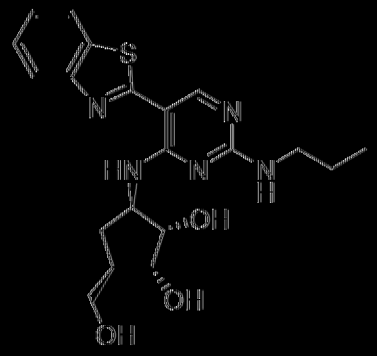
32 及



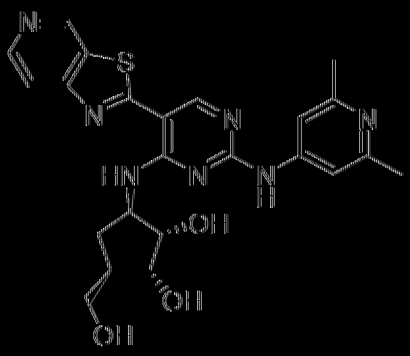
33

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

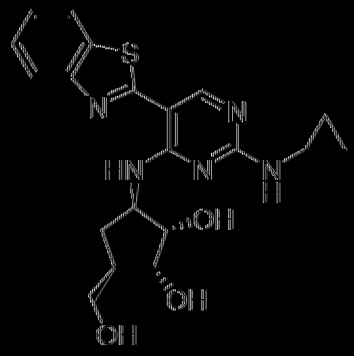
[0239] 在一些實施例中，IRAK配位體係選自W.M.等人，*Discovery and Structure Enabled Synthesis of 2,6-diaminopyrimidine-4-one IRAK4 Inhibitors*, Med. Chem. Lett., 2015, 6(8): 942-47中所述之部分，諸如(例如)：



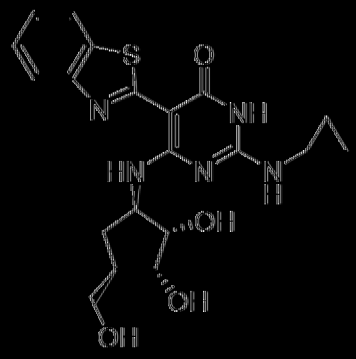
1



2



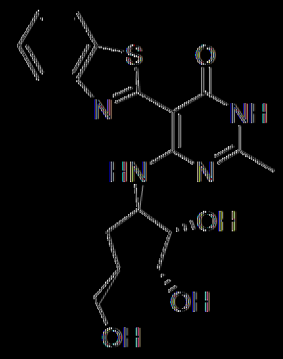
3



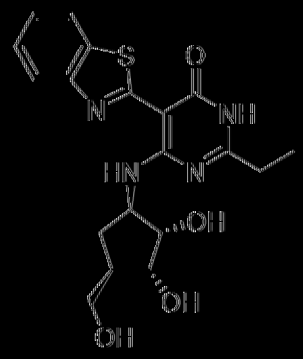
4



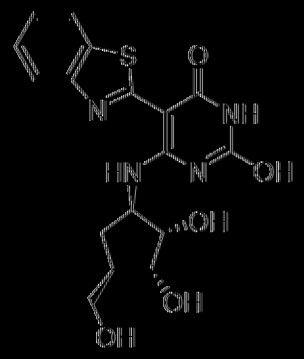
5



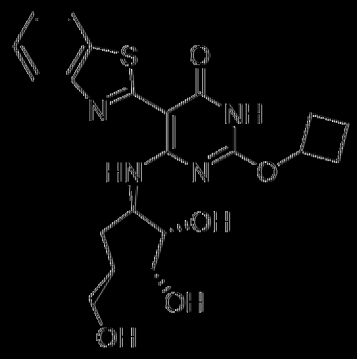
6



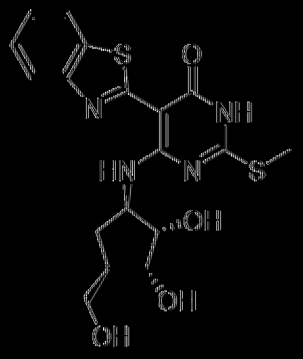
7



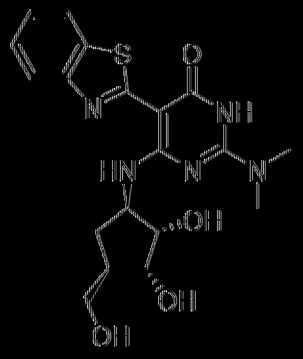
8



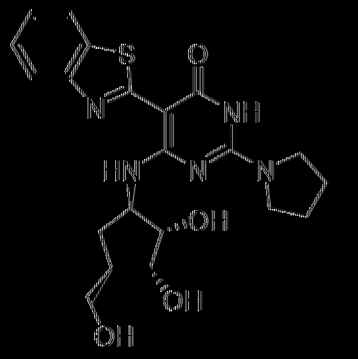
9



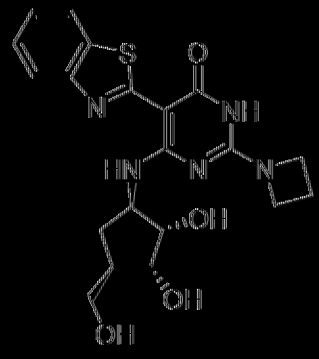
10



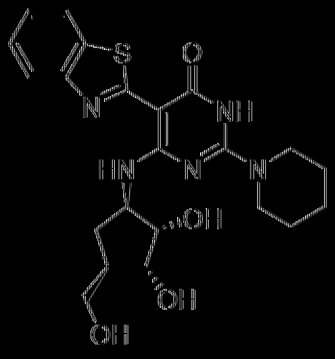
11



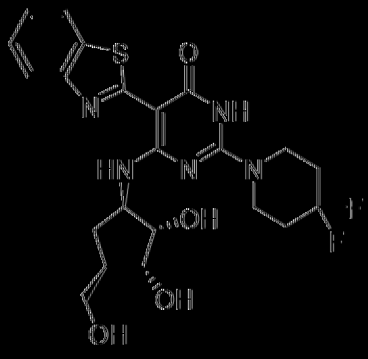
12



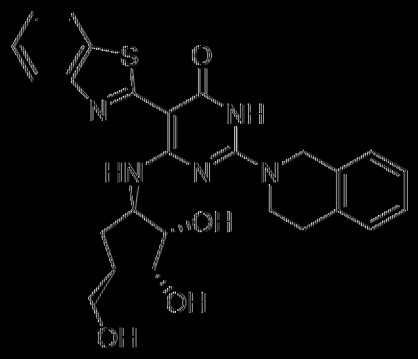
13



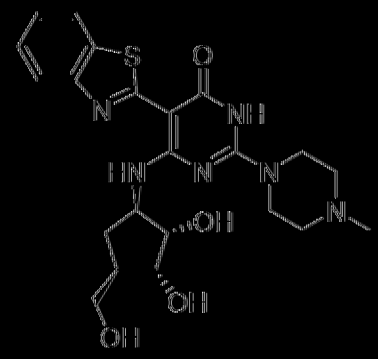
14



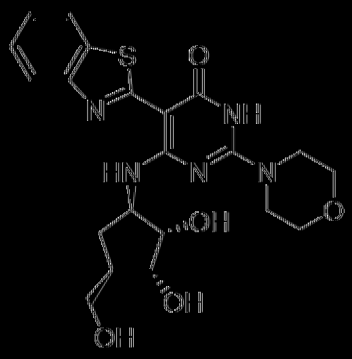
15



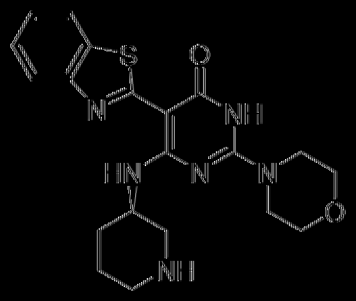
16



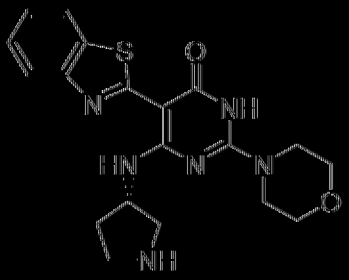
17



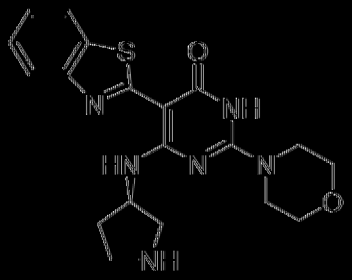
18



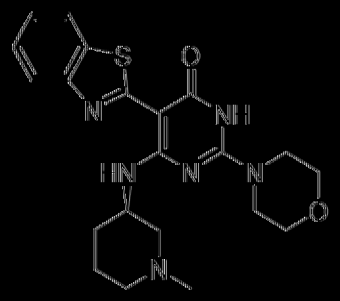
19



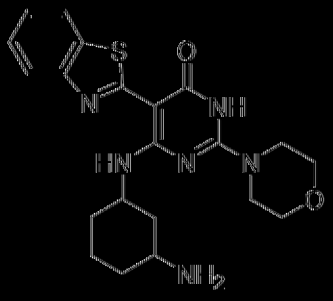
20



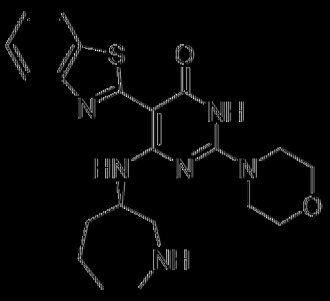
21



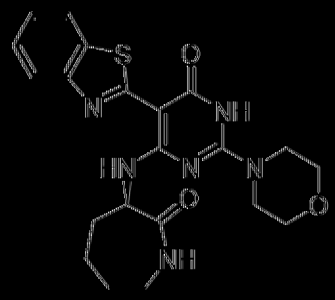
22



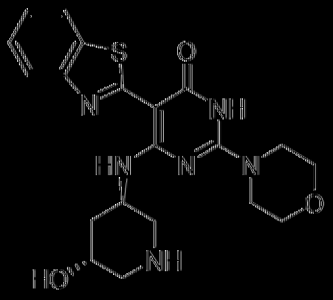
23



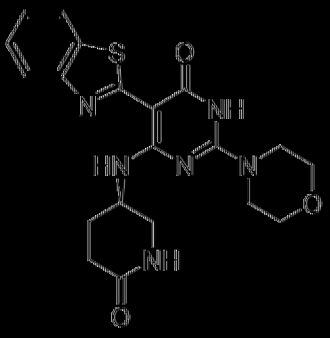
24



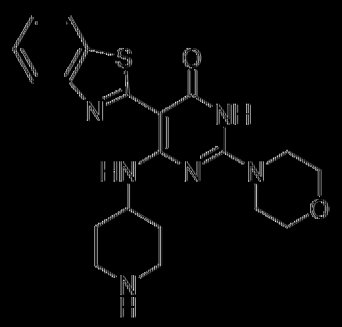
25



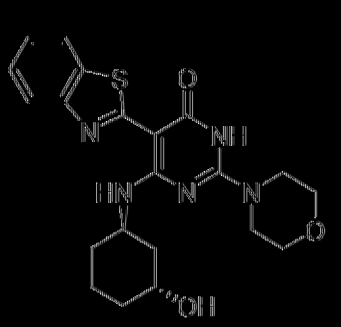
26



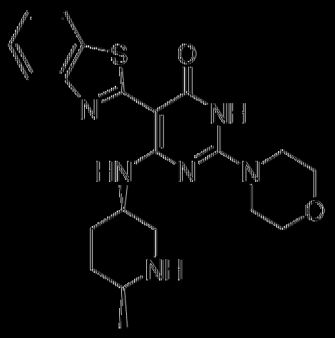
27



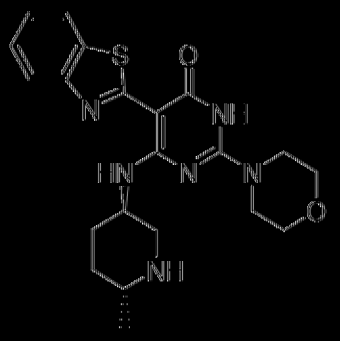
28



29



30



及

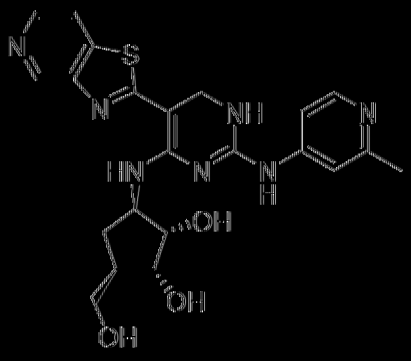
31

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

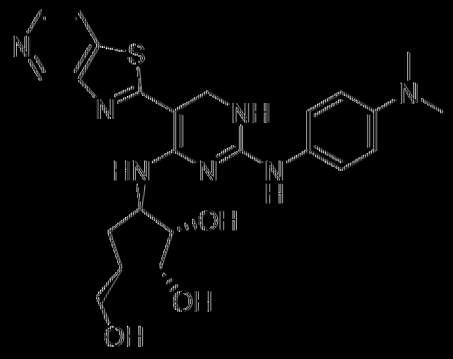
[0240] 在一典實施例中，IRAK配位體係選自Seganish, W.M.等人，*Initial optimization and series evolution of diaminopyrimidine inhibitors of interleukin-1 receptor associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(16): 3203-207中所述之部分，諸如(例如)：



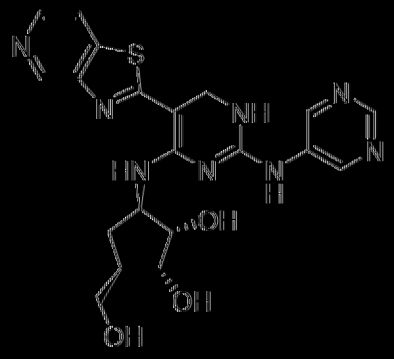
1



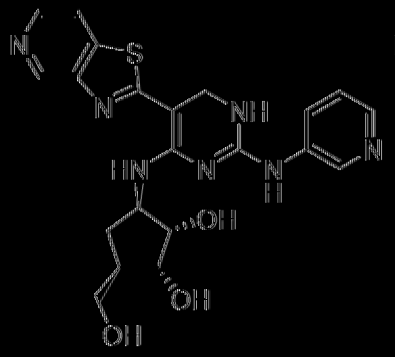
2



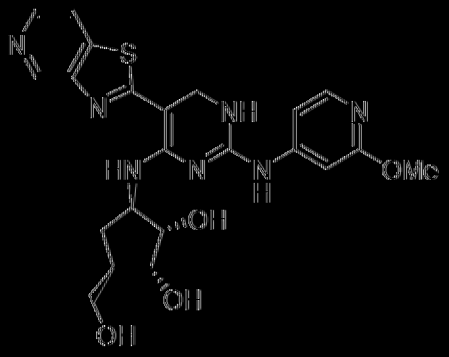
3



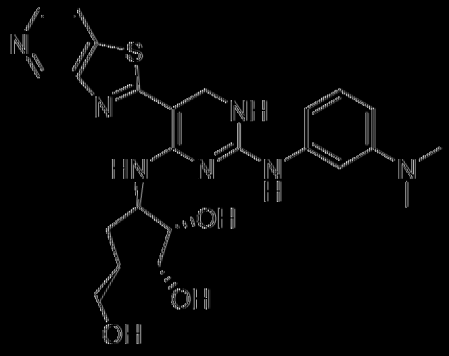
4



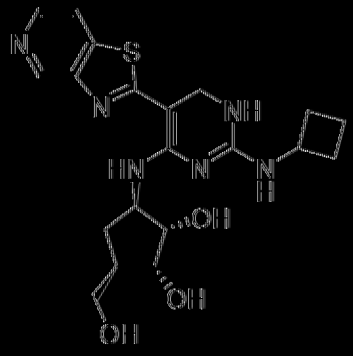
5



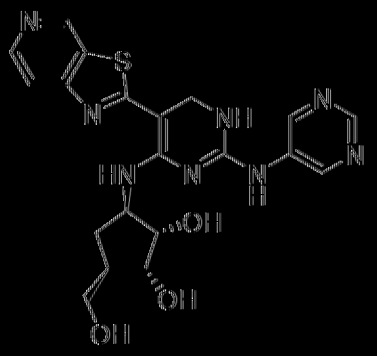
6



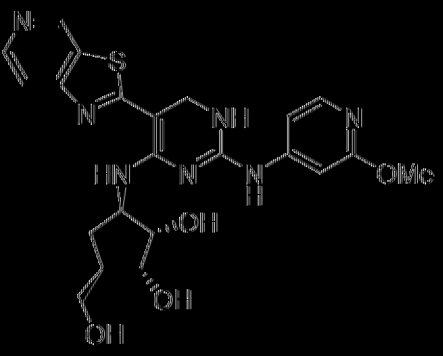
7



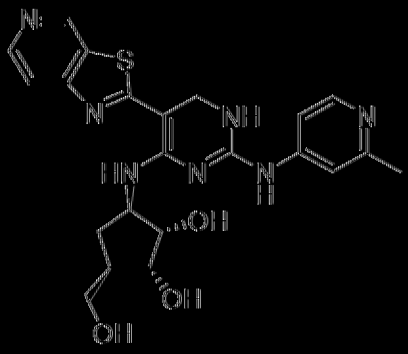
8



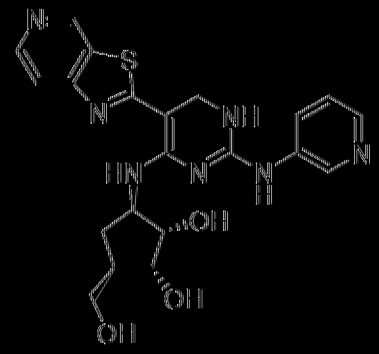
9



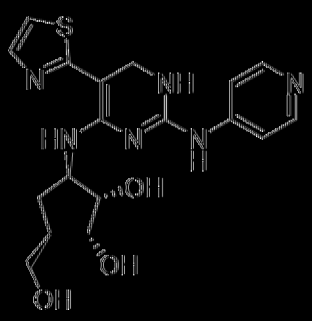
10



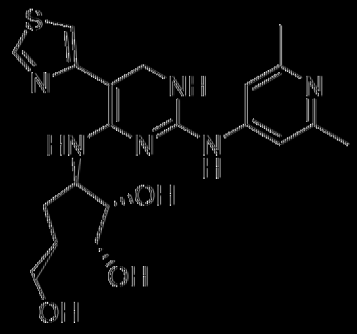
11



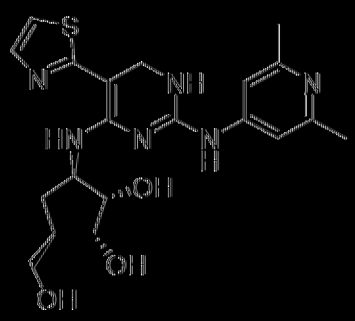
12



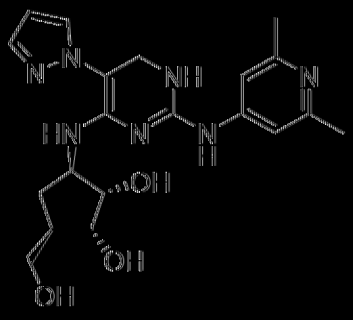
13



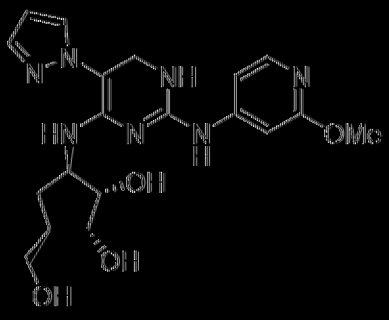
14



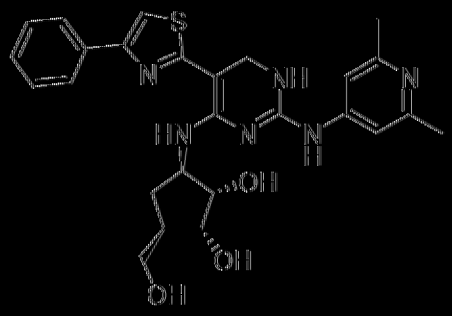
15



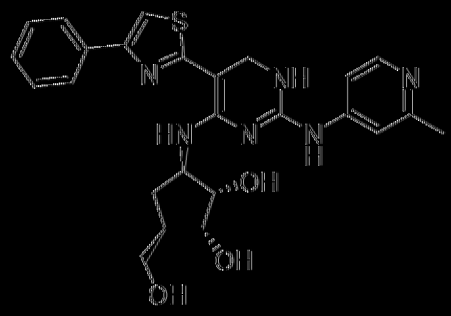
16



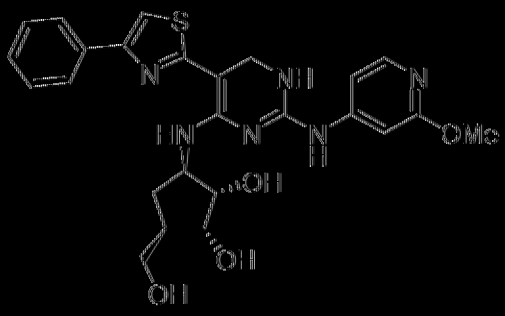
17



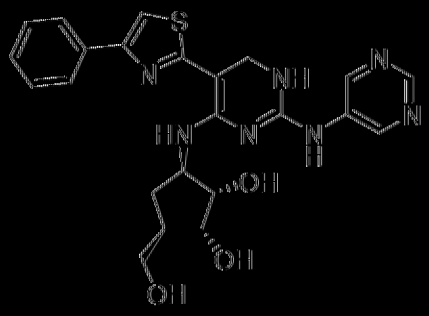
18



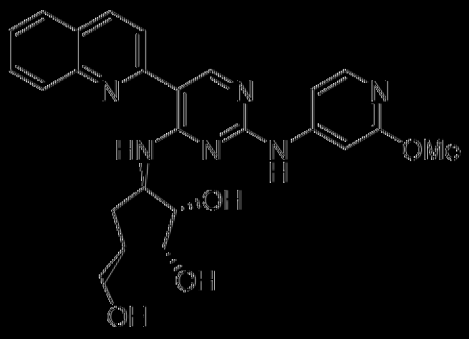
19



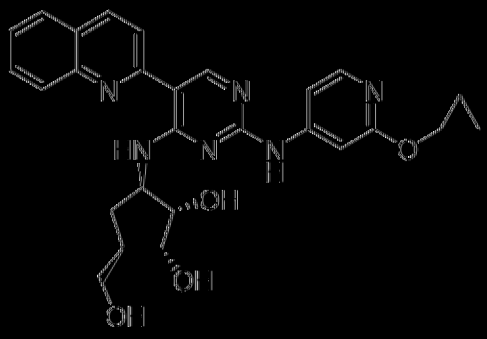
20



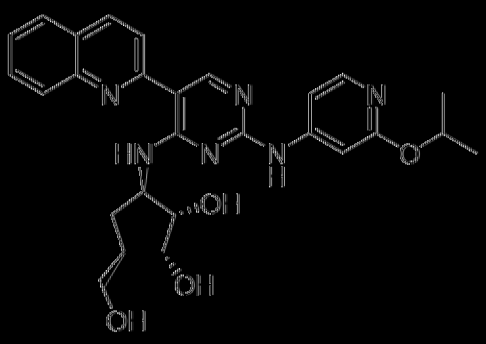
21



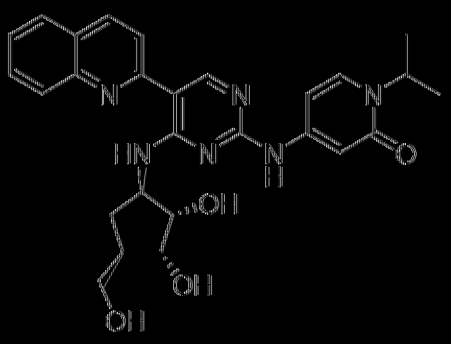
22



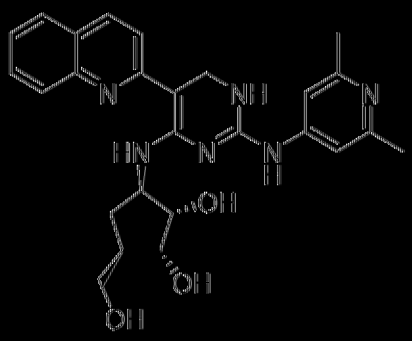
23



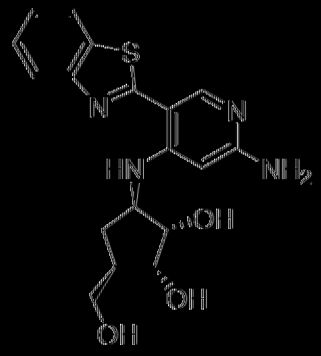
24



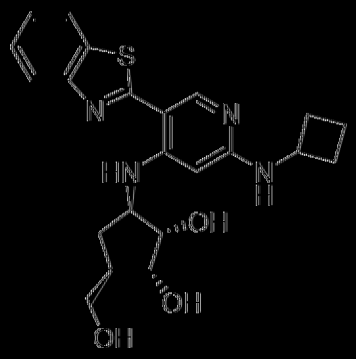
25



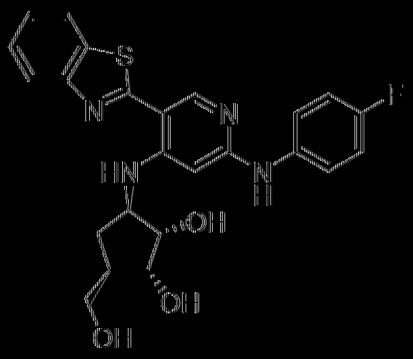
26



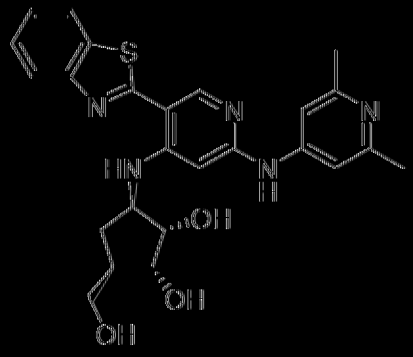
27



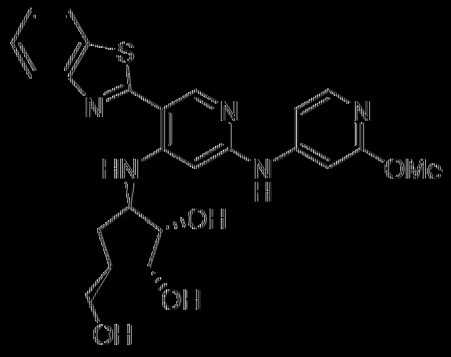
28



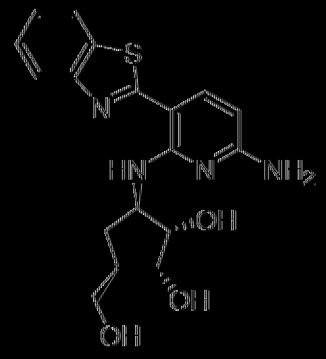
29



30

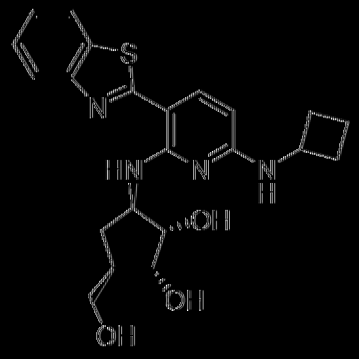


31



32

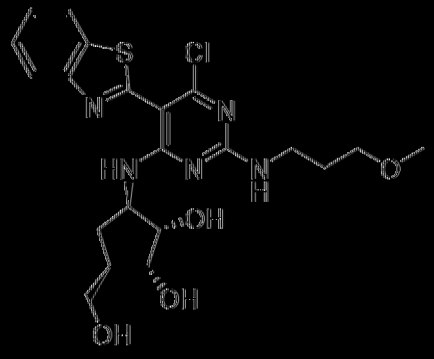
及



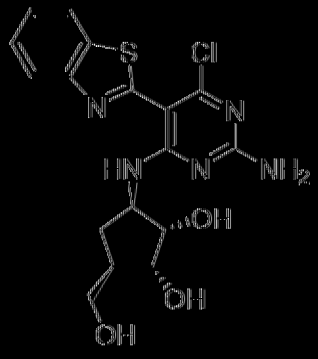
33

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

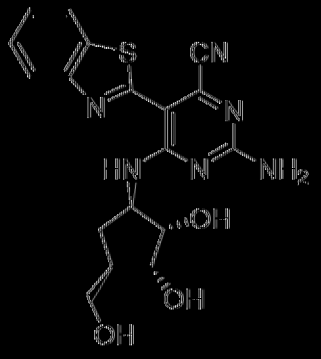
[0241] 在一典實施例中，RAK配位體係選自McElroy, W.T.等人，*Discovery and hit-to-lead optimization of 2,6-diaminopyrimidine Inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase 4*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(9): 1836-41中所述之部分，諸如(例如)：



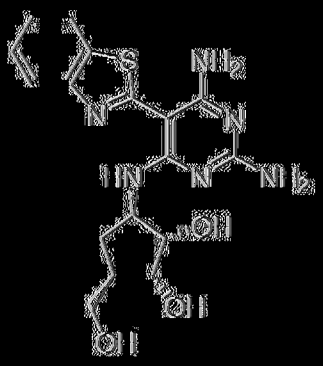
1



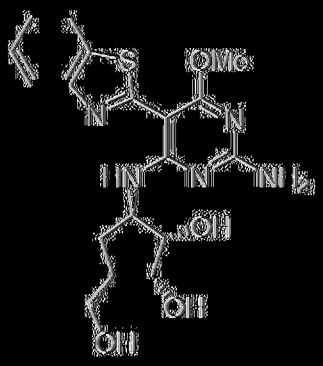
2



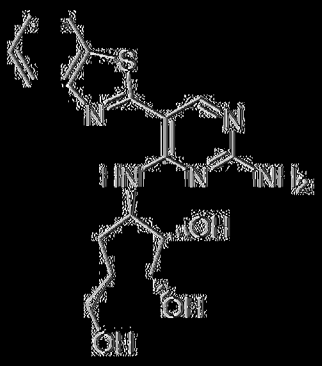
3



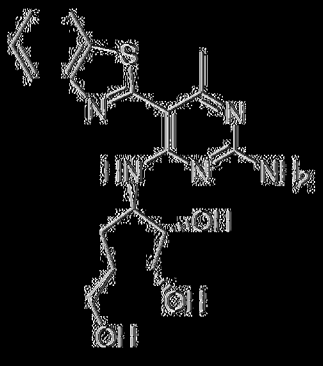
4



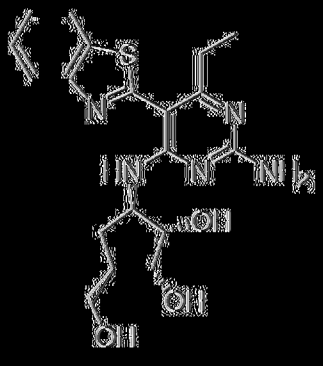
5



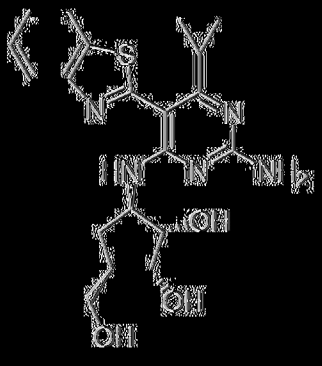
6



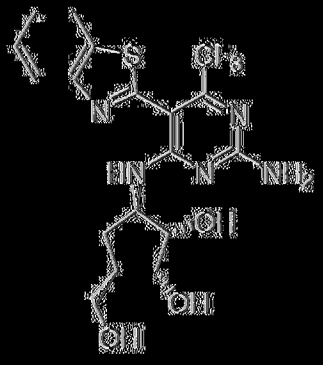
7



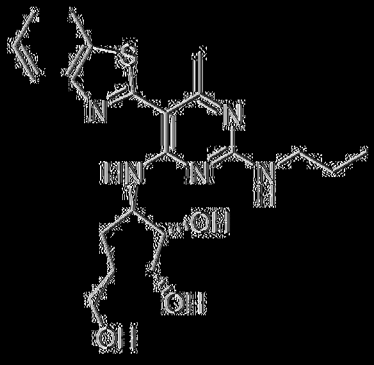
8



9



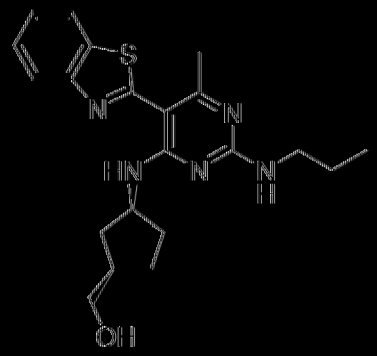
10



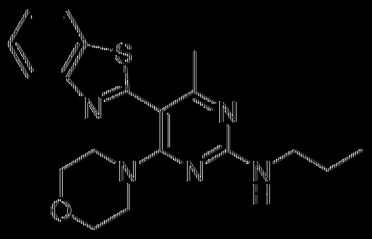
11



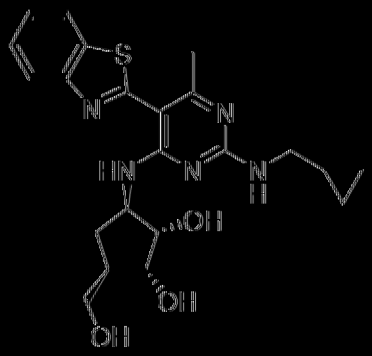
12



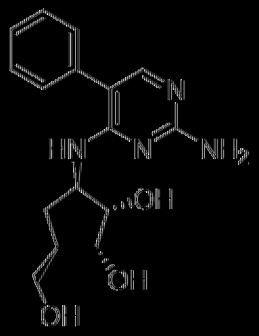
13



14



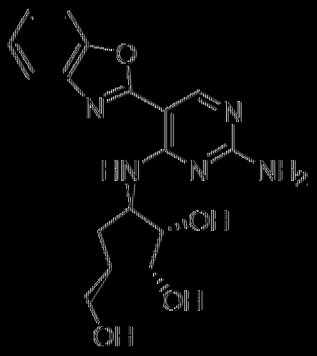
15



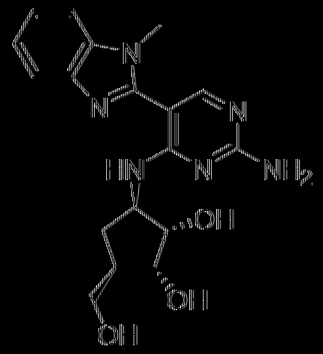
16



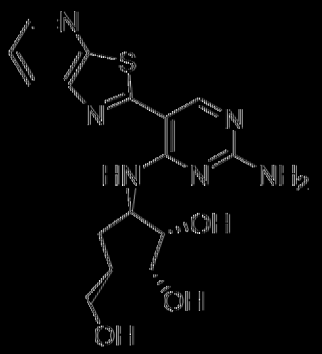
17



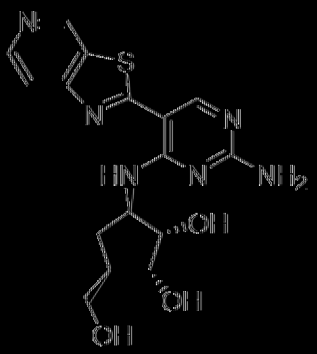
18



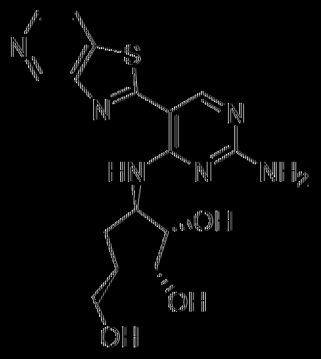
19



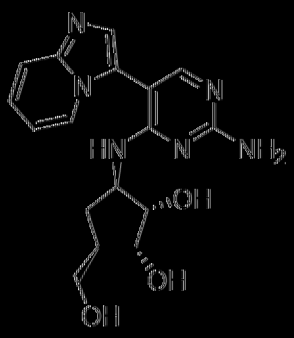
20



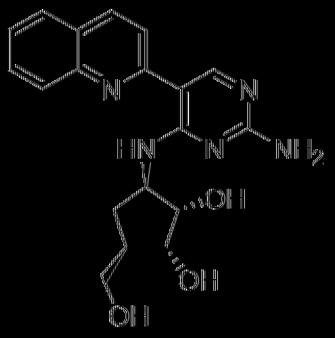
21



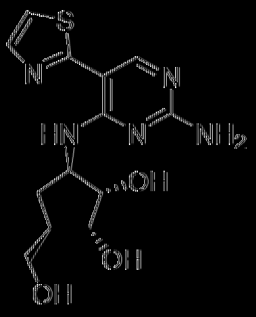
22



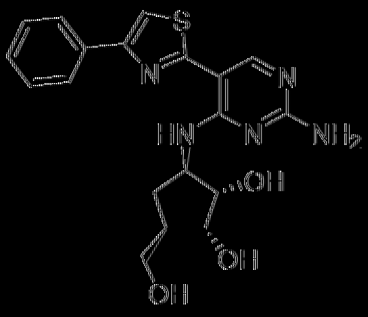
23



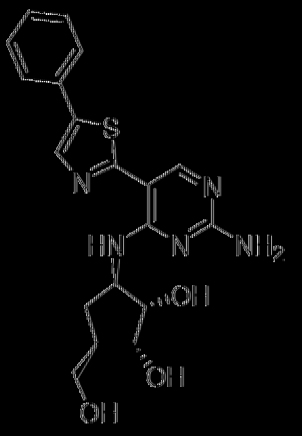
24



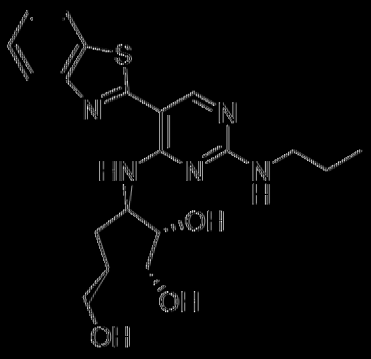
25



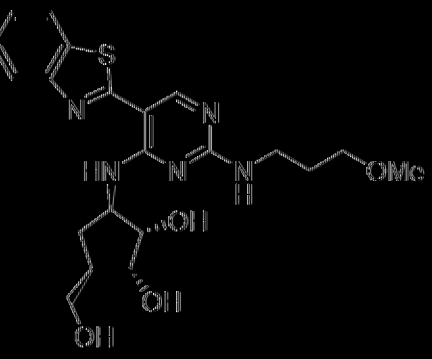
26



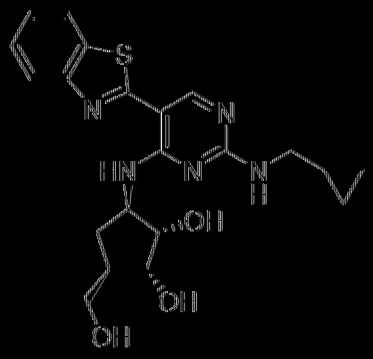
27



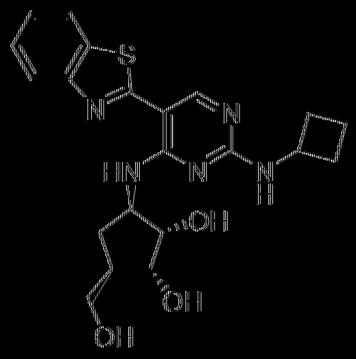
28



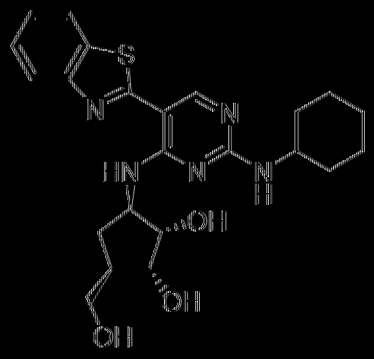
29



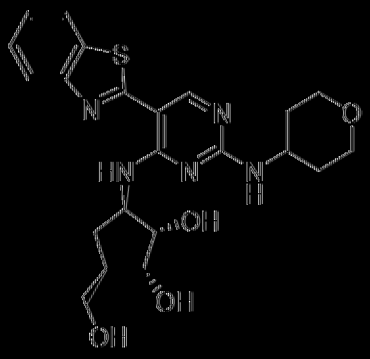
30



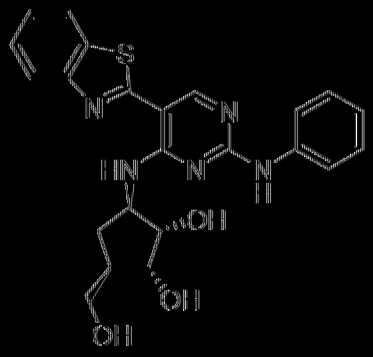
31



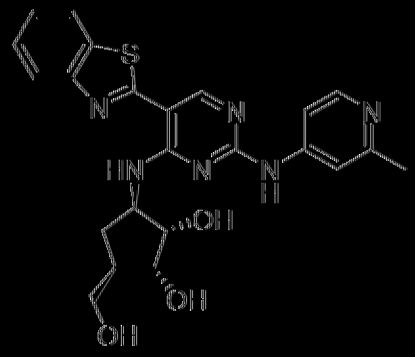
32



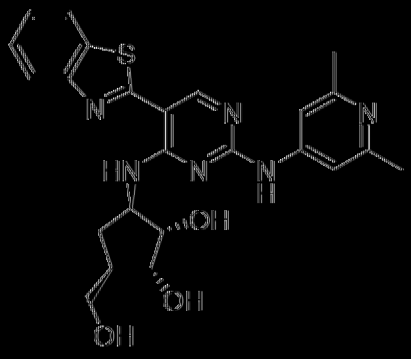
33



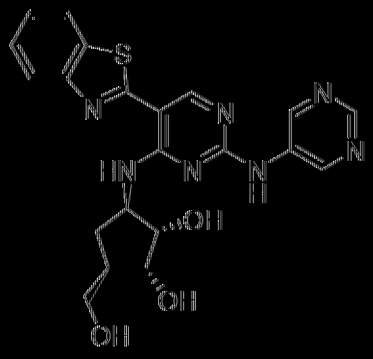
34



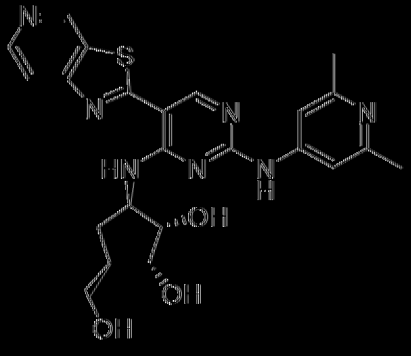
35



36



37

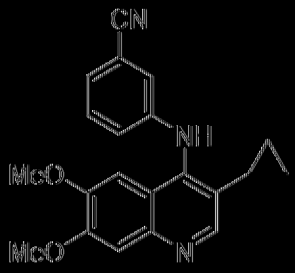


及

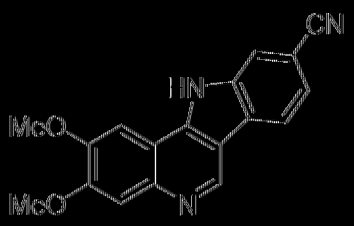
38

其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0242] 在一些實施例中，IRAK抑制劑係選自Tumey, L.N.等人，*Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24(9): 2066-72中所述之部分，諸如(例如)：



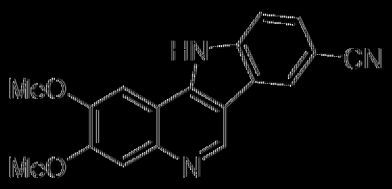
3



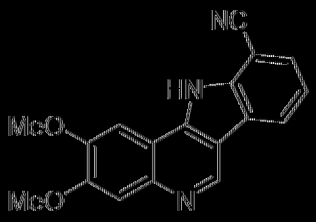
4



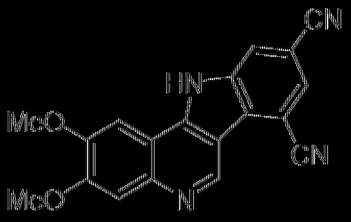
5



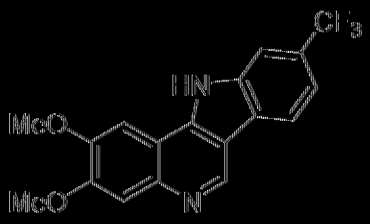
6



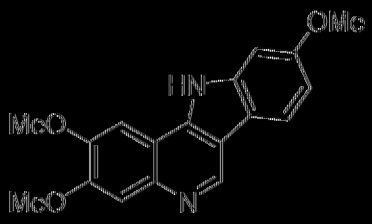
7



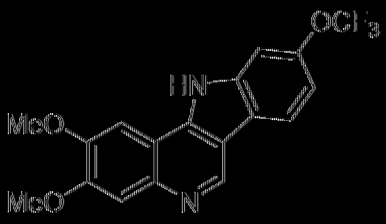
8



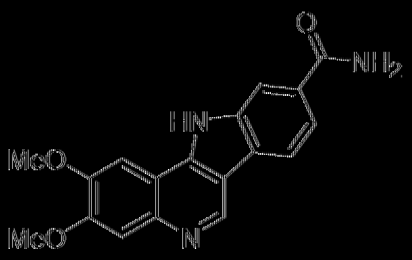
9



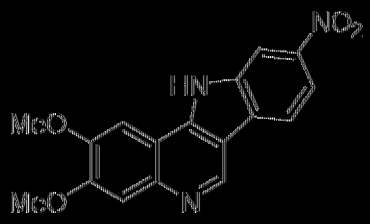
10



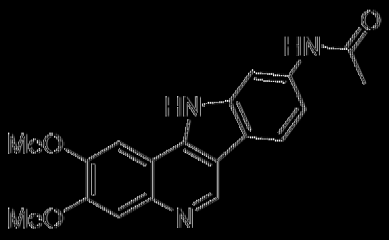
11



12



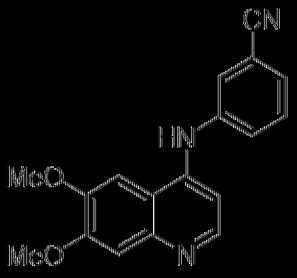
13



14



15



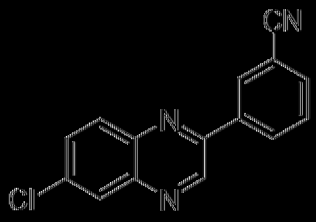
16



17



18



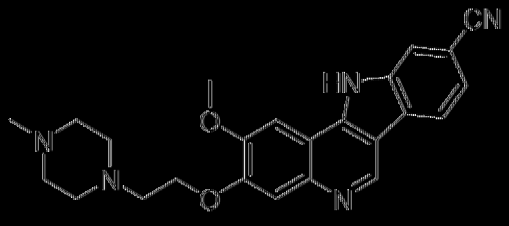
19



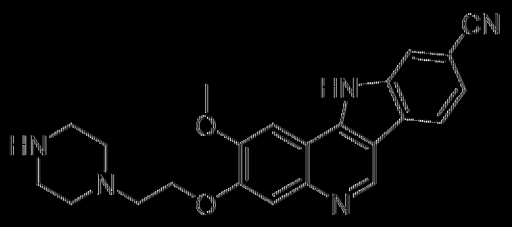
22



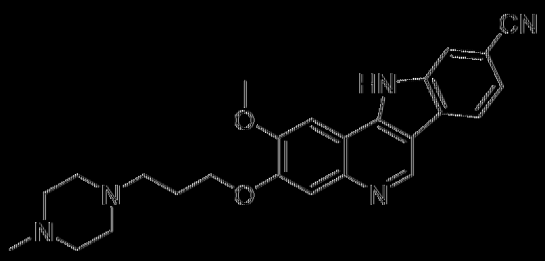
23



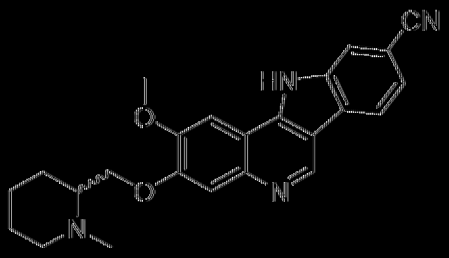
24



25



26



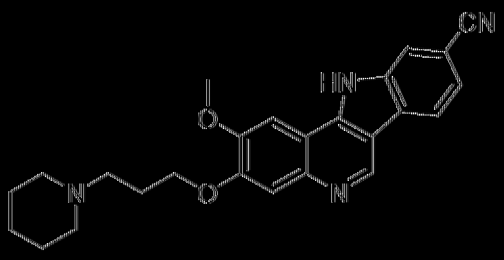
27



28



29



29 (sic)



30 (sic)



31 (sic)

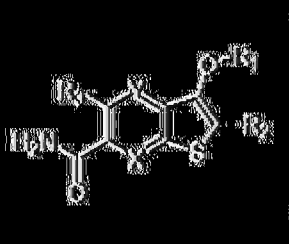
及



32 (sic)

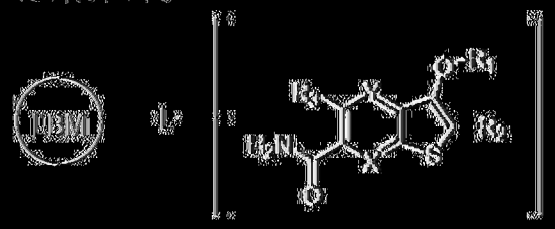
其中  連接至可修飾碳、氧、氮或硫原子。

[0243] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4結合部分

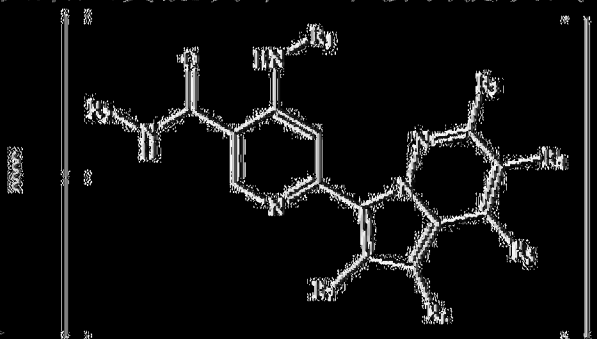
由此形成式I-zzzz之化合物：



式I-zzzz

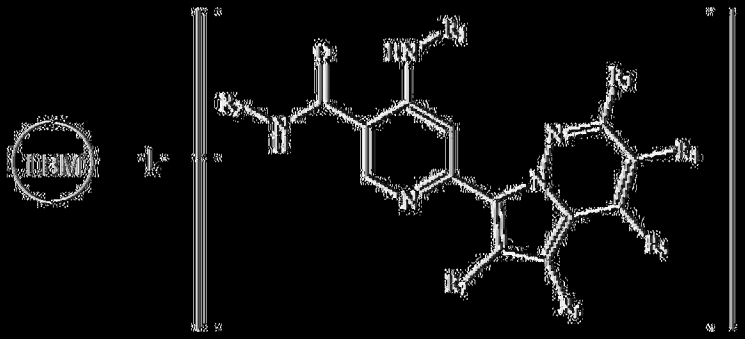
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中X、Y、R_1、R_2及R_3係如WO 2018/209012中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0244] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4結合部分

由此形成式I-aaaaa之化合物：

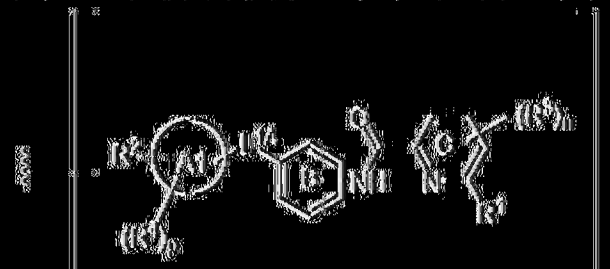


式I-aaaaa

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6及R_7係如US

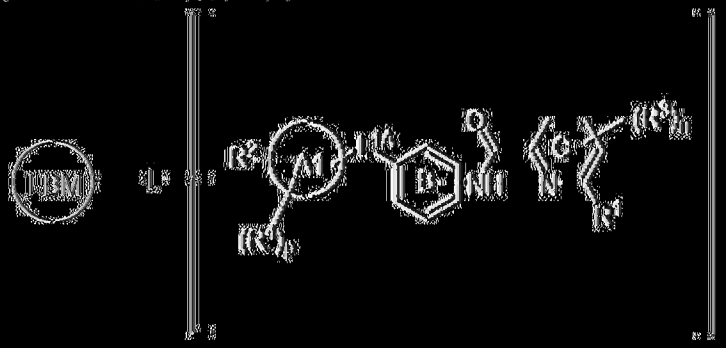
2018/023015?中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0245] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



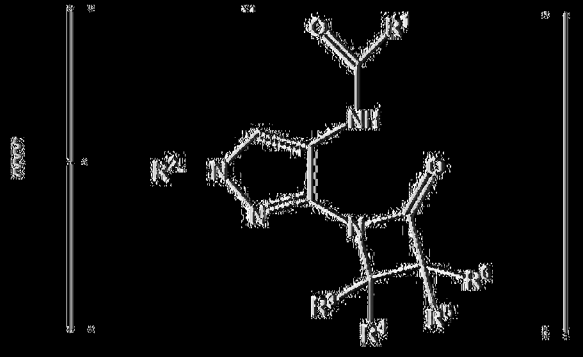
IRAK1及/或IRAK4結合部分 ；

由此形成式I-bbbb之化合物：



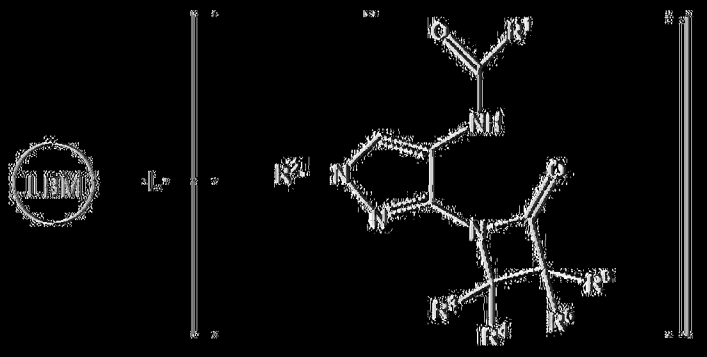
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A1、環B、環C、L^{1A}、R^1、R^2、R^3、R^4、n及p係如WO 2018/09836?中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0246] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK4結合部分 ；

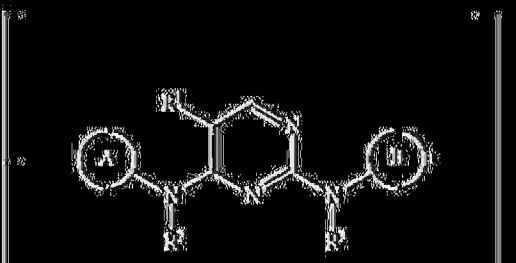
由此形成式I-cccc之化合物：



I-aaaa

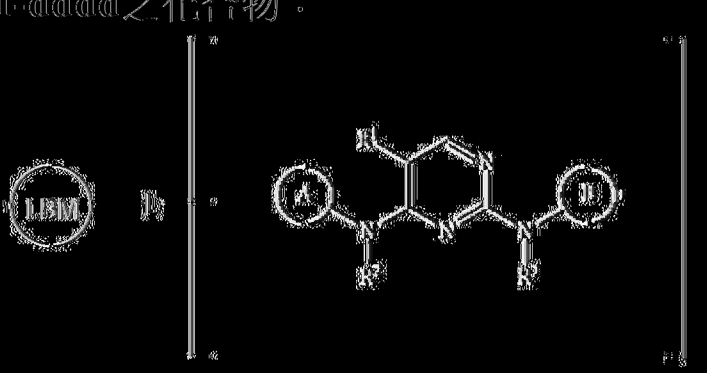
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6係如WO 2018/052058中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0247] 在某典實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



IRAK1及/或IRAK4結合部分；

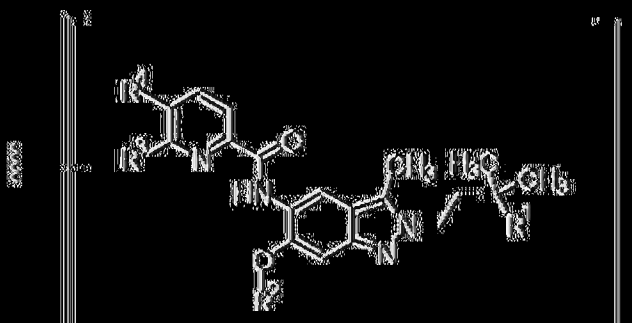
由此形成式I-dddd之化合物：



I-dddd

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A、環B、R^1、R^2及R^3係如US 2017/0369476中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0248] 在某典實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4結合部分  ;

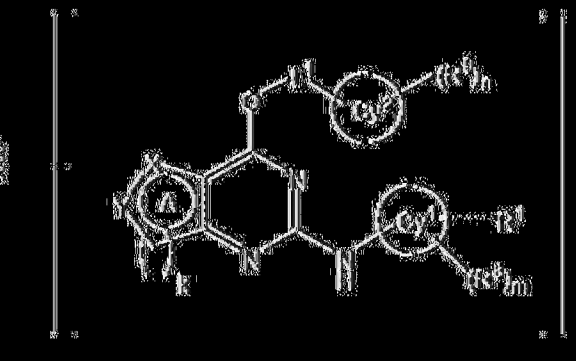
由此形成式I-cccc之化合物：



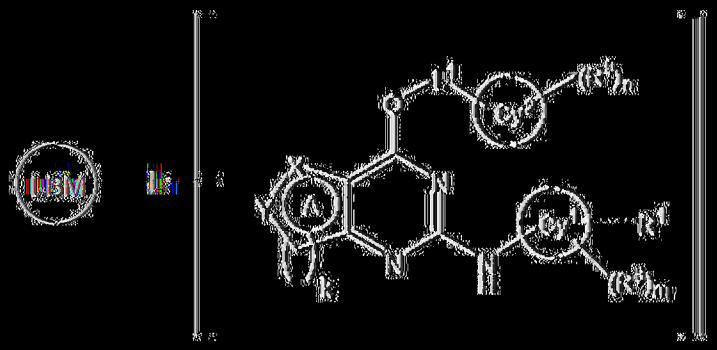
I-cccc

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中R^1、R^2、R^3及R^4係如WO 2017/207385中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0249] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK4結合部分  ;

由此形成式I-ffff之化合物：



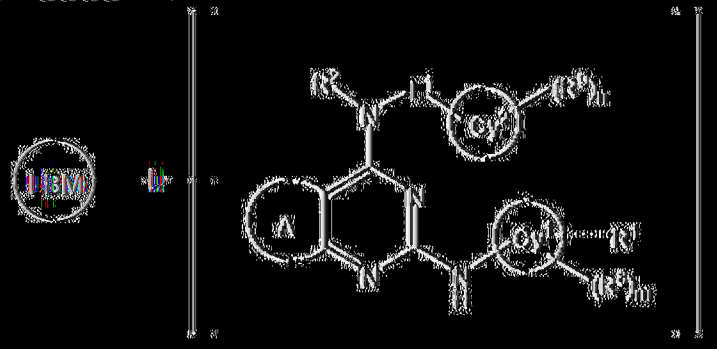
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A、X、Y、L^1、Cy^1、Cy^2、R^1、R^8、R^9、k、m及n係如WO 2017/205766中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0250] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



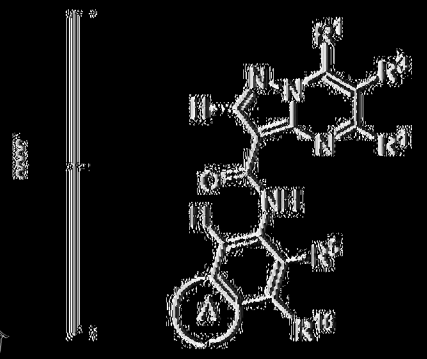
IRAK4結合部分；

由此形成式I-gggg之化合物：

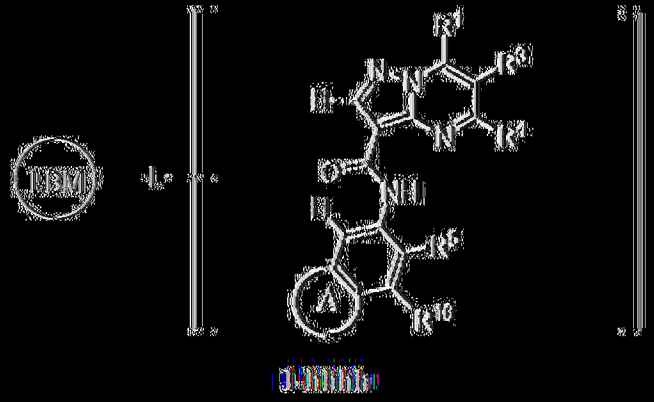


或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A、L^1、Cy^1、Cy^2、R^1、R^8、R^9、m及n係如WO 2017/205762中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0251] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

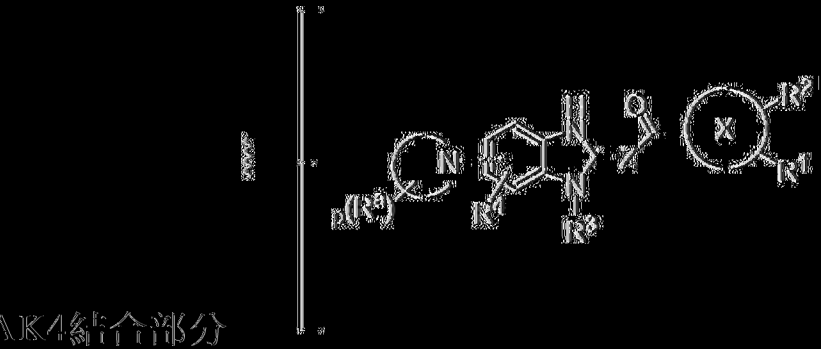
IRAK4結合部分  ;

由此形成式I-bbbb之化合物：

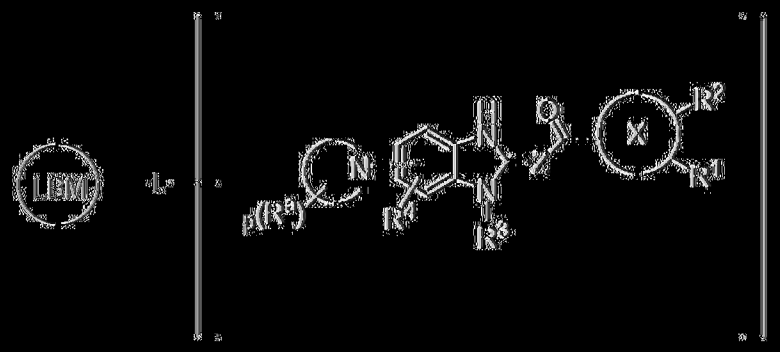


或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環A、R^1、R^3、R^4、R^5及R^{16}係如WO 2017/108723中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0252] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為

IRAK1及/或IRAK4結合部分  ;

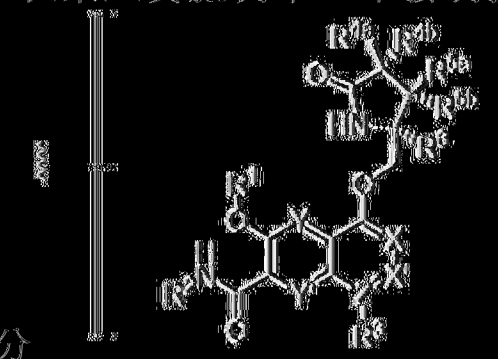
由此形成式I-iiii之化合物：



式IIIi

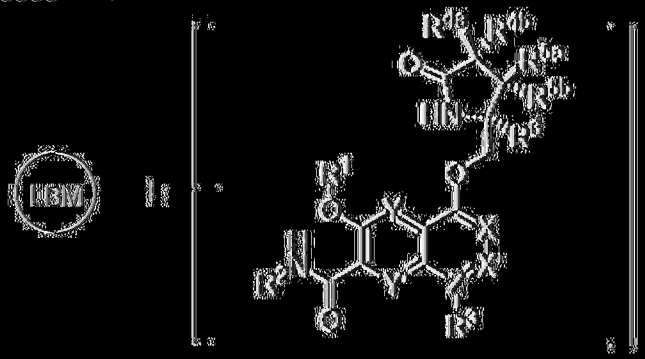
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中環X、Z、R^1、R^2、R^3、R^4、R^a係如WO 2017/049068中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0253] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為



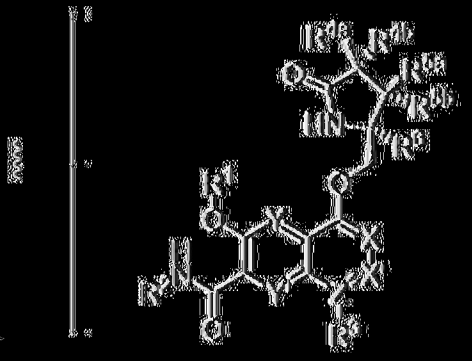
IRAK4結合部分；

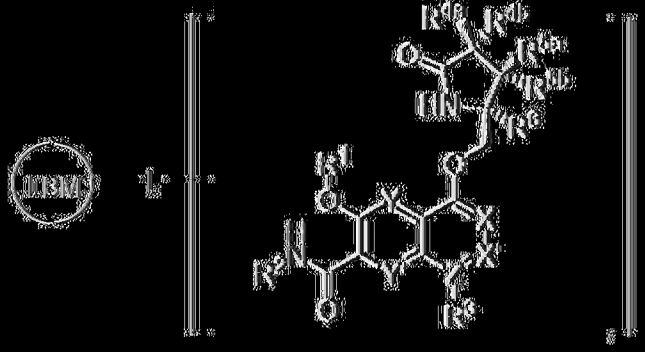
由此形成式I-jjj之化合物：



式I-jjj

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所述，且其中X、X'、Y、Y'、Z、R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}及R^6係如WO 2017/033093中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

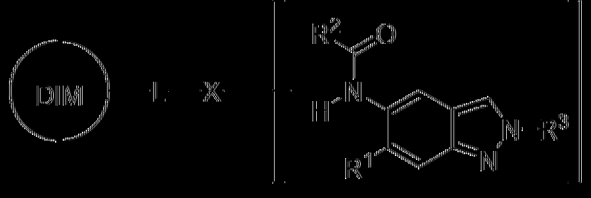
[0254] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK4結合部分  ；由此形成式I-kkkk之化合物：



式I-kkkk

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及IRAK係如上文所定義及本文實施例中所述，且其中X、X'、Y、Y'、Z、R^1、R^2、R^3、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}及R^6係如WO 2017/033093中所定義及所描述，該專利以全文引用之方式併入本文中。

[0255] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK-4結合部分，由此形成式I-lll之化合物：



式I-lll

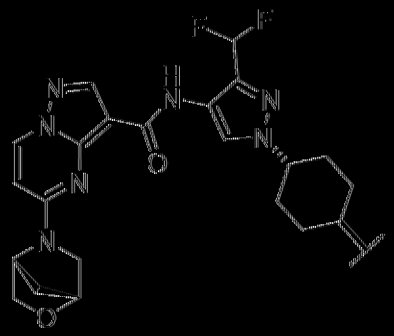
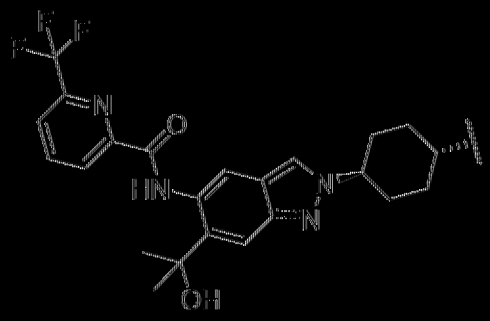
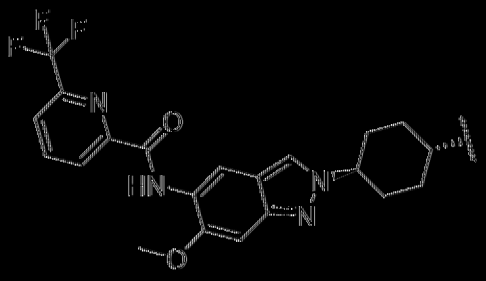
或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2及R^3中之每一者係如WO 2017/148902及US 2019/071432中所描述及定義，該等專利中之每一者以全文引用之方

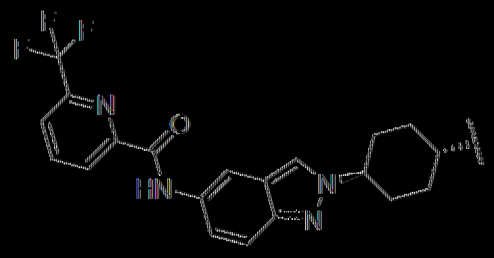
式併入本文中。

[0256] 在某些實施例中，本發明提供式I化合物，其中IRAK為IRAK-4結合部分，由此形成式I-mmmm之化合物：

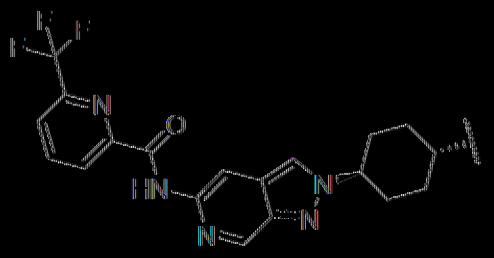


或其醫藥學上可接受之鹽，其中L及LBM係如上文所定義及本文實施例中所描述，且其中變數R^1、R^2及R^3中之每一者係如WO 2017/108744中所描述及定義，其各自以全文引用之方式併入本文中。

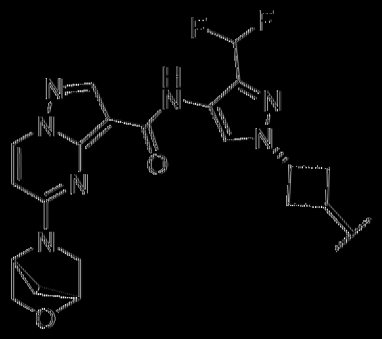
[0257] 在一些實施例中，IRAK為  。在一些實施例中，IRAK為  。在一些實施例中，IRAK為  。在一些實施例中，IRAK為



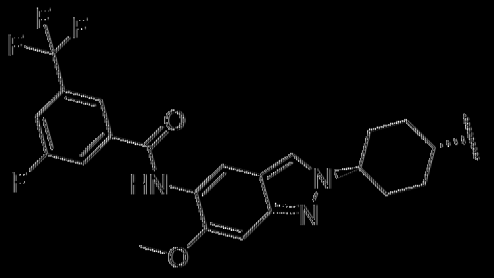
。在一些實施例中，IRAK為



。在一些實施例中，IRAK為



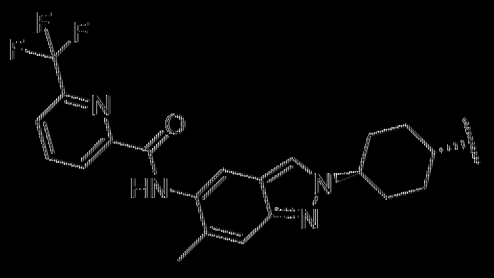
。在一些實施例中，IRAK為



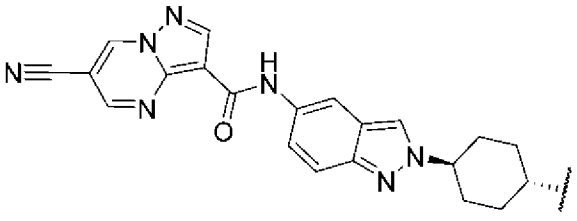
。在一些實施例中，IRAK為

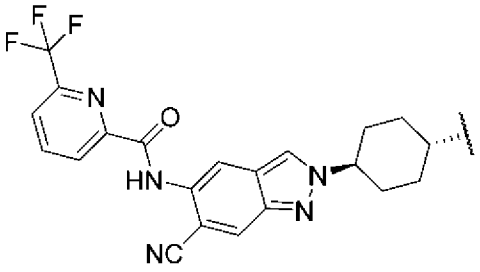


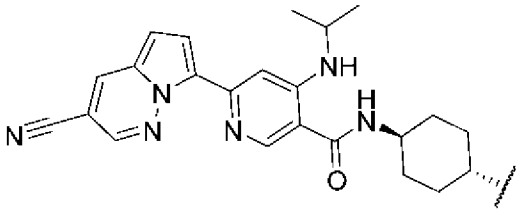
。在一些實施例中，IRAK為

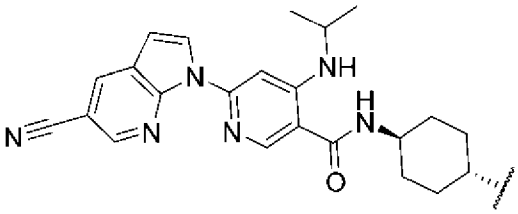


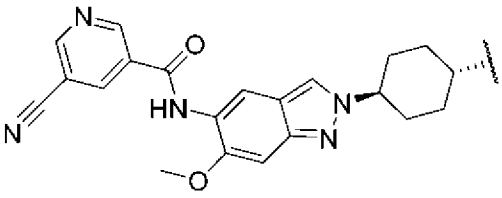
。在一些實施例中，IRAK為

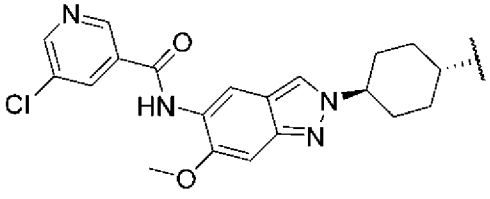
 。在一些實施例中，IRAK為

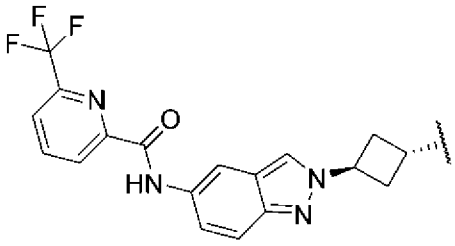
 。在一些實施例中，IRAK為

 。在一些實施例中，IRAK為

 。在一些實施例中，IRAK為

 。在一些實施例中，IRAK為

 。在一些實施例中，IRAK為

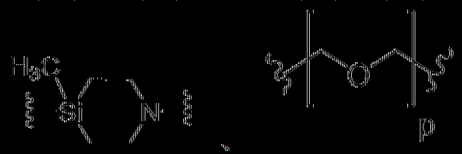
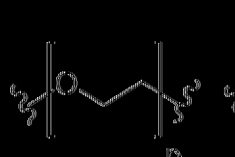
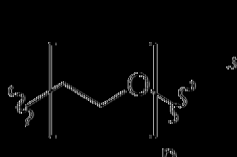
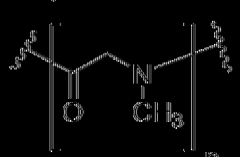
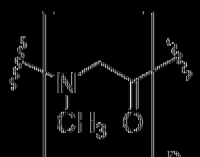
 。

【0258】在一些實施例中，IRAK係選自下**表1**中所描繪之彼等者。

連接子(L)

[0259] 如上文所定義及本文所描述，L為將IRAK連接至LBM之二價部分。

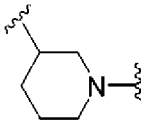
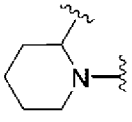
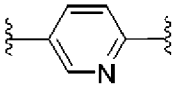
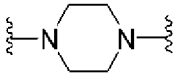
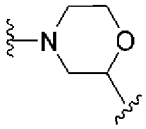
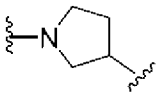
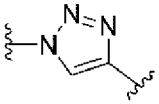
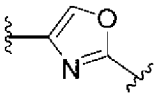
[0260] 在一典實施例中，L為將IRAK連接至LBM之二價部分。

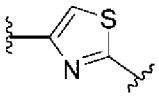
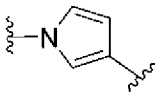
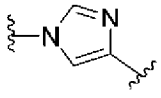
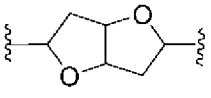
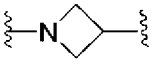
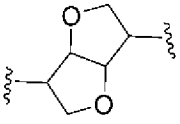
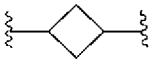
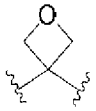
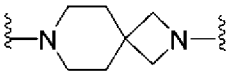
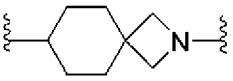
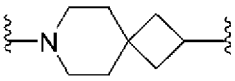
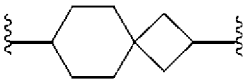
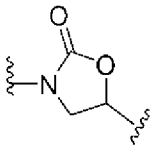
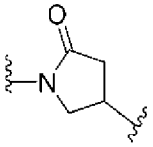
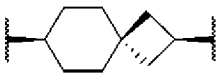
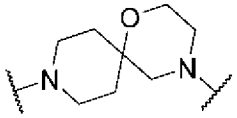
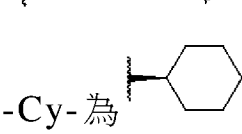
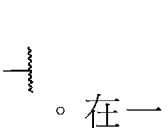
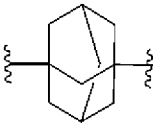
[0261] 在一典實施例中，L為共價鍵或二價、飽和或不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-50}烴鏈，其中L之0至6個亞甲基單元獨立地經以下置換：C(D)(H)、$C(D)_2$、CRF、CF_2、Cy、O、N(R)、$Si(R)_2$、Si(OH)(R)、$Si(OH)_2$、P(O)(OR)、P(O)(R)、$P(O)(NR_2)$、S、OC(O)、C(O)O、C(O)、S(O)、$S(O)_2$、$N(R)S(O)_2$、$S(O)_2N(R)$、N(R)C(O)、C(O)N(R)、OC(O)N(R)、N(R)C(O)O、  、、  、  、  或  ，其中：

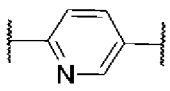
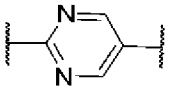
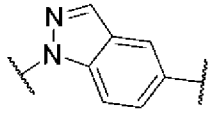
各Cy獨立地為選自以下的視情況經取代之二價環：伸苯基、8員至10員雙環伸芳基、4員至7員飽和或部分不飽和伸碳環基、4員至11員飽和或部分不飽和螺伸碳環基、8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和伸雜環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和或部分不飽和螺伸雜環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員伸雜芳基，或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員至10員雙環伸雜芳基，及

各p獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0262】在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之二價伸苯基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之8員至10員雙環伸芳基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之4員至7員飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和螺伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為視情況經取代之8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和或部分不飽和伸雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和螺伸雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸雜環基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之5員至6員伸雜芳基。在一些實施例中，各-Cy-獨立地為具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之8員至10員雙環伸雜芳基。

【0263】在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施

例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。在一些實施例中，-Cy-為。

 。在一些實施例中，-Cy-為  。在一些實施例中，-Cy-為  。

【0264】在一些實施例中，-Cy-係選自下**表1**中所描繪之彼等基團。

【0265】在一些實施例中，r為0。在一些實施例中，r為1。在一些實施例中，r為2。在一些實施例中，r為3。在一些實施例中，r為4。在一些實施例中，r為5。在一些實施例中，r為6。在一些實施例中，r為7。在一些實施例中，r為8。在一些實施例中，r為9。在一些實施例中，r為10。

【0266】在一些實施例中，r係選自下**表1**中所描繪之彼等基團。

【0267】在一些實施例中，L為-NR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-NR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-NR-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-NR-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-NR-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-NR-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-NR-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-NR-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-NR-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NR-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-NR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NR-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。

【0268】在一些實施例中，L為-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實

施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-CONR-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-CONR-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-(C_{1-10}脂族基)-CONR-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-(C_{1-10}脂族基)-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-CONR-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-CONR-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-CONR-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-CONR-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。

【0269】在一些實施例中，L為-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-NRCO-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-NRCO-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-NRCO-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-NRCO-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-NRCO-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。

【0270】在一些實施例中，L為-O-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-O-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-O-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-O-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-O-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-O-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-O-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-O-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-O-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-O-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-O-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-Cy-O-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-O-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。

【0271】在一些實施例中，L為-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-(C_{1-10}脂族基)-。在一些實施例中，L為-(C_{1-10}脂族基)-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-。在一些實施例中，L為-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-。在一些實施例中，L為-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-Cy-($C_{1-10}$脂族基)-。

【0272】在一些實施例中，L為-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-。在一些實施例中，L為-

$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-。

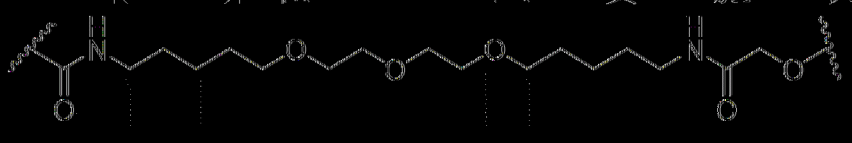
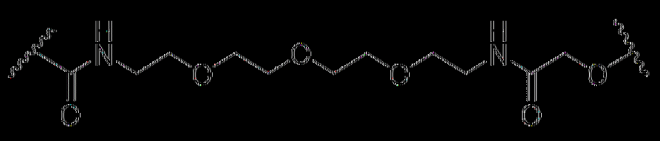
【0273】在一些實施例中，L為-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-。

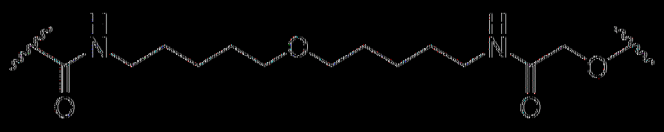
【0274】在一些實施例中，L為-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-。在一些實施例中，L為-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-。在一些實施例中，L為-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-。在一些實施例中，L為-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-。在一些實施例中，L

為 Cy-(CH2)1-10-NRCO-Cy。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy-NRCO-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-NRCO-Cy-(CH2)1-10。

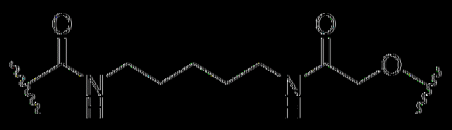
[0275] 在一些實施例中，L為 O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-O-(CH2CH2O)1-10CH2CH2。在一些實施例中，L為 Cy-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-O。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10-O。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy-O。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-O-Cy。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy-O-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-O-Cy-(CH2)1-10。

[0276] 在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-(CH2CH2O)1-10CH2CH2。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10。在一些實施例中，L為 Cy-(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10-Cy。在一些實施例中，L為 -(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10-Cy-(CH2)1-10。

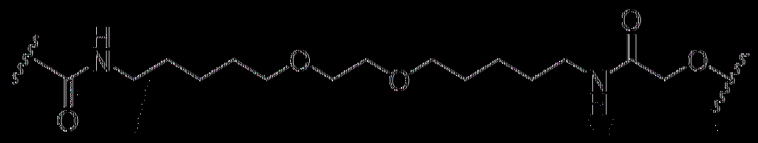
[0277] 在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為



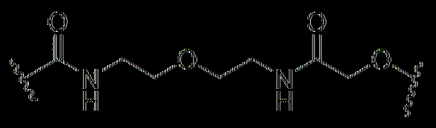
。在一些實施例中，L為



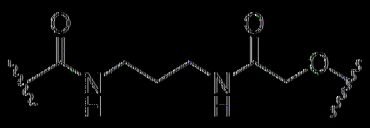
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為

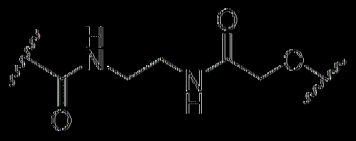


。在一些實施例中，L為

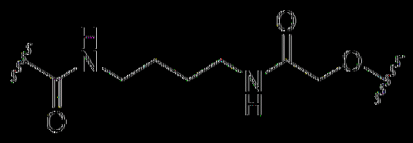


。

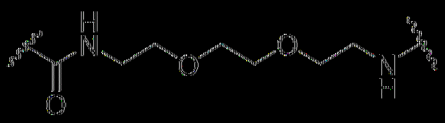
在一些實施例中，L為



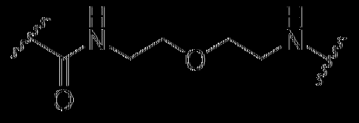
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為

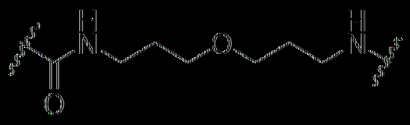


。在一些實施例中，L為

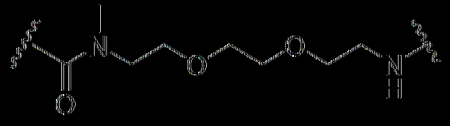


。

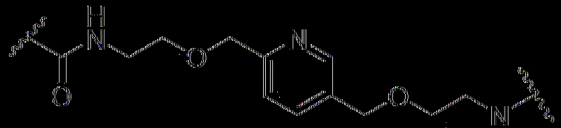
在一些實施例中，L為



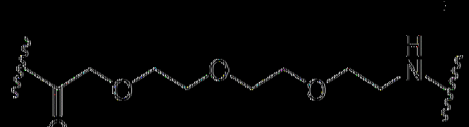
。在一些實施例中，L為



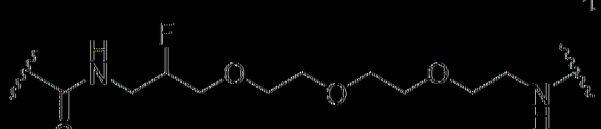
。在一些實施例中，L為



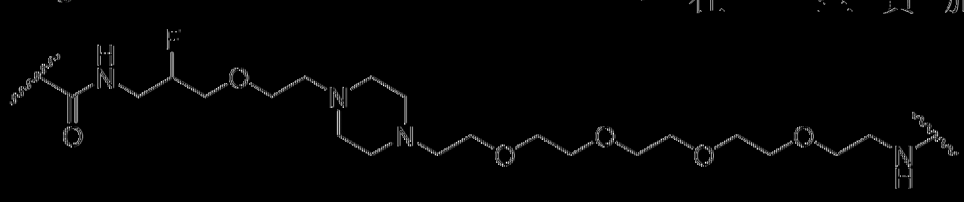
。在一些實施例中，L為



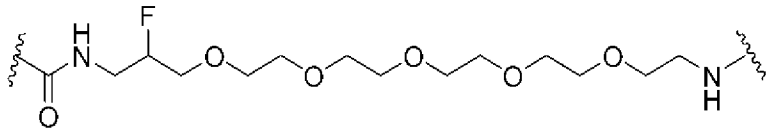
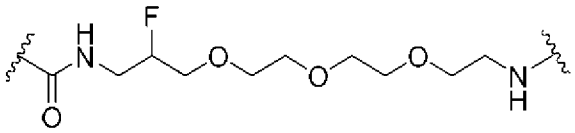
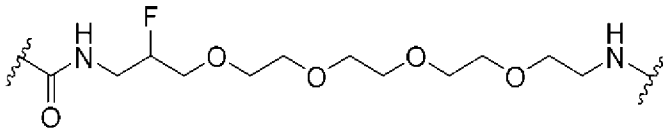
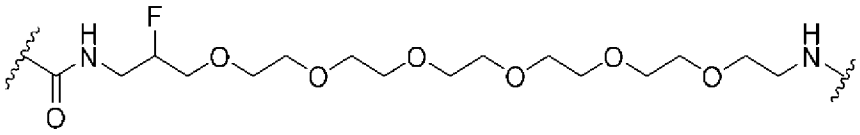
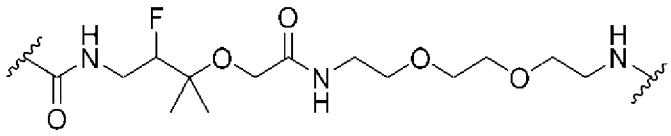
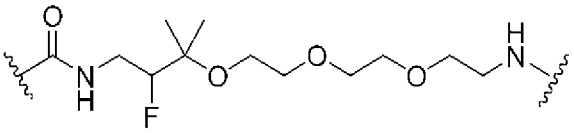
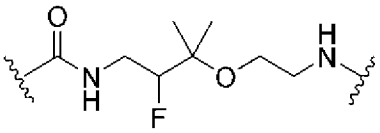
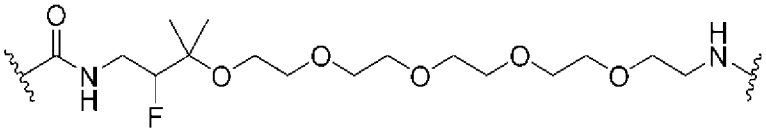
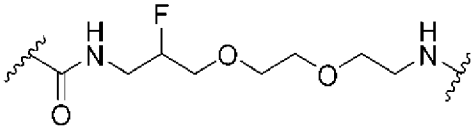
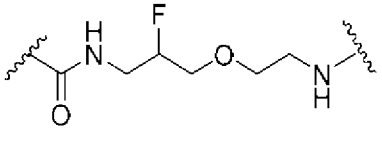
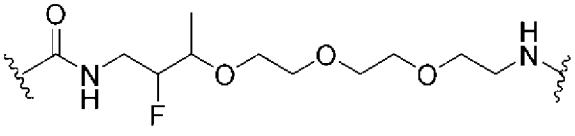
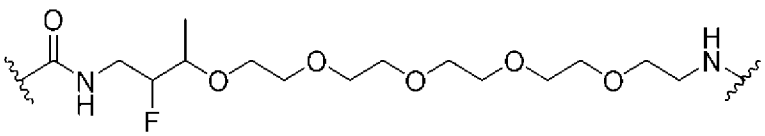
。在一些實施例中，L為

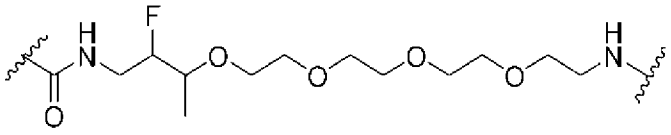


。在一些實施例中，L為

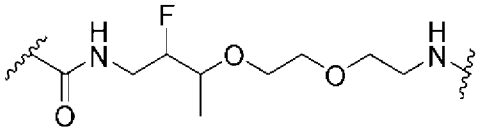


。在一些實施例

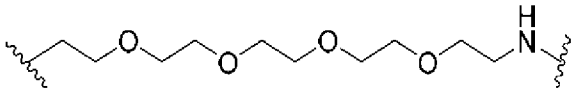
中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為



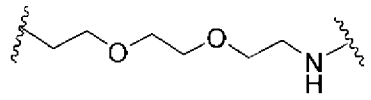
。在一些實施例中，L為



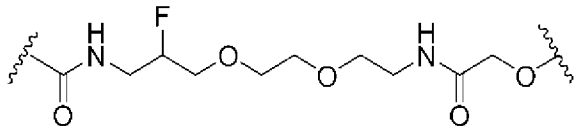
。在一些實施例中，L為



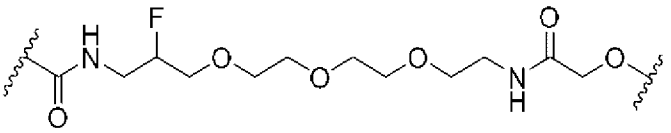
。在一些實施例中，L為



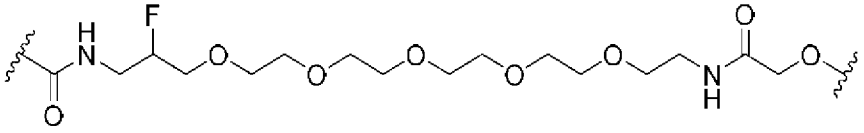
。在一些實施例中，L為



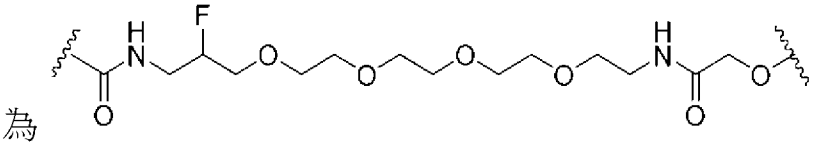
。在一些實施例中，L為



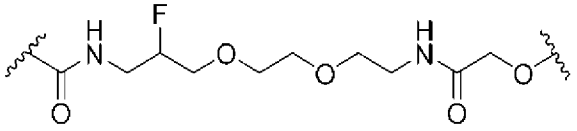
。在一些實施例中，L為



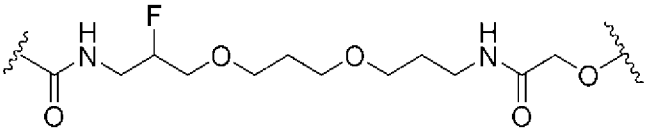
。在一些實施例中，L為



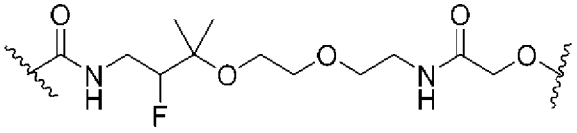
。在一些實施例中，L為



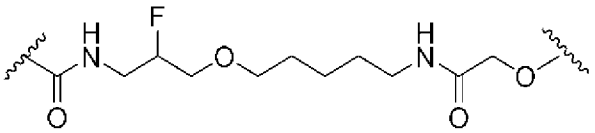
。在一些實施例中，L為



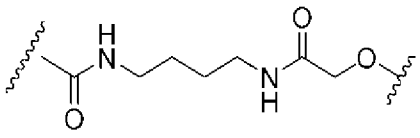
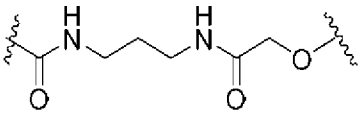
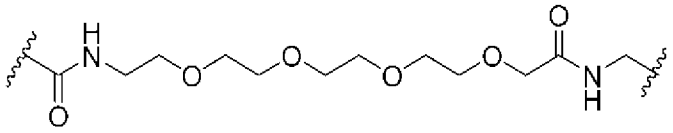
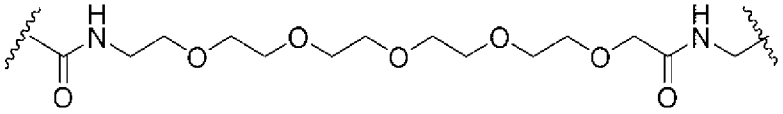
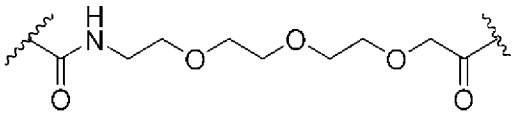
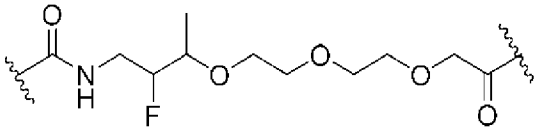
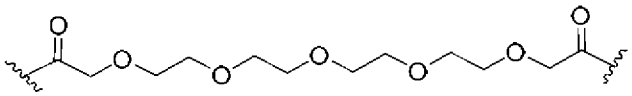
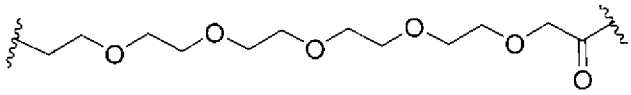
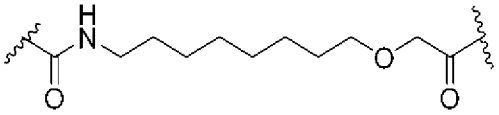
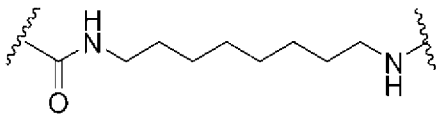
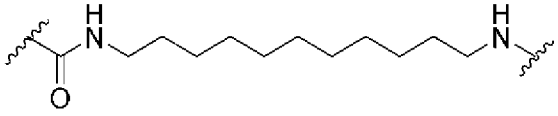
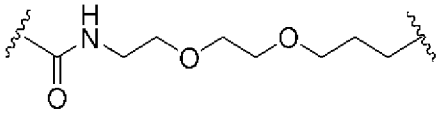
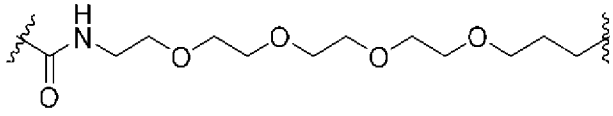
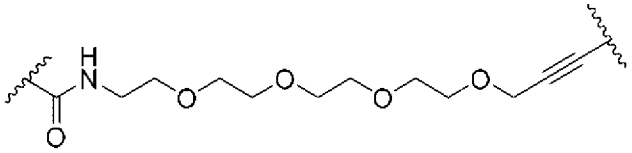
。在一些實施例中，L為

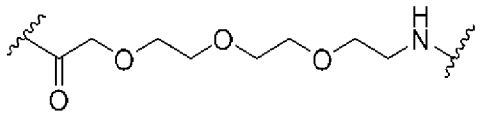
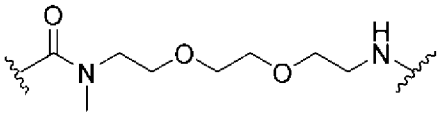
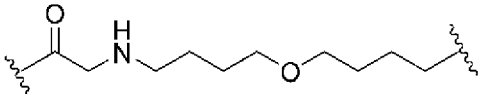
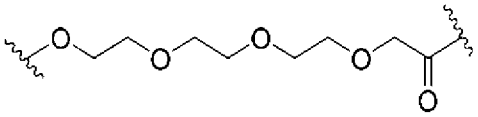
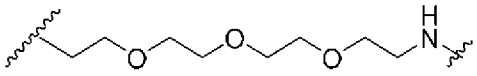
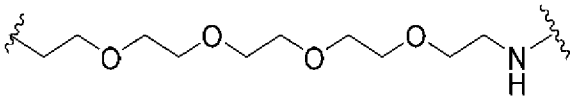
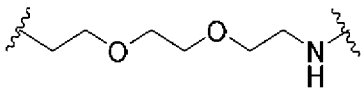
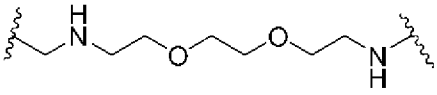
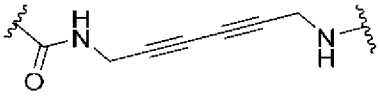
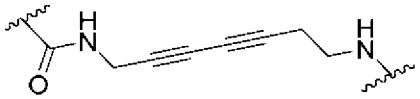
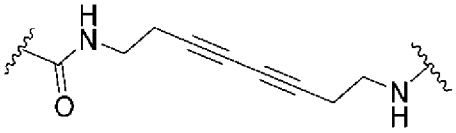
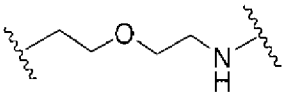
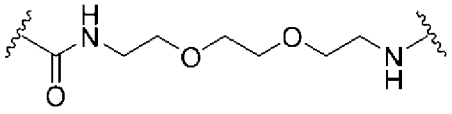
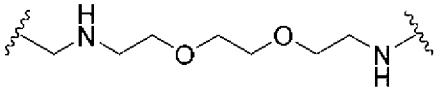
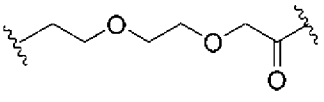
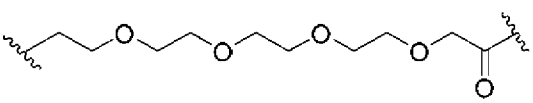
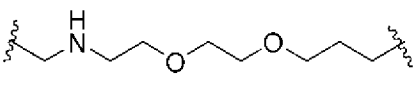
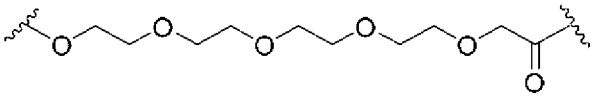


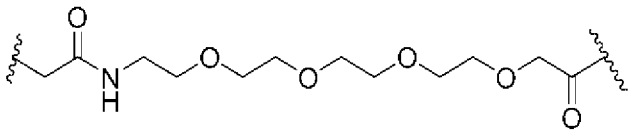
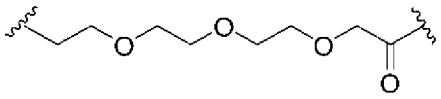
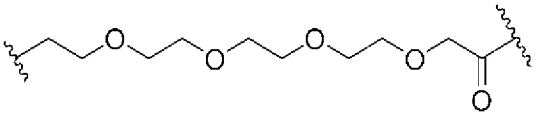
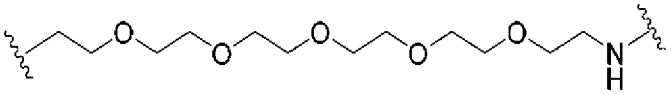
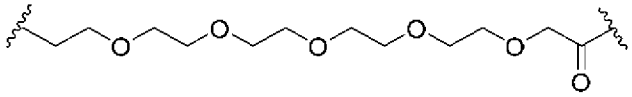
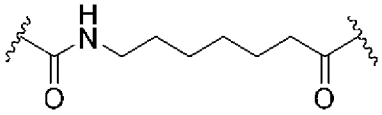
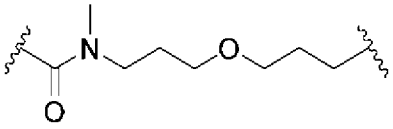
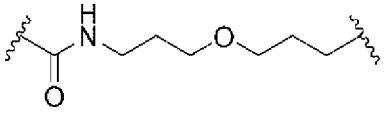
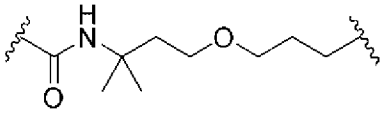
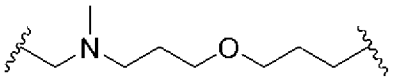
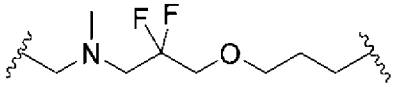
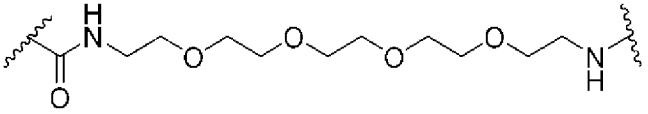
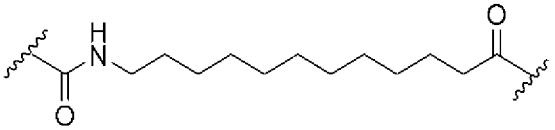
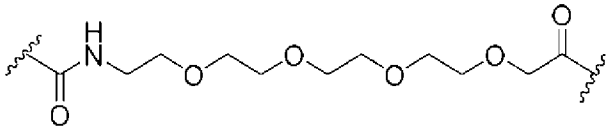
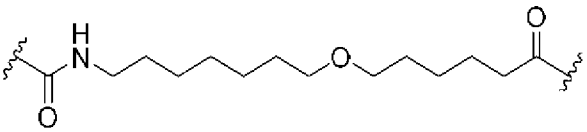
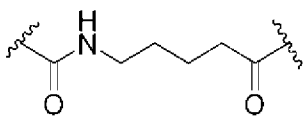
。在一些實施例中，L為

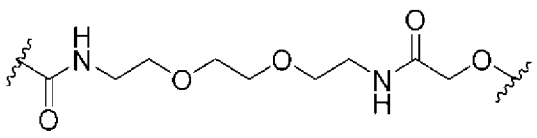


。在一些實施例中，L為

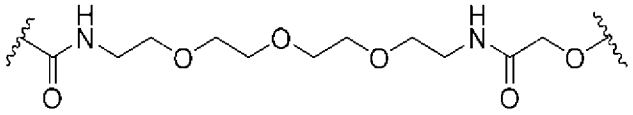
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

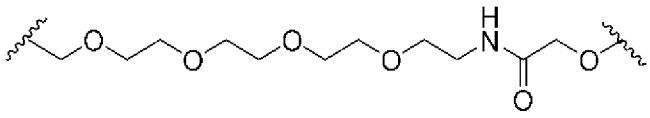
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為



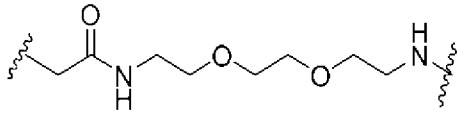
。在一些實施例中，L為



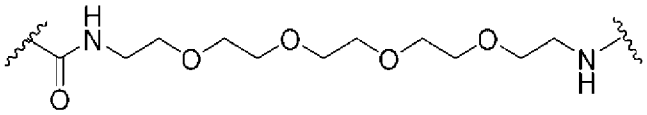
。在一些實施例中，L為



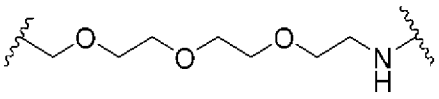
。在一些實施例中，L為



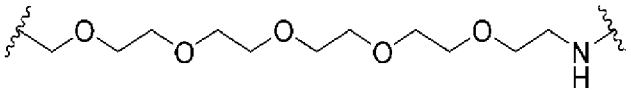
。在一些實施例中，L為



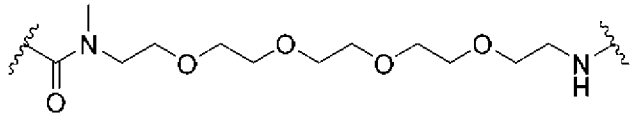
。在一些實施例中，L為



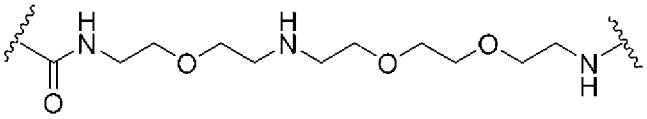
。在一些實施例中，L為



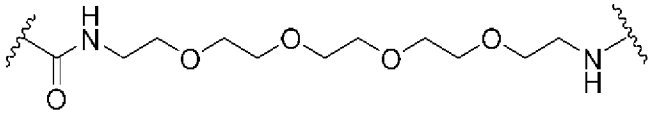
。在一些實施例中，L為



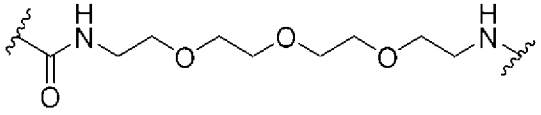
。在一些實施例中，L為



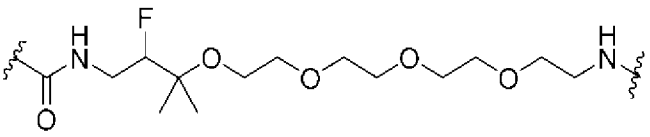
。在一些實施例中，L為



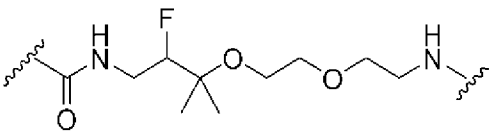
。在一些實施例中，L為



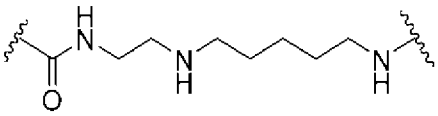
。在一些實施例中，L為



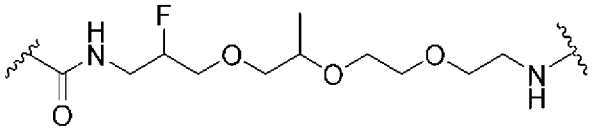
。在一些實施例中，L為



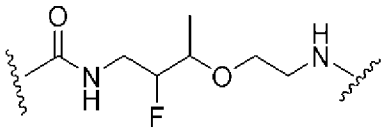
。在一些實施例中，L為



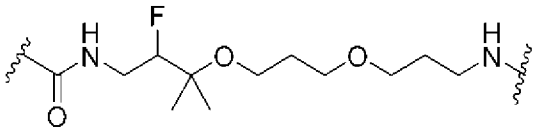
。在一些實施例中，L為



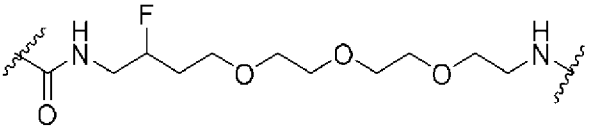
。在一些實施例中，L為



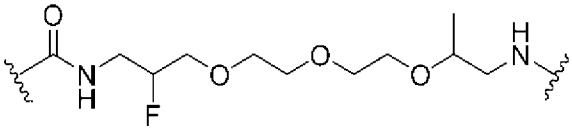
。在一些實施例中，L為



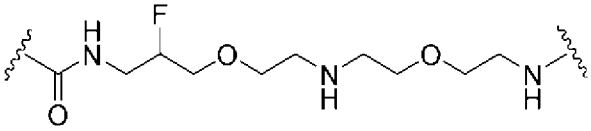
。在一些實施例中，L為



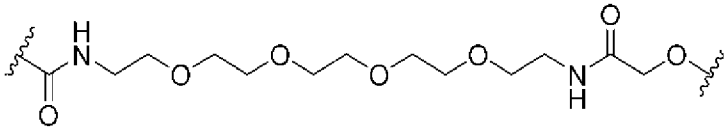
。在一些實施例中，L為



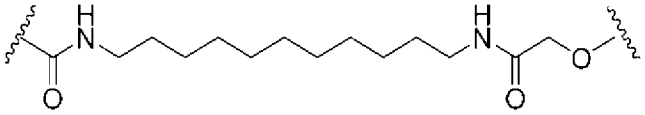
。在一些實施例中，L為



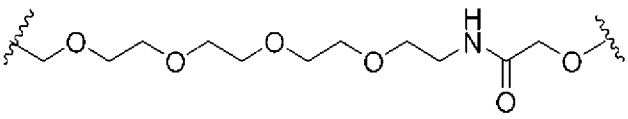
。在一些實施例中，L為



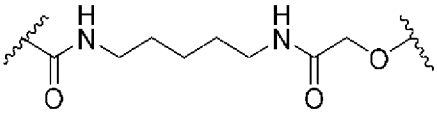
。在一些實施例中，L為



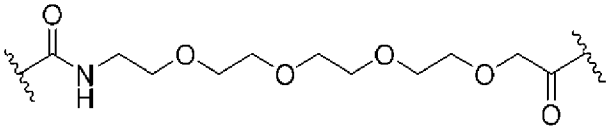
。在一些實施例中，L為



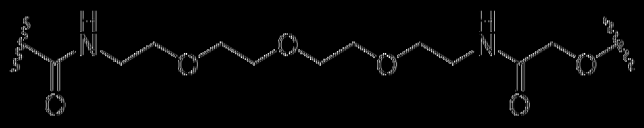
。在一些實施例中，L為



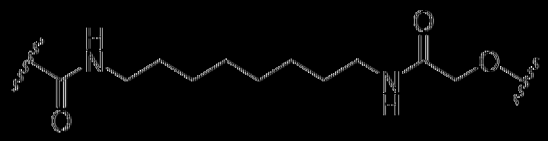
。在一些實施例中，L為



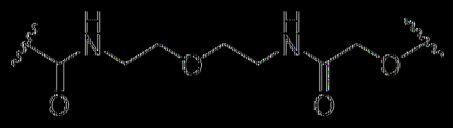
。在一些實施例中，L為



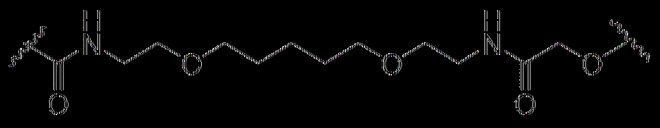
。在一些實施例中，L為



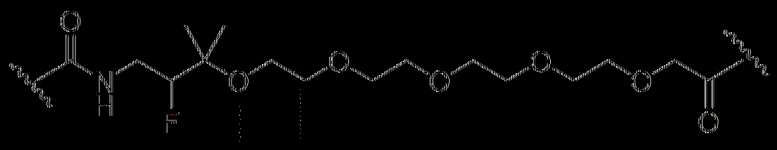
。在一些實施例中，L為



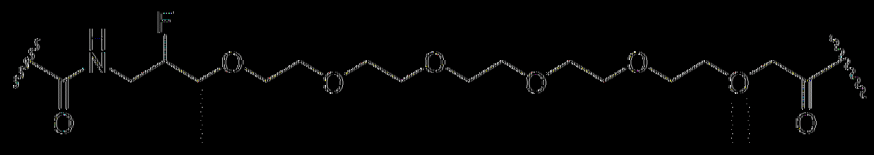
。在一些實施例中，L為



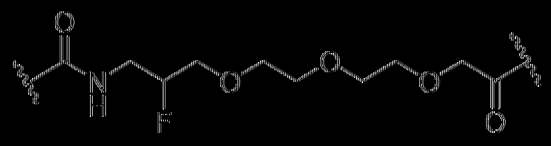
。在一些實施例中，L為



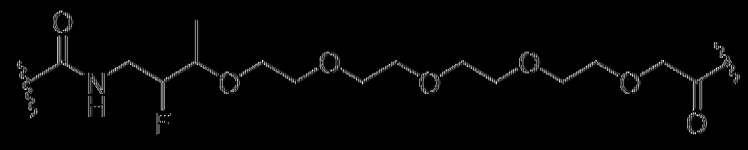
。在一些實施例中，L為



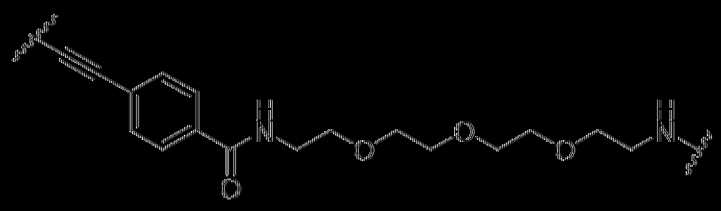
。在一些實施例中，L為



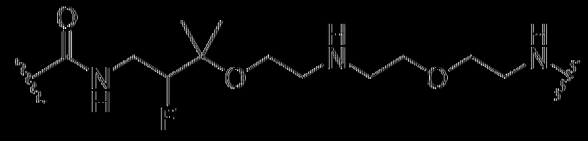
。在一些實施例中，L為



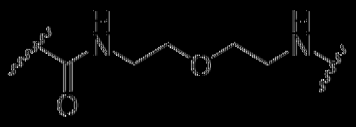
。在一些實施例中，L為



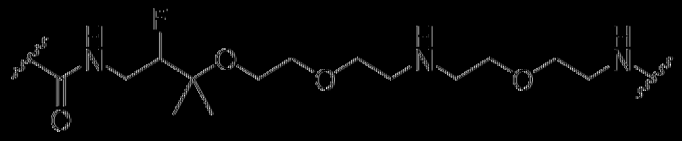
。在一些實施例中，L為



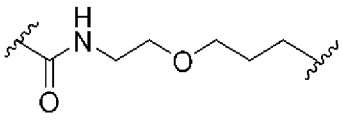
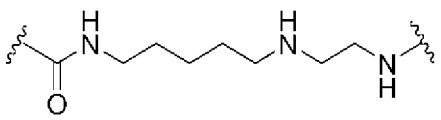
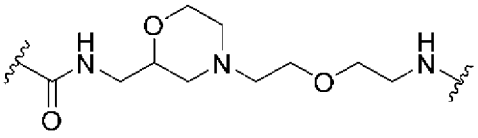
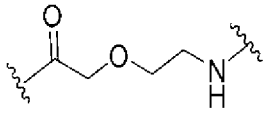
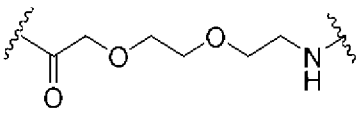
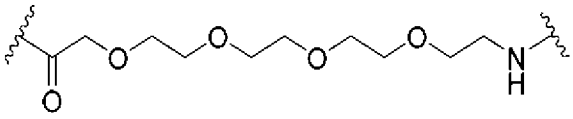
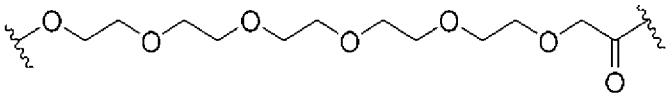
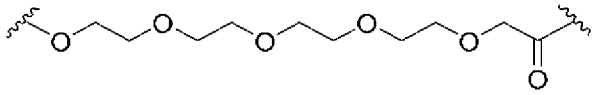
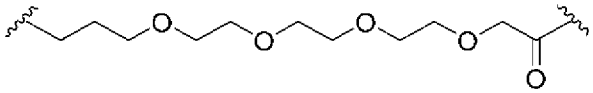
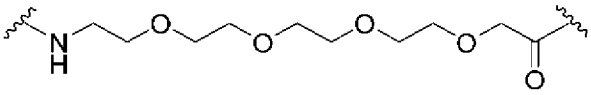
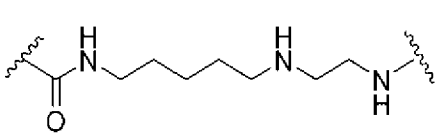
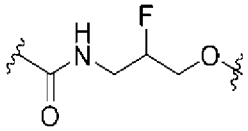
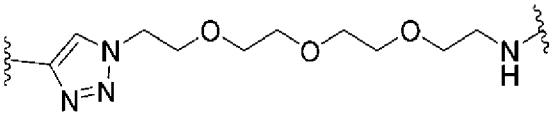
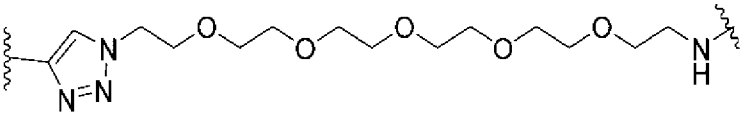
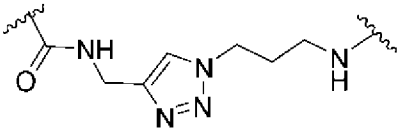
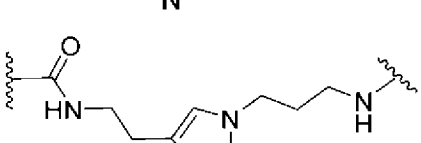
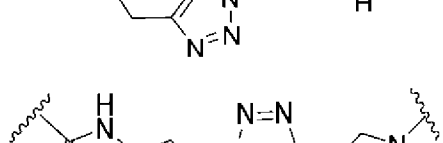
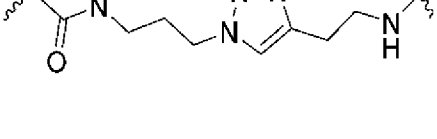
。在一些實施例中，L為

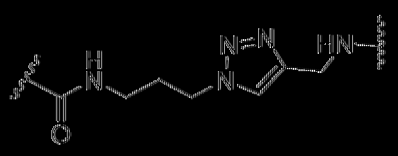


。在一些實施例中，L為

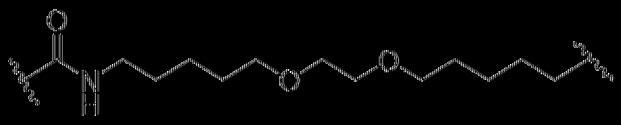


。在一些實施例中，L為

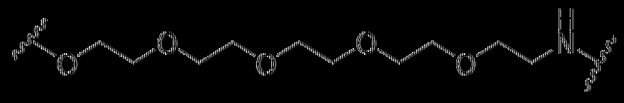

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為

。在一些實施例中，L為



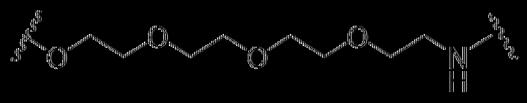
。在一些實施例中，L為



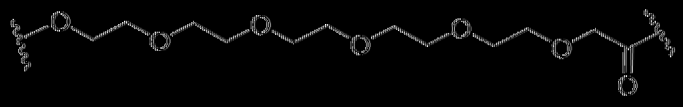
。在一些實施例中，L為



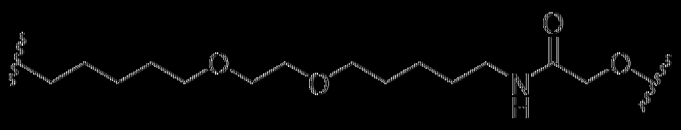
。在一些實施例中，L為



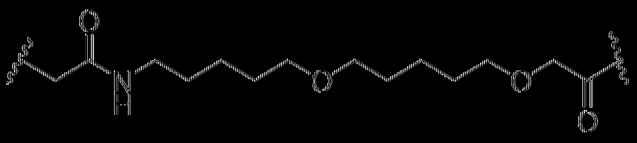
。在一些實施例中，L為



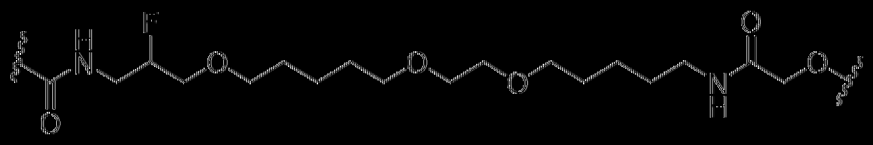
。在一些實施例中，L為



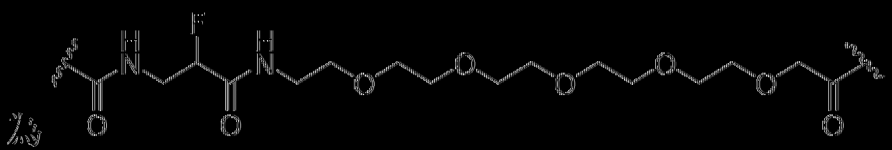
。在一些實施例中，L為



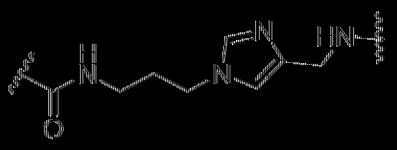
。在一些實施例中，L為



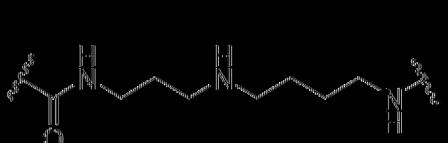
。在一些實施例中，L為



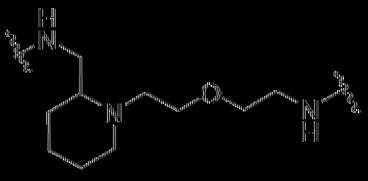
為



。在一些實施例中，L為

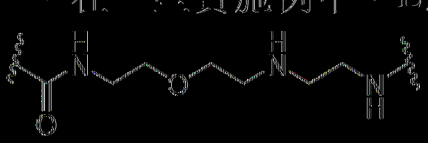


。在一些實施例中，L為

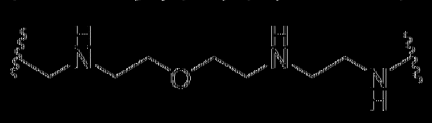


。

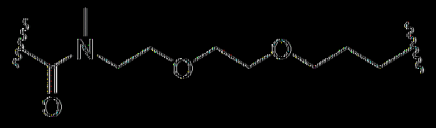
在一些實施例中，L為



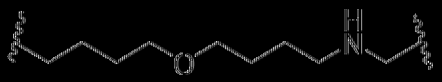
。在一些實施例中，L為



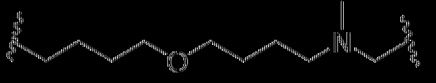
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



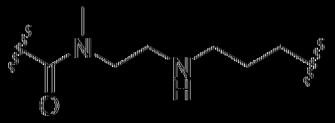
。在一些實施例中，L為



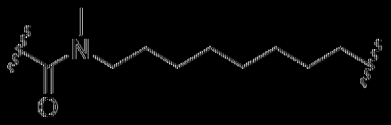
。在一些實施例中，L為



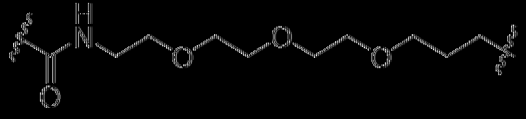
。在一些實施例中，L為



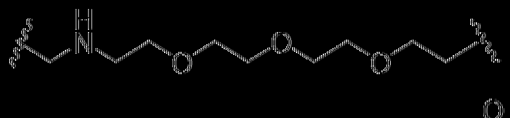
。在一些實施例中，L為



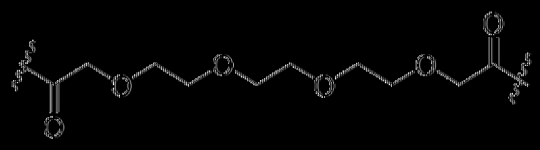
。在一些實施例中，L為



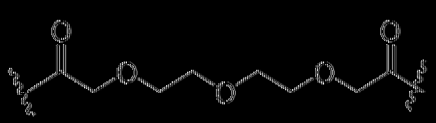
。在一些實施例中，L為



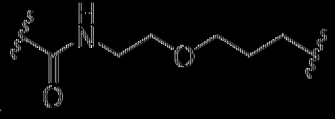
。在一些實施例中，L為



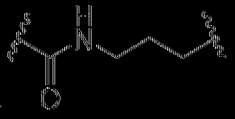
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



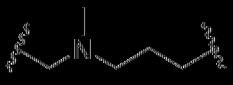
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



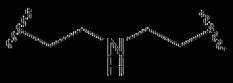
。在一些實施例中，L為



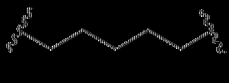
。在一些實施例中，L為



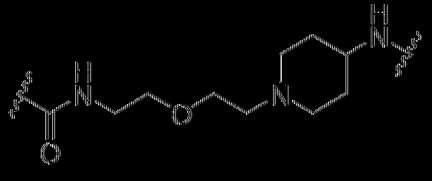
。在一些實施例中，L為



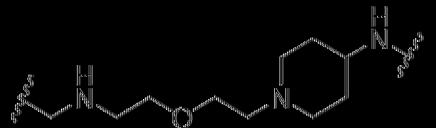
。在一些實施例中，L為



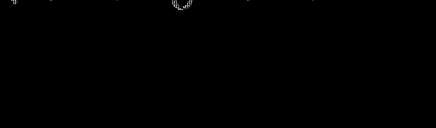
。在一些實施例中，L為



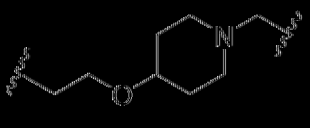
。在一些實施例中，L為



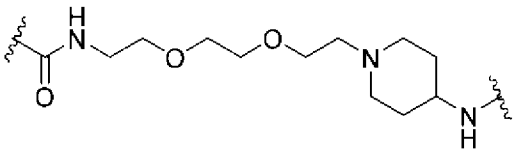
。在一些實施例中，L為



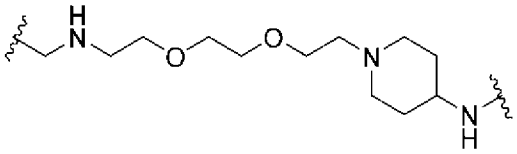
。在一些實施例中，L為



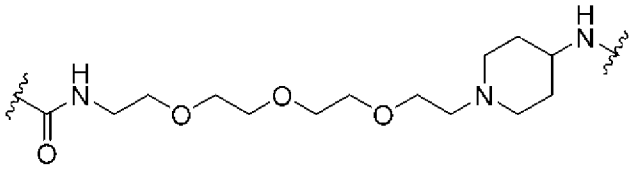
。在一些



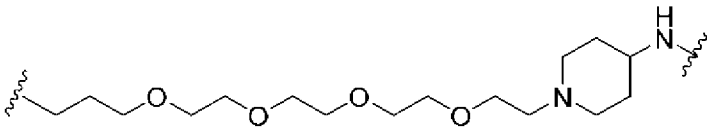
些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為



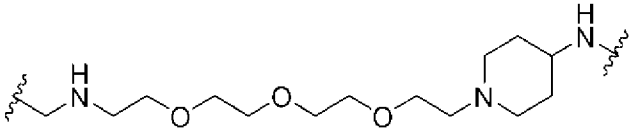
。在一些實施例中，L為



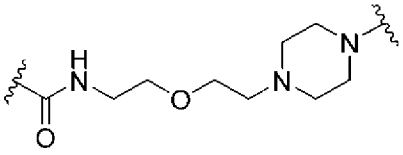
。在一些實施例中，L為



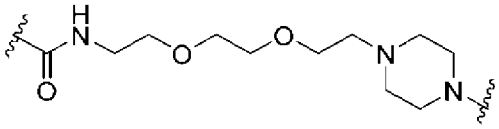
。在一些實施例中，L為



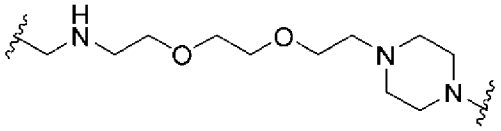
。在一些實施例中，L為



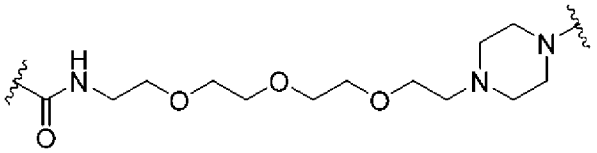
。在一些實施例中，L為 。



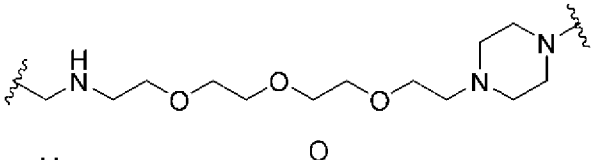
在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為



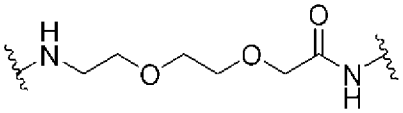
。在一些實施例中，L為



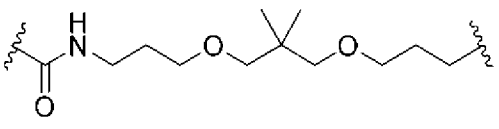
。在一些實施例中，L為



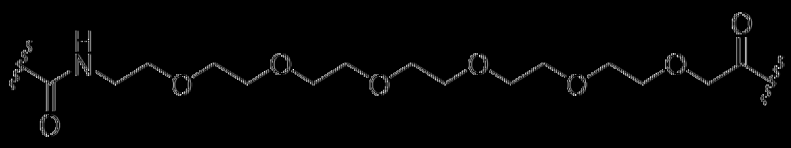
。在一些實施例中，L為



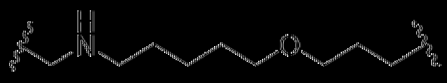
。在一些實施例中，L為



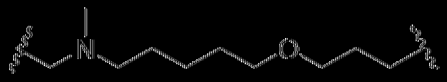
。在一些實施例中，L為



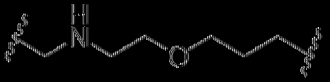
。在一些實施例中，L為



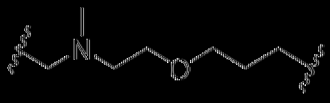
。在一些實施例中，L為



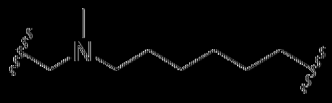
。在一些實施例中，L為



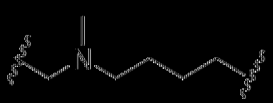
。在一些實施例中，L為



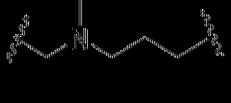
。在一些實施例中，L為



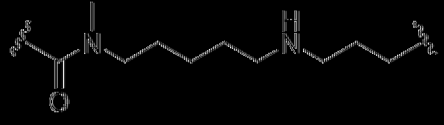
。在一些實施例中，L為



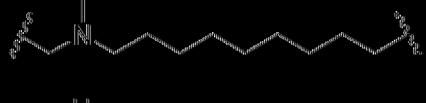
。在一些實施例中，L為



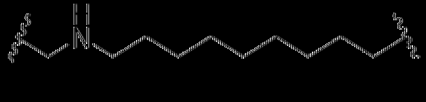
。在一些實施例中，L為



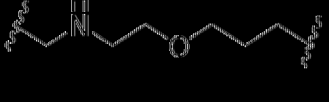
。在一些實施例中，L為



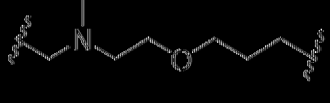
。在一些實施例中，L為



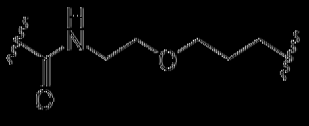
。在一些實施例中，L為



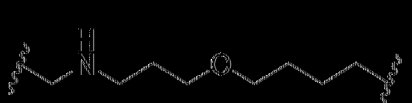
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



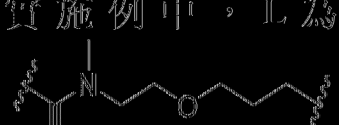
。在一些實施例中，L為



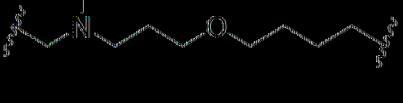
。在一些實施例中，L為



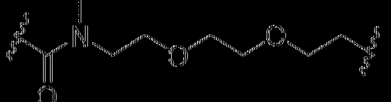
。在一些實施例中，L為



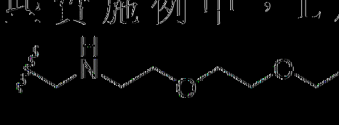
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



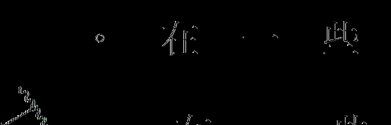
。在一些實施例中，L為



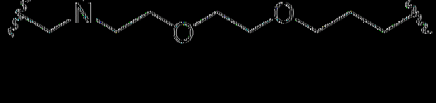
。在一些實施例中，L為



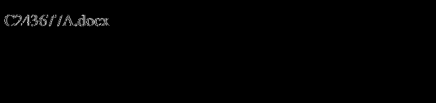
。在一些實施例中，L為



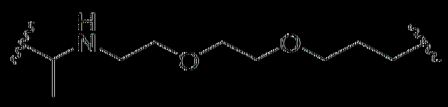
。在一些實施例中，L為

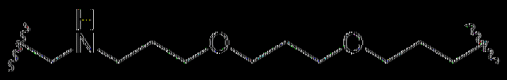


。在一些實施例中，L為

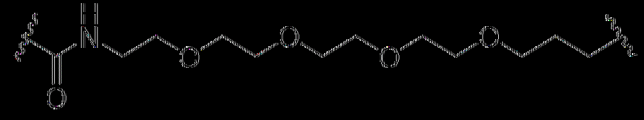


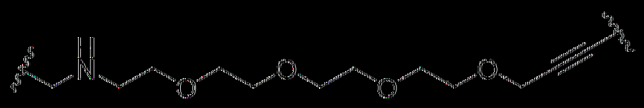
。在一些實施例中，L為

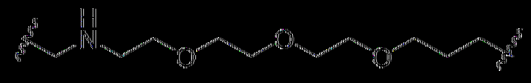
 。在一些實施例中，L為

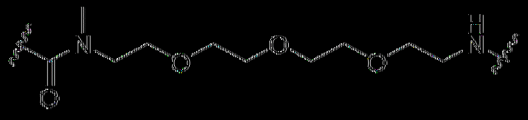
 。在一些實施例中，L為

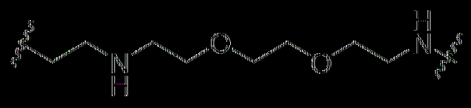
 。在一些實施例中，L為

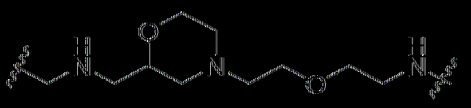
 。在一些實施例中，L為

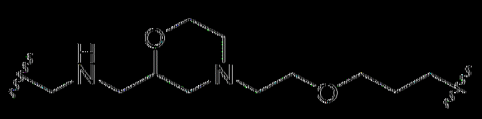
 。在一些實施例中，L為

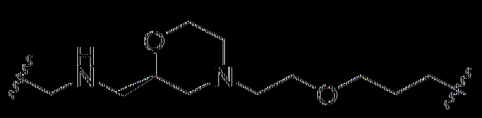
 。在一些實施例中，L為

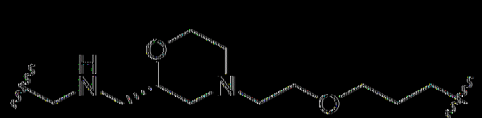
 。在一些實施例中，L為

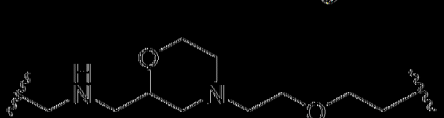
 。在一些實施例中，L為

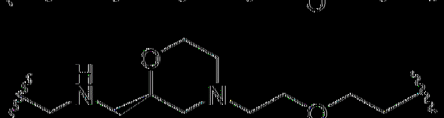
 。在一些實施例中，L為

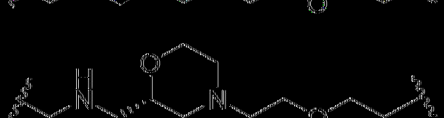
 。在一些實施例中，L為

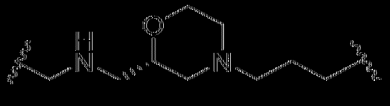
 。在一些實施例中，L為

 。在一些實施例中，L為

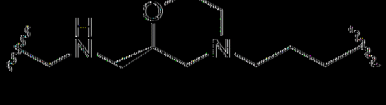
 。在一些實施例中，L為

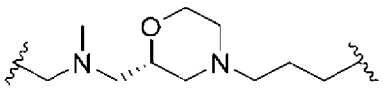
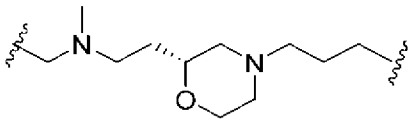
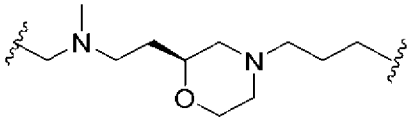
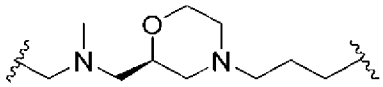
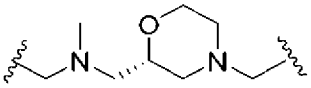
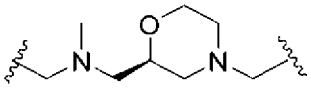
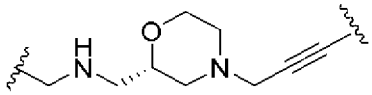
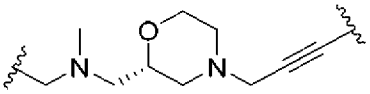
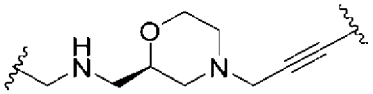
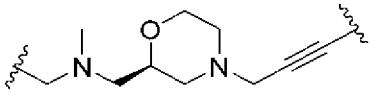
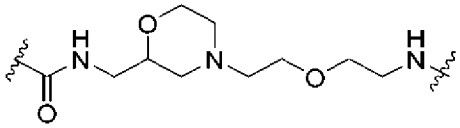
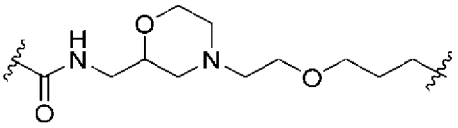
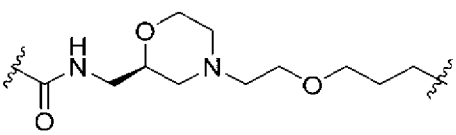
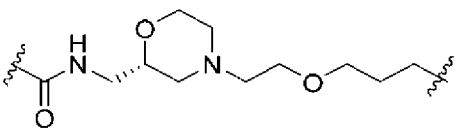
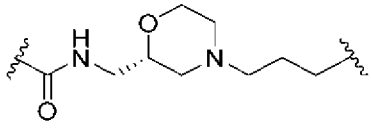
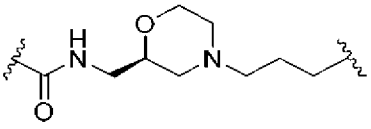
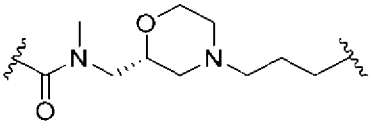
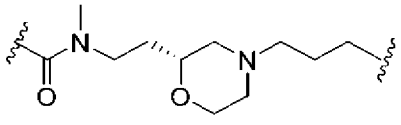
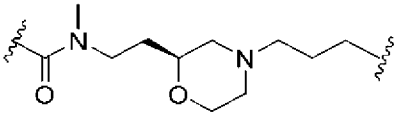
 。在一些實施例中，L為

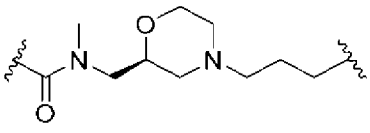
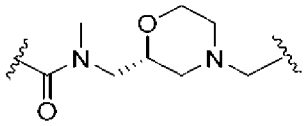
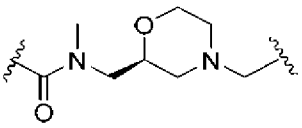
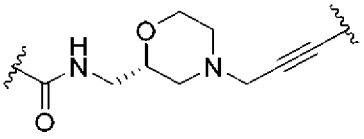
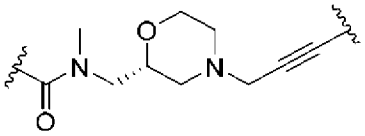
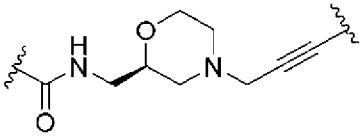
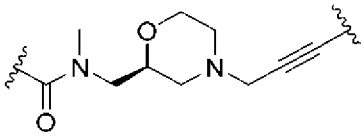
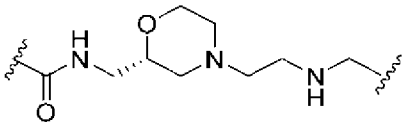
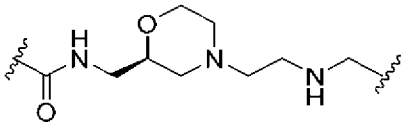
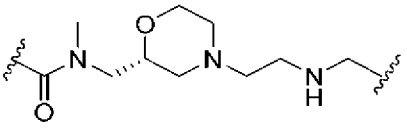
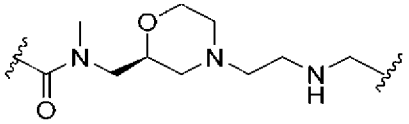
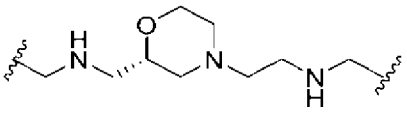
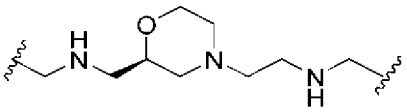
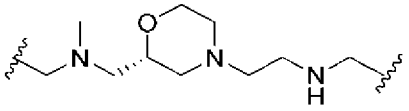
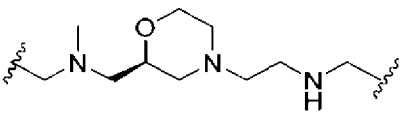
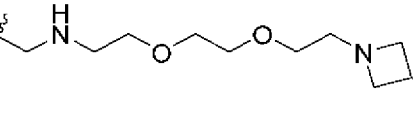
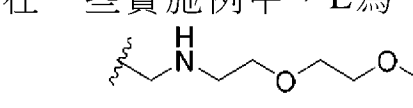
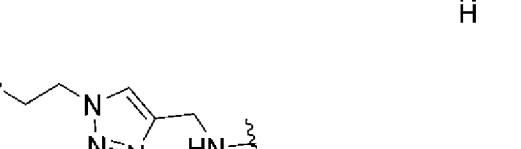
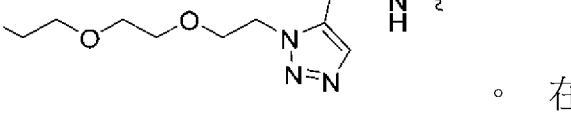
 。在一些實施例中，L為

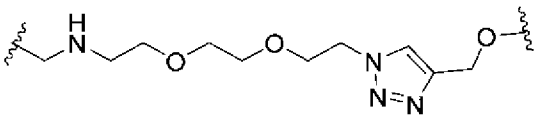
 。

在一些實施例中，L為

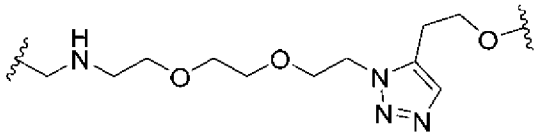
 。在一些實施例中，L為

 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

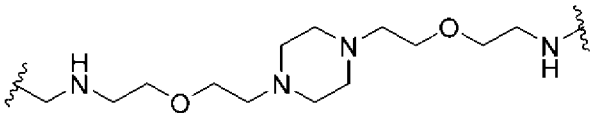
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為



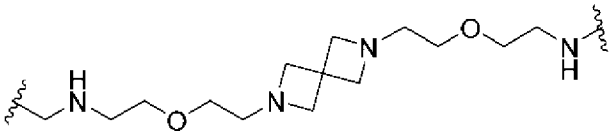
。在一些實施例中，L為



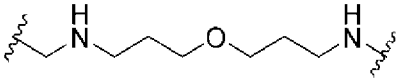
。在一些實施例中，L為



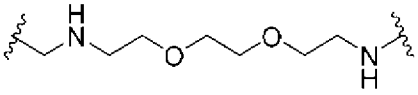
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為

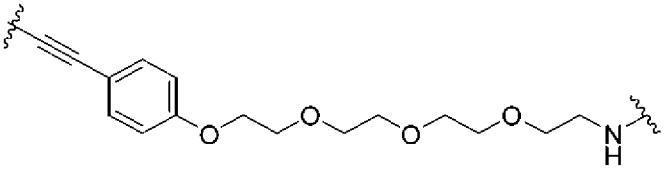


。在一些實施例中，L為

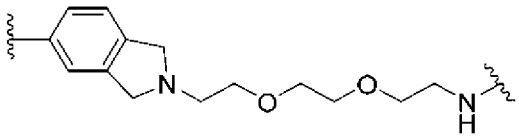


。

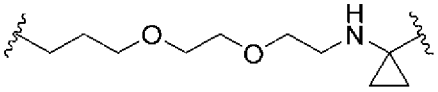
在一些實施例中，L為



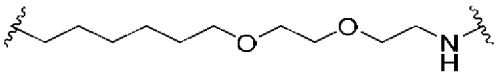
。在一些實施例中，L為



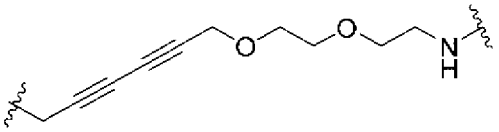
。在一些實施例中，L為



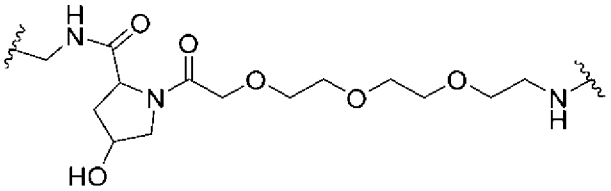
。在一些實施例中，L為



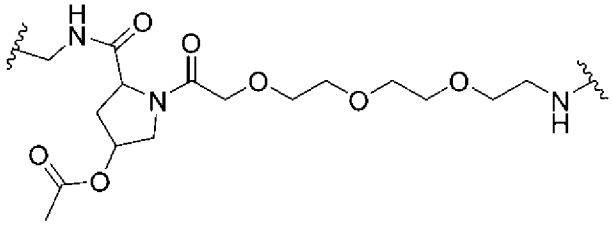
。在一些實施例中，L為



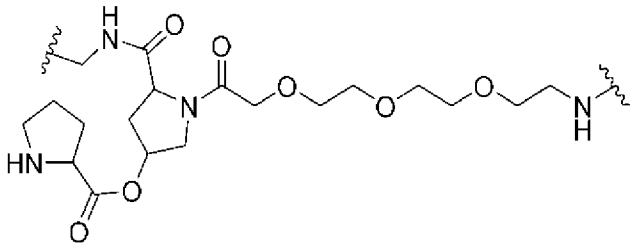
。在一些實施例中，L為



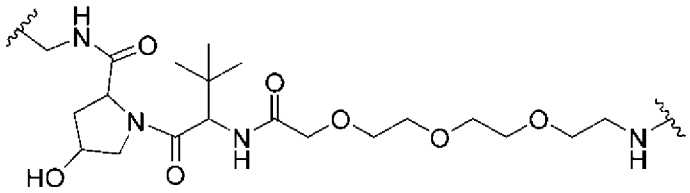
。在一些實施例中，L為



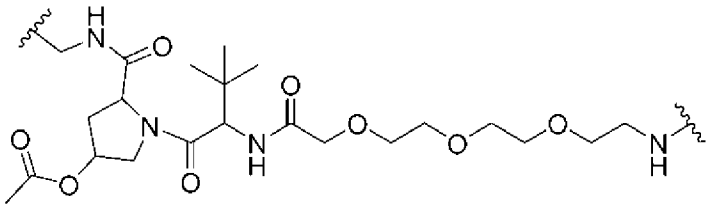
。在一些實施例中，L為



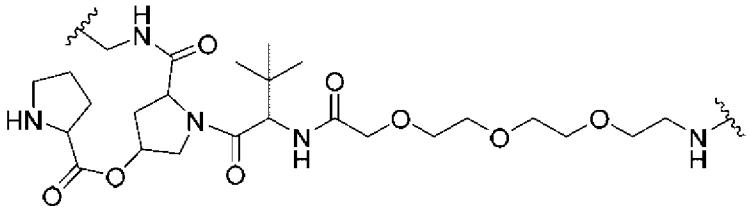
。在一些實施例中，L為



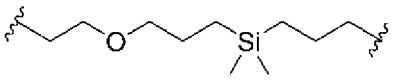
。在一些實施例中，L為



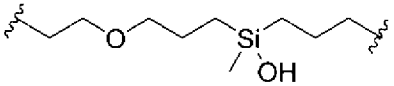
。在一些實施例中，L為



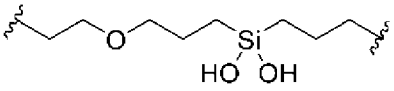
。在一些實施例中，L為



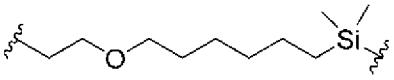
。在一些實施例中，L為



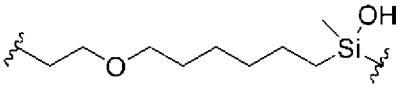
。在一些實施例中，L為



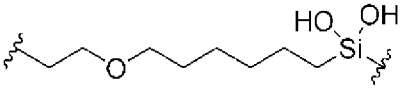
。在一些實施例中，L為



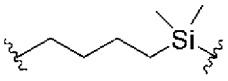
。在一些實施例中，L為



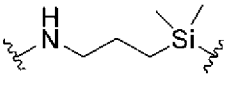
。在一些實施例中，L為



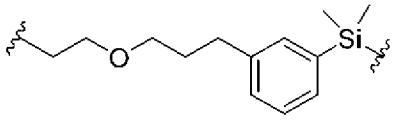
。在一些實施例中，L為



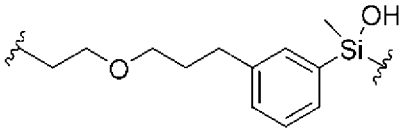
。在一些實施例中，L為



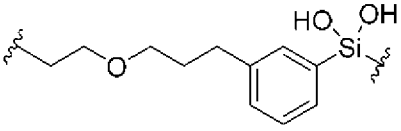
。在一些實施例中，L為



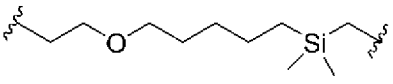
。在一些實施例中，L為



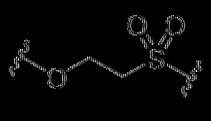
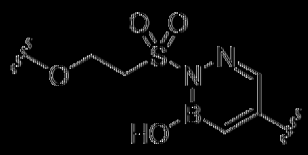
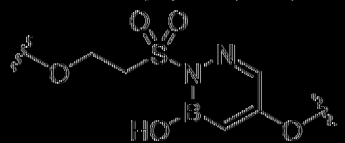
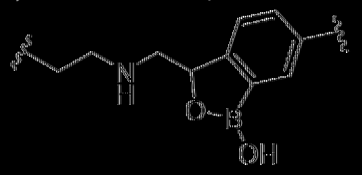
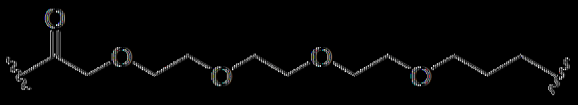
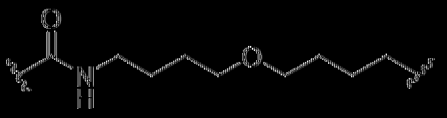
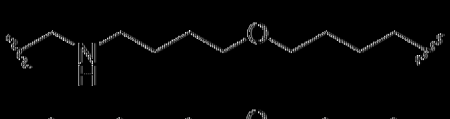
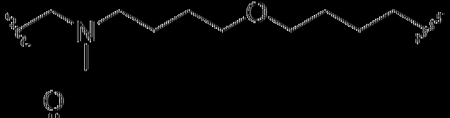
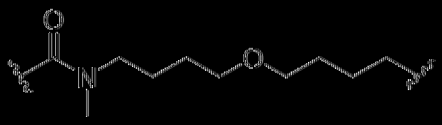
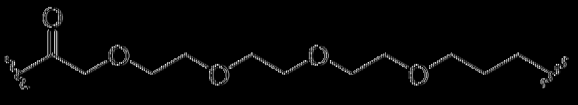
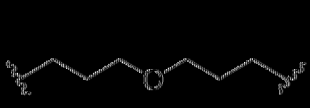
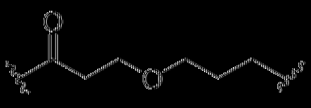
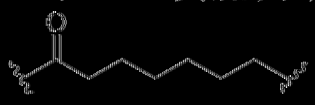
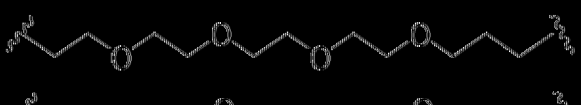
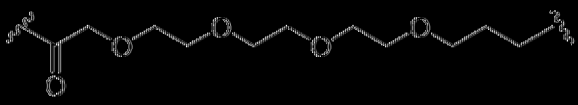
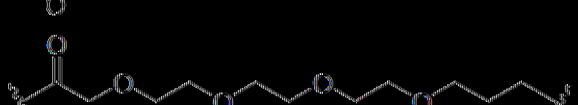
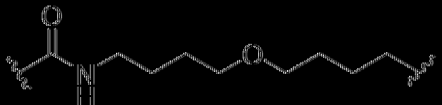
。在一些實施例中，L為

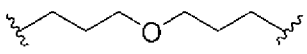
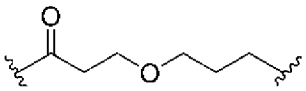
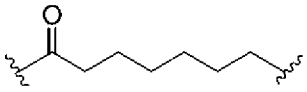
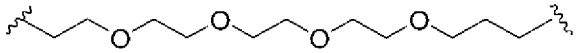
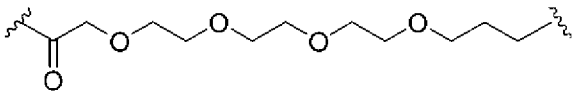
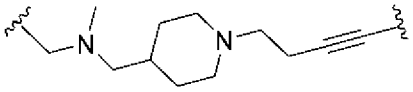
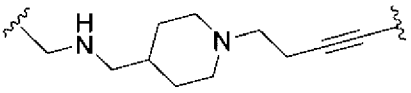
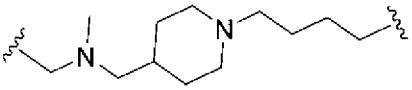
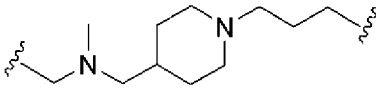
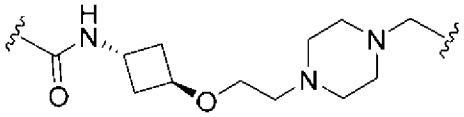
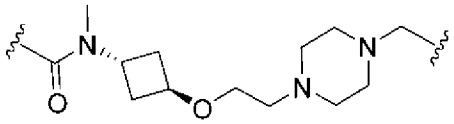
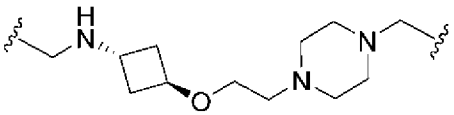
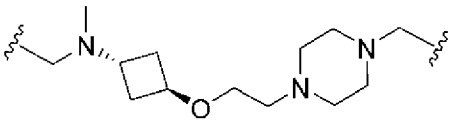
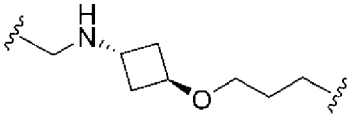
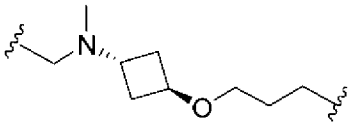
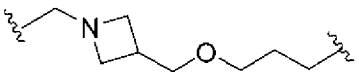
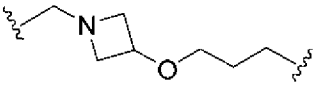
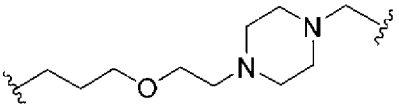
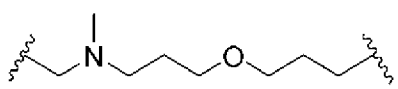
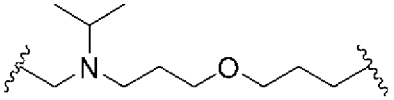
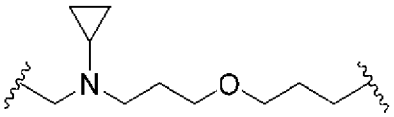


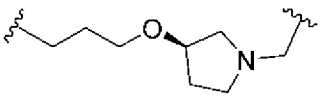
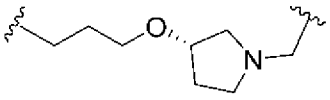
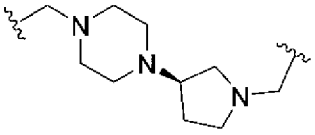
。在一些實施例中，L為

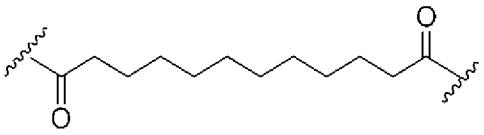
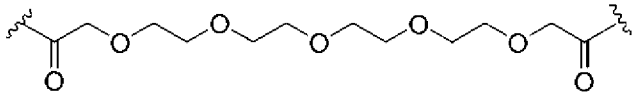
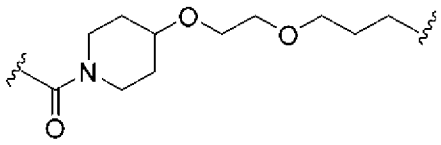
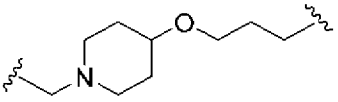
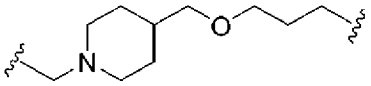
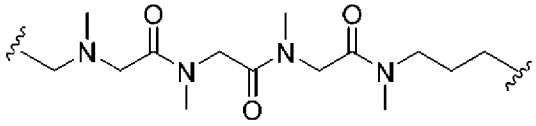
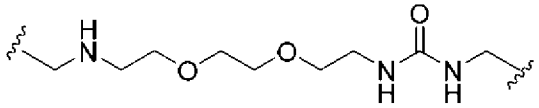
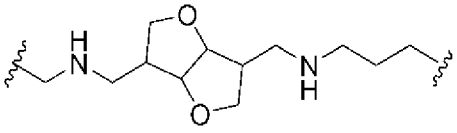
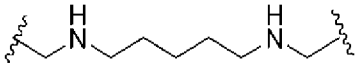
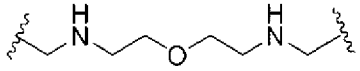
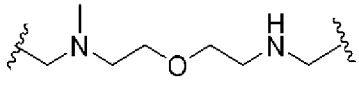
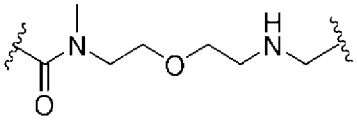
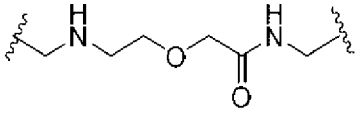
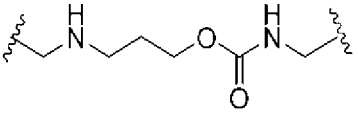
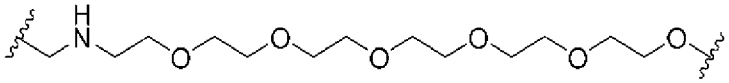
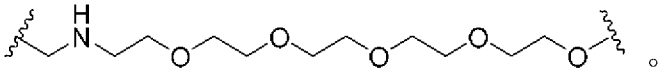
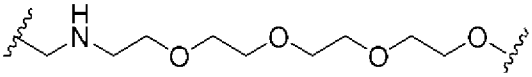
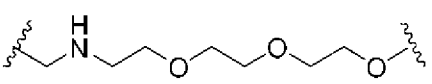
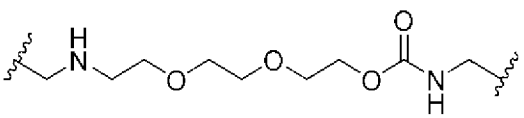


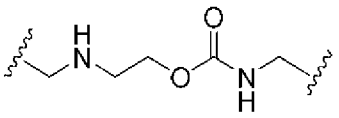
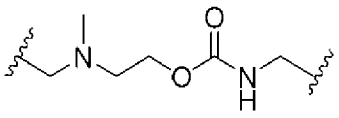
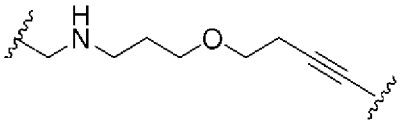
。在一些實施例中，L為

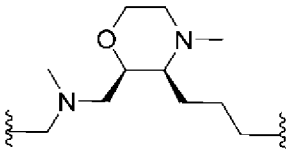
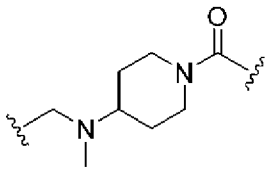
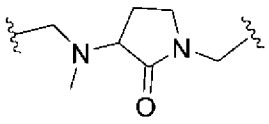
 。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為  。在一典實施例中，L為

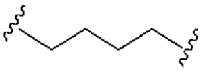
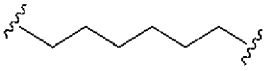
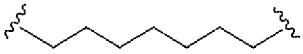
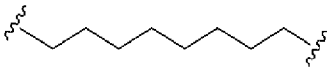
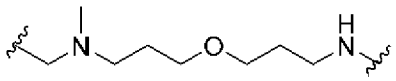
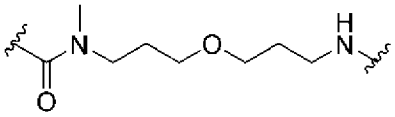
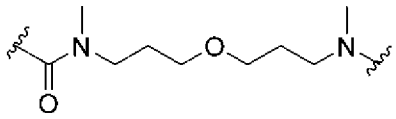
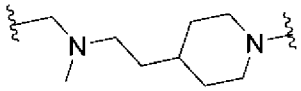
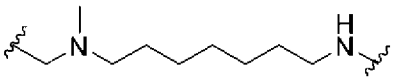
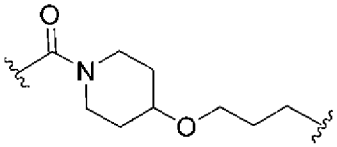
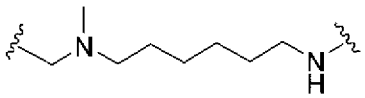
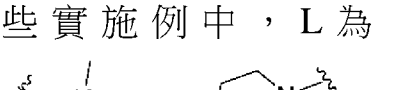
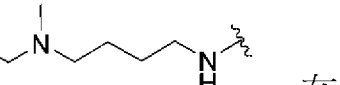
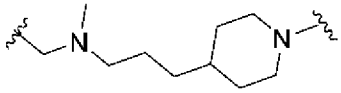
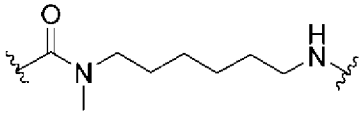
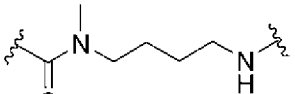
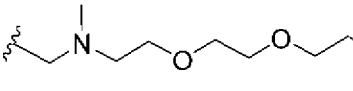
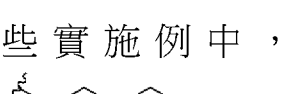
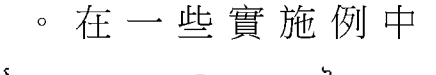
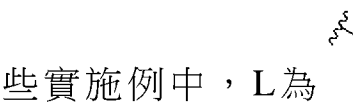
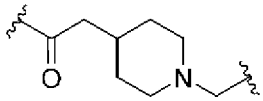
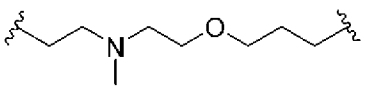
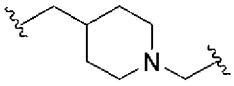
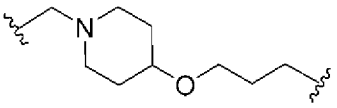
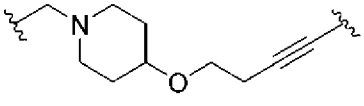
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

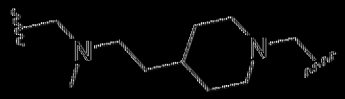
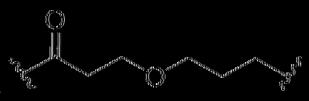
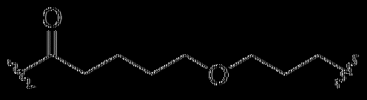
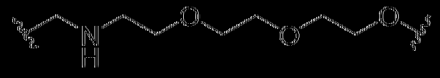
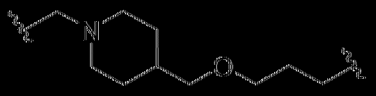
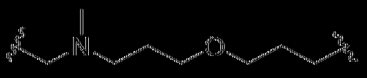
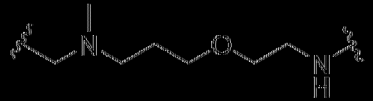
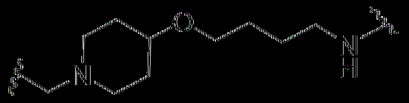
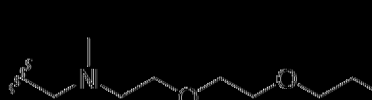
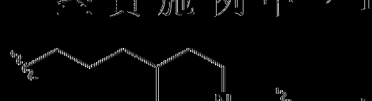
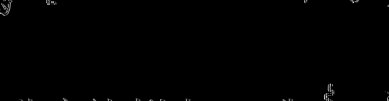
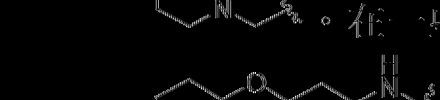
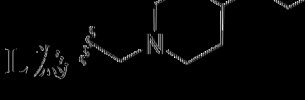
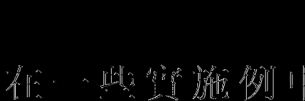
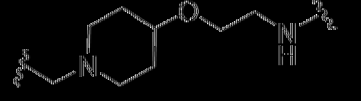
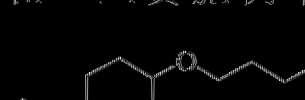
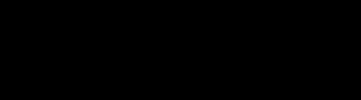
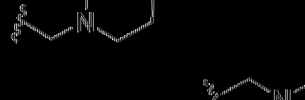
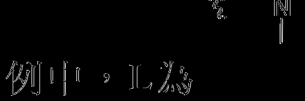
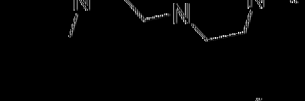
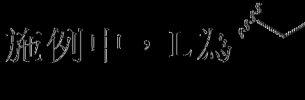
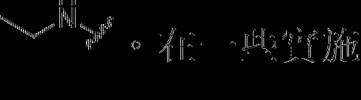
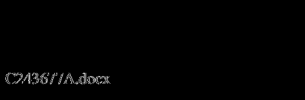
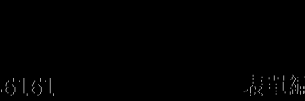
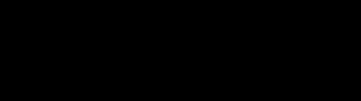
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

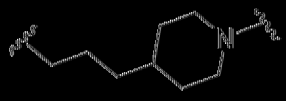
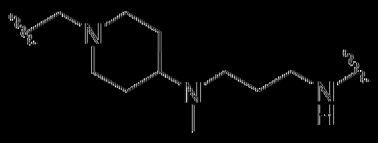
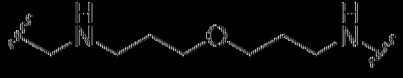
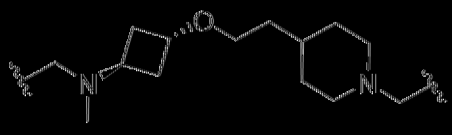
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

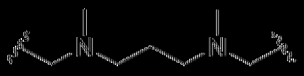
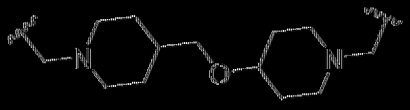
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

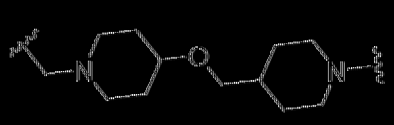
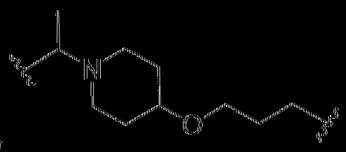
施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實

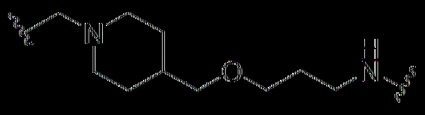
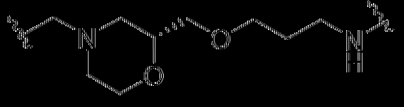
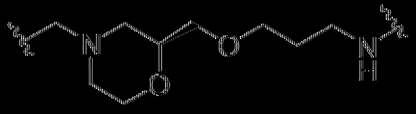
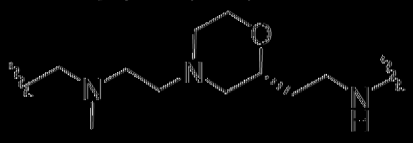
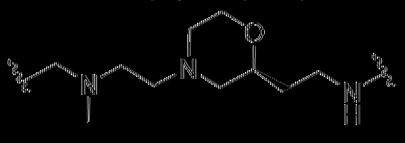
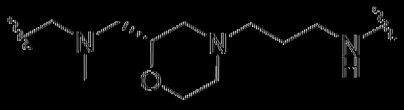
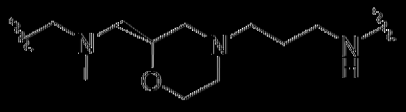
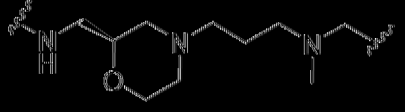
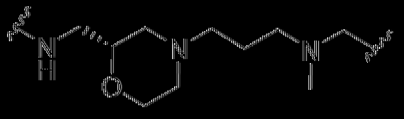
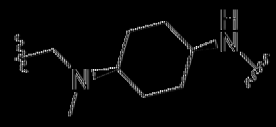
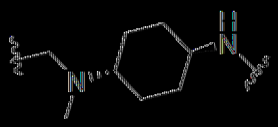
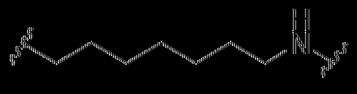
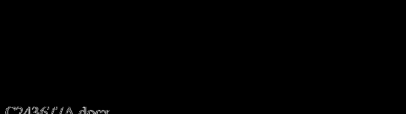
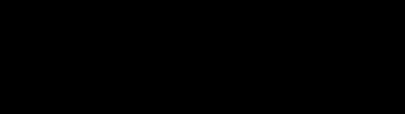
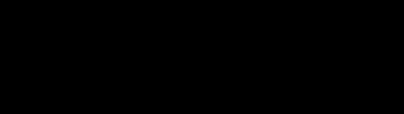
為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為共價鍵。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

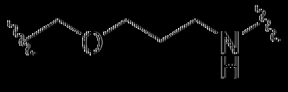
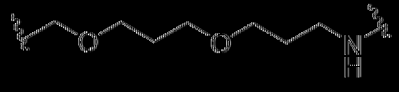
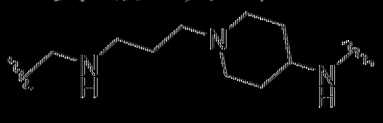
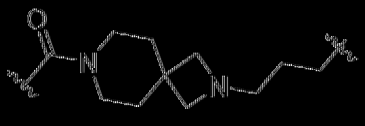
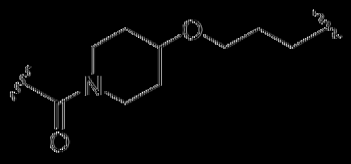
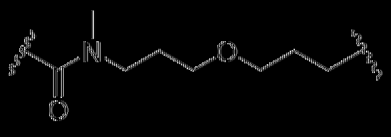
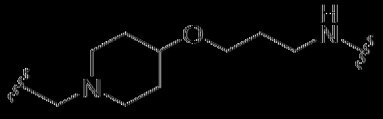
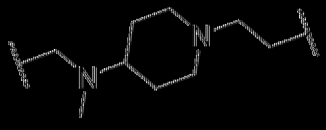
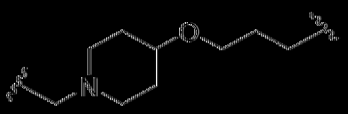
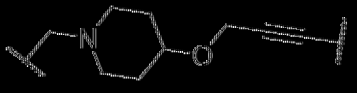
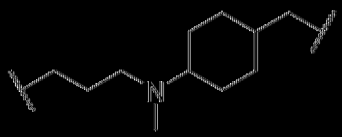
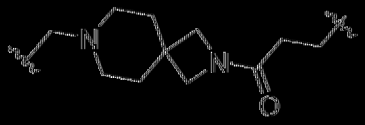
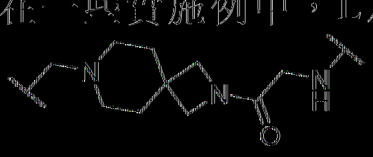
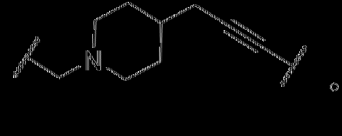
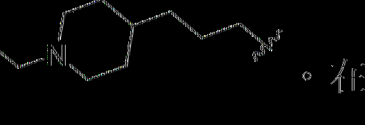
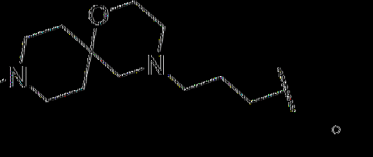
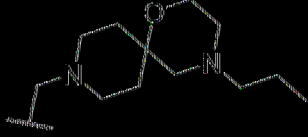
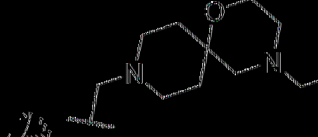
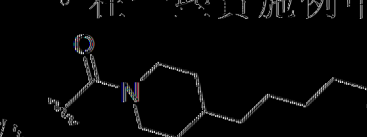
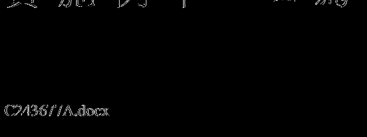
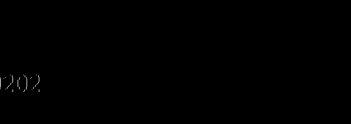
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

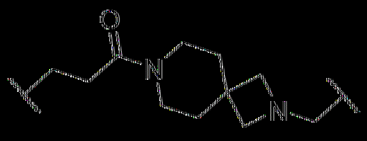
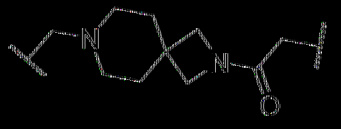
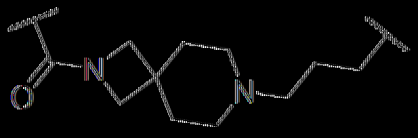
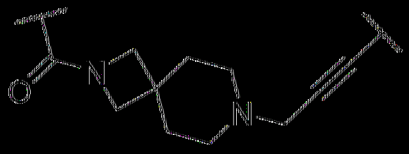
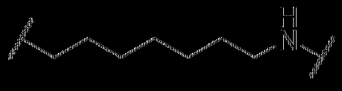
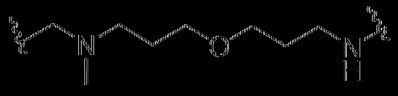
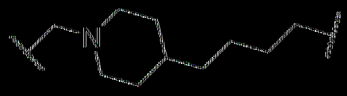
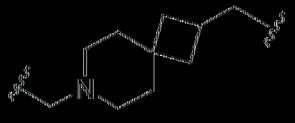
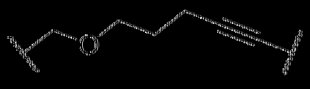
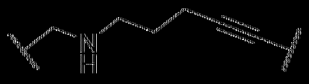
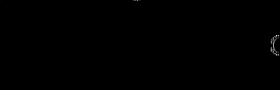
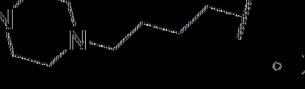
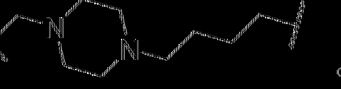
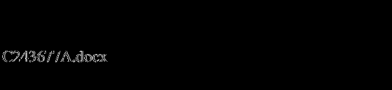
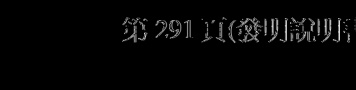
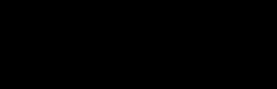
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

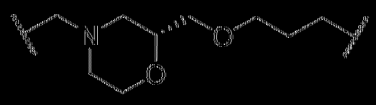
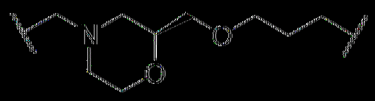
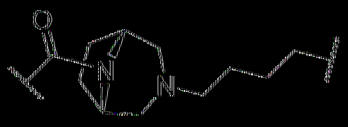
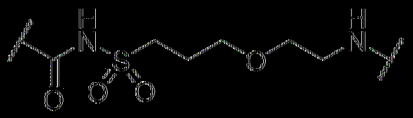
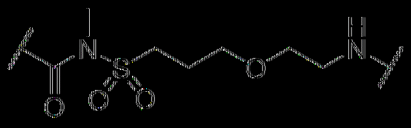
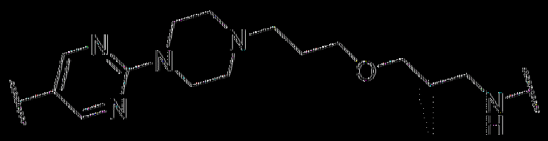
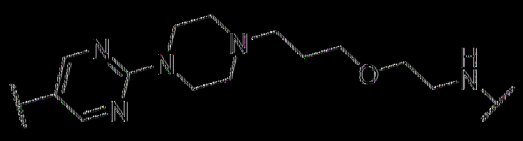
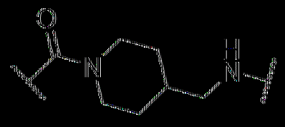
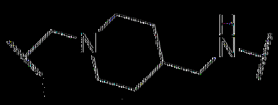
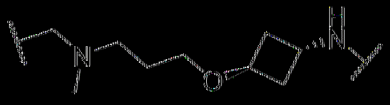
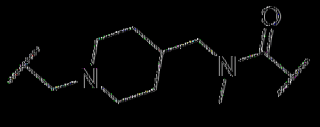
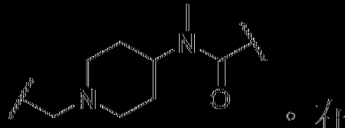
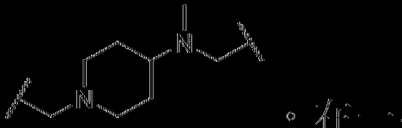
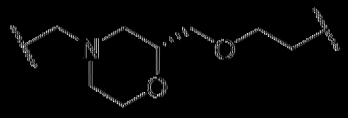
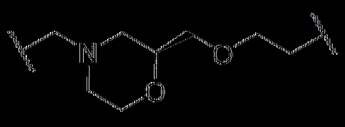
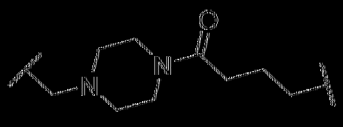
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

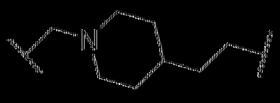
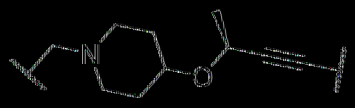
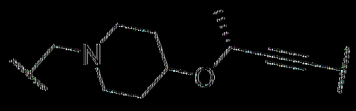
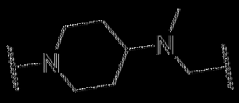
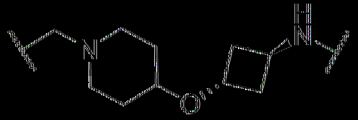
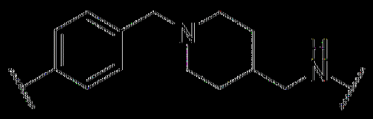
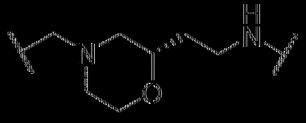
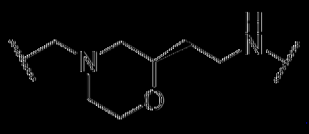
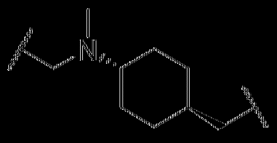
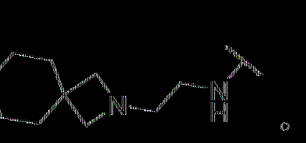
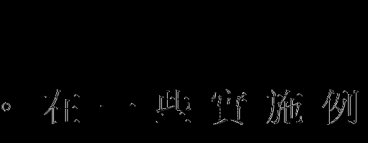
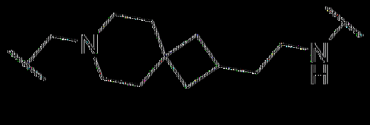
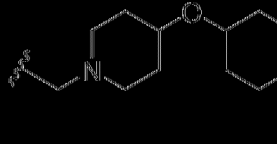
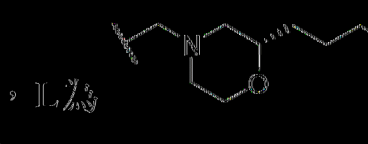
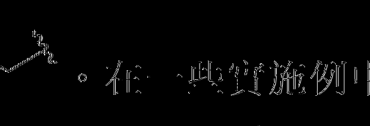
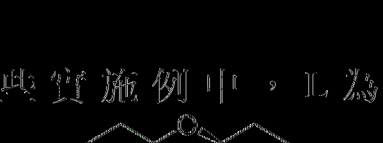
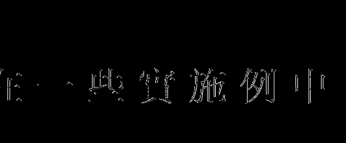
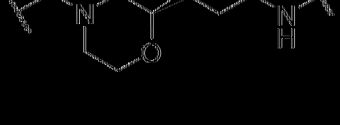
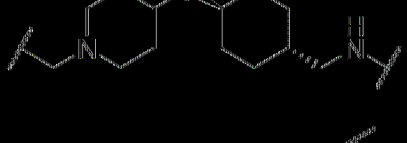
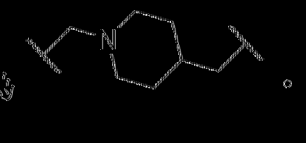
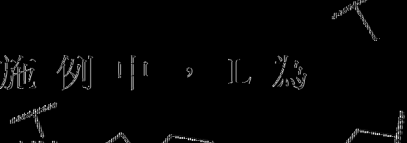
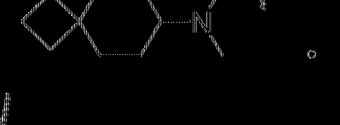
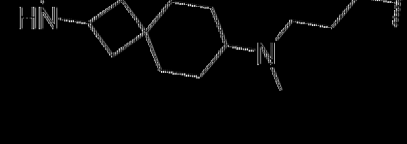
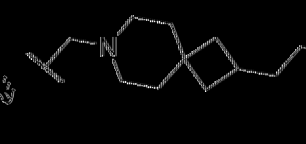
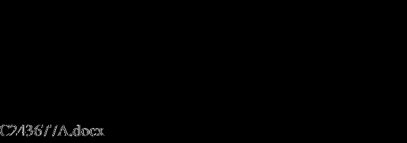
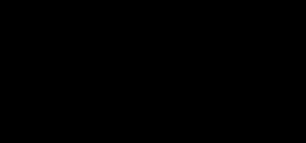
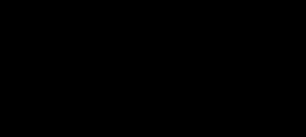
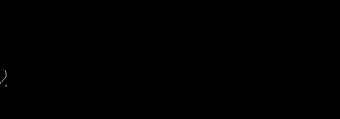
 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

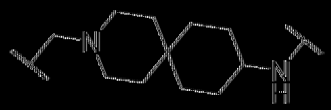
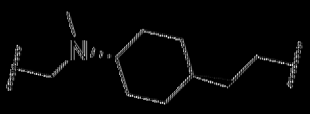
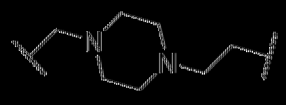
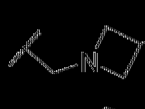
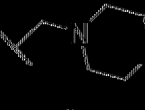
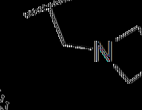
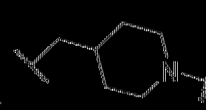
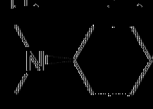
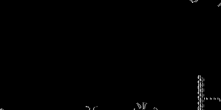
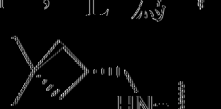
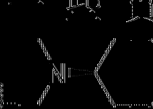
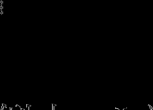
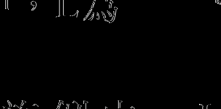
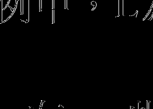
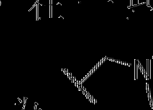
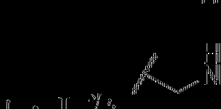
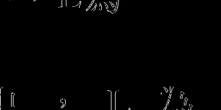
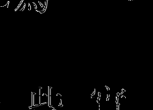
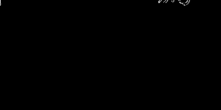
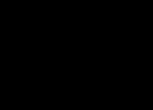
施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為 。在一些實施

例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為

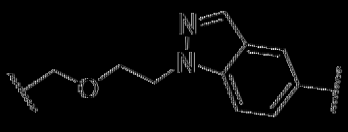
實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為 。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

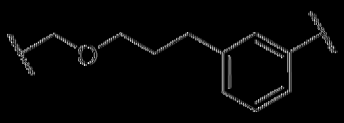
典實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。



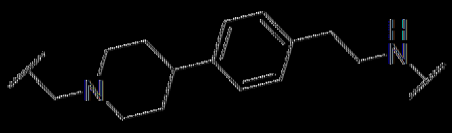
。在一些實施例中，L為



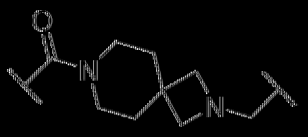
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為



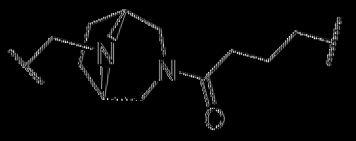
。在一些實施例中，L為



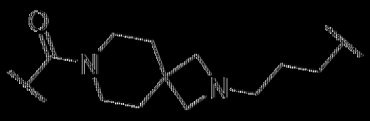
。在一些實施例中，L為



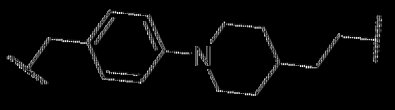
。在一些實施例中，L為



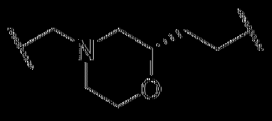
。在一些實施例中，L為



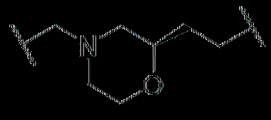
。在一些實施例中，L為



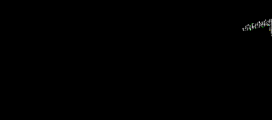
。在一些實施例中，L為



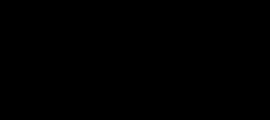
。在一些實施例中，L為



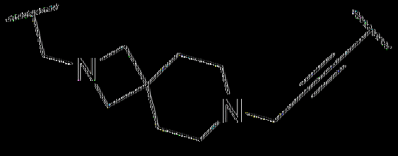
。在一些實施例中，L為



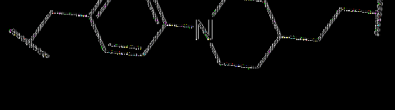
。在一些實施例中，L為



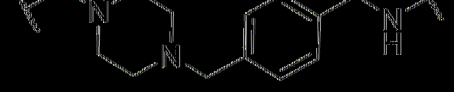
。在一些實施例中，L為



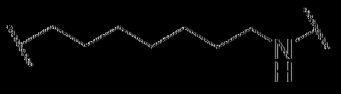
。在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為

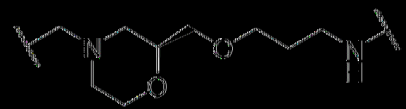


。在一些實施例中，L為

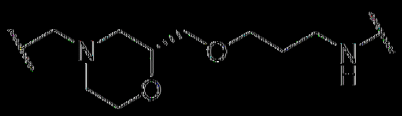


。

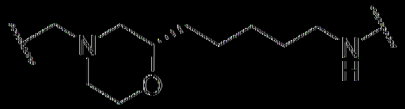
在一些實施例中，L為



。在一些實施例中，L為

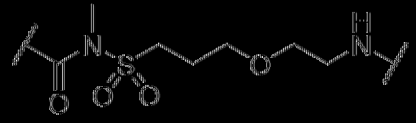


。在一些實施例中，L為

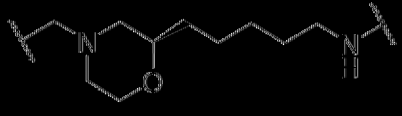


。

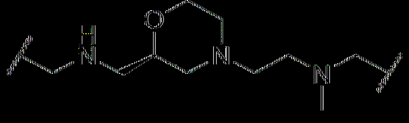
在一些實施例中，L為



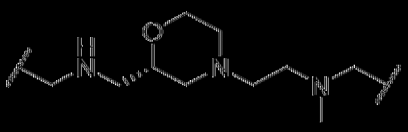
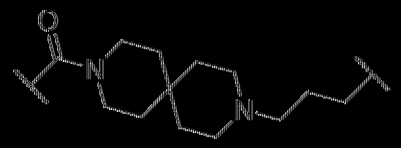
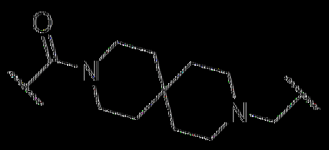
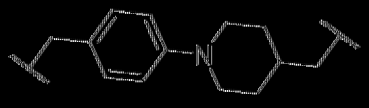
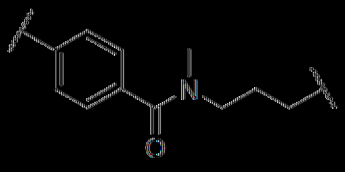
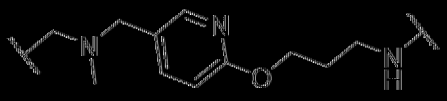
。在一些實施例中，L為

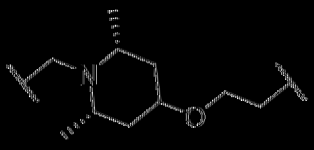
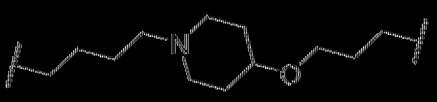


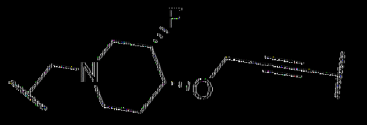
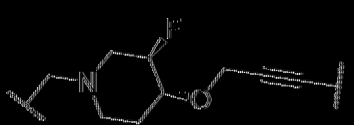
。在一些實施例中，L為

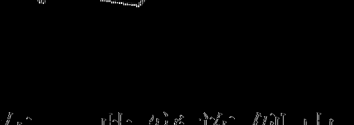
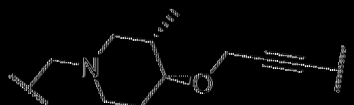


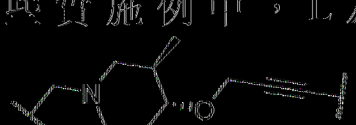
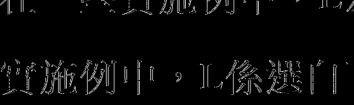
。

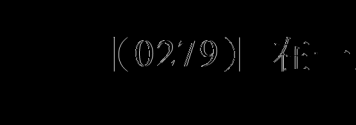
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

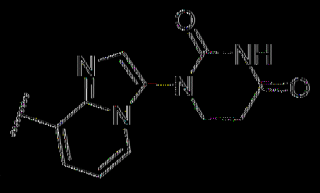
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

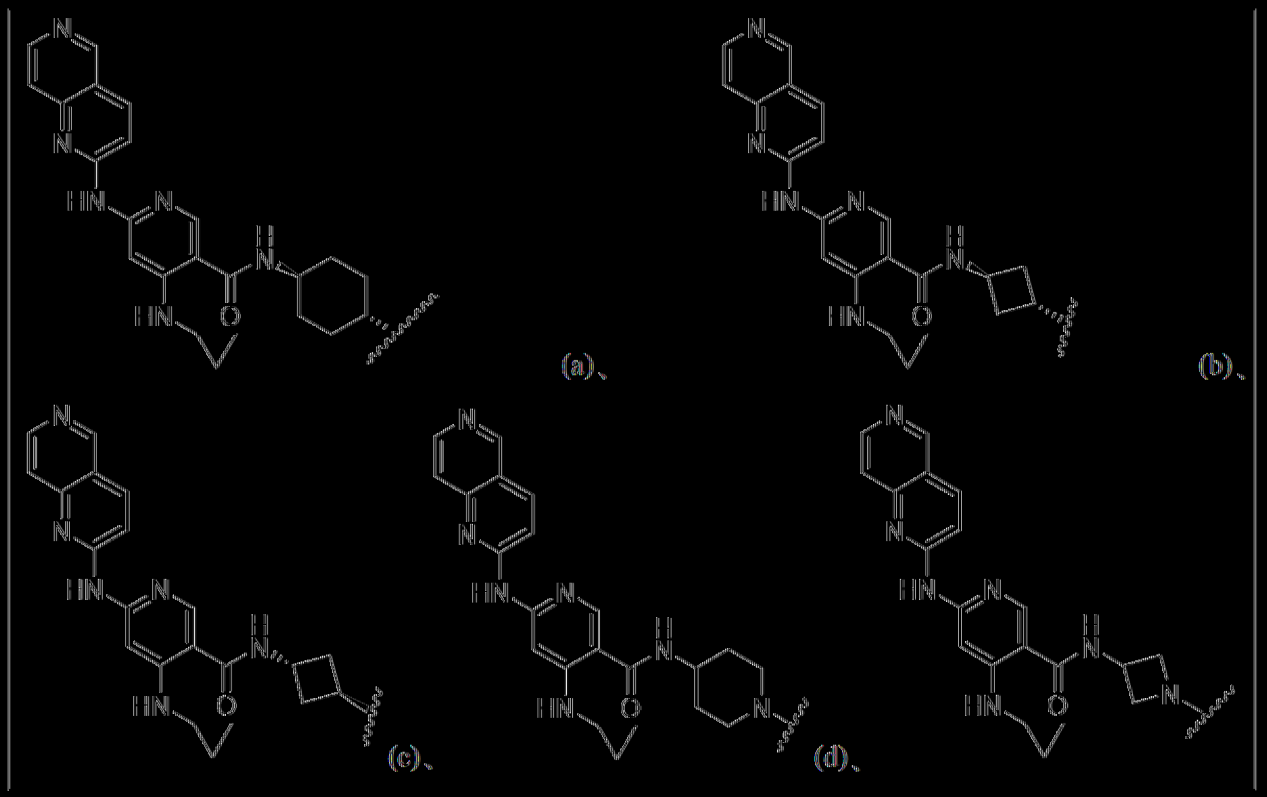
在一些實施例中，L為  。在一些實施例中，L為  。

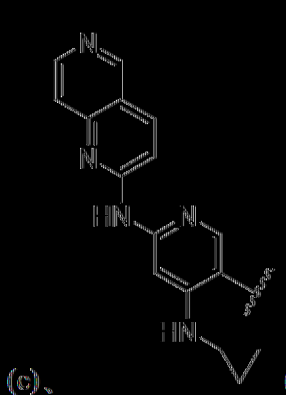
[0278] 在一些實施例中，L係選自下表1中描繪之復等其團。

[0279] 在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自其中LBM為  、IRAK係選自下表A中之復等其團中之任一者、LL係選自下表B中之復等其團中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

[0280] 在一些實施例中，所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自其中LBM為  、IRAK係選自下表A中之從等其間中之任一者且E係選自下表B中之從等其間中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

表A.例示之IRAK結合子(IRAK)

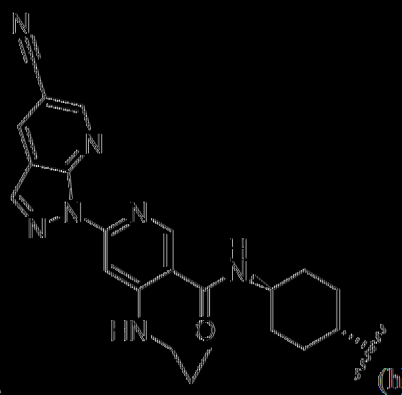




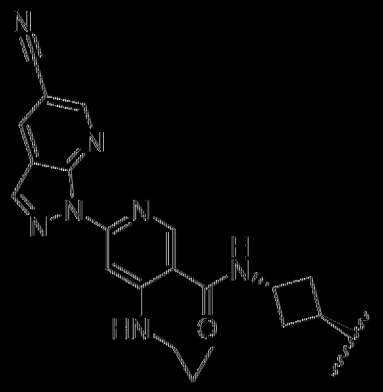
(c)、



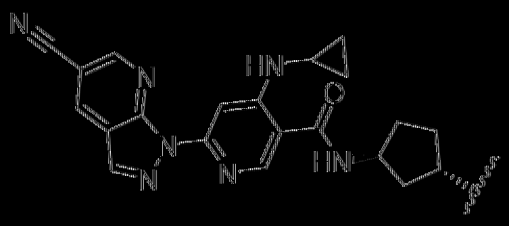
(f)、



(p)、(h)、(i)、



(j)、



(k)、



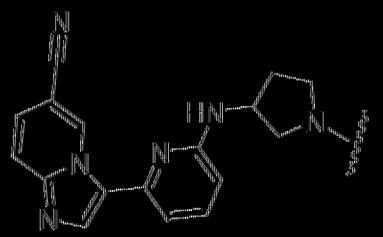
(l)、



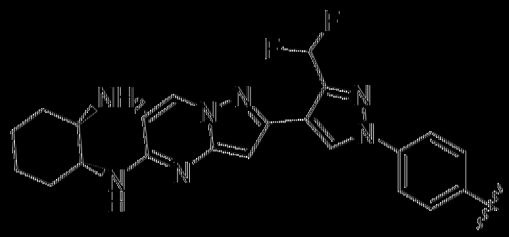
(m)、



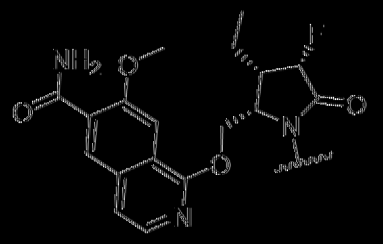
(n)、



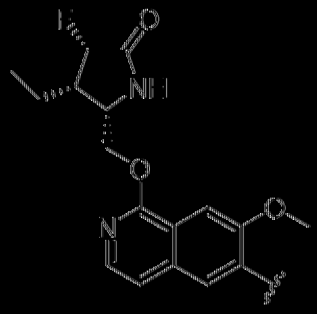
(o)、



(p)、



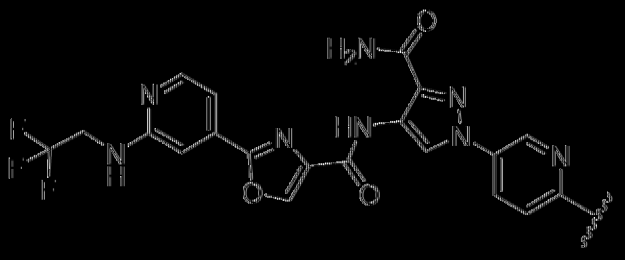
(q)、



(r)、



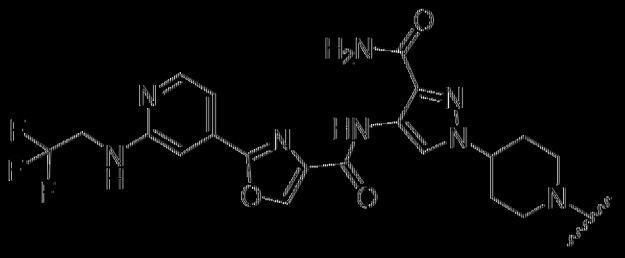
(s)、



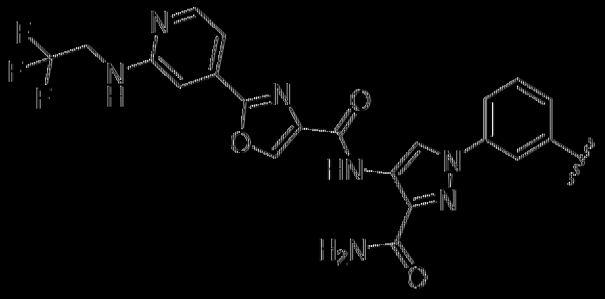
(t)、



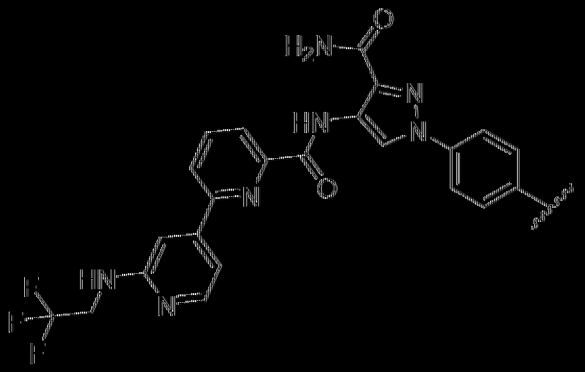
(u)、



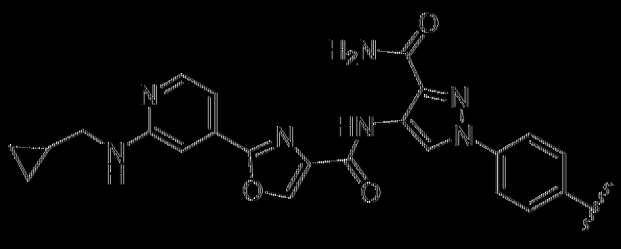
(v)、

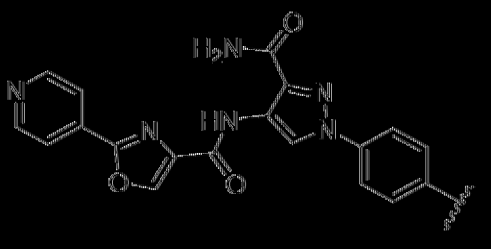


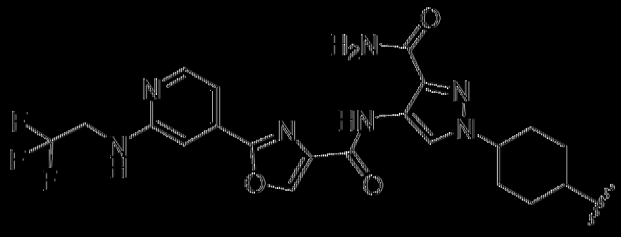
(w)、



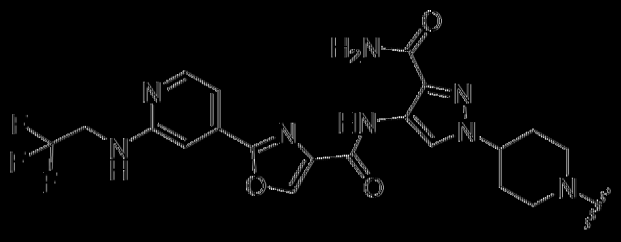
(x)、

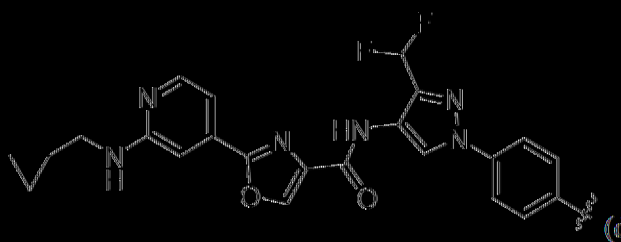

(y)、


(z)、

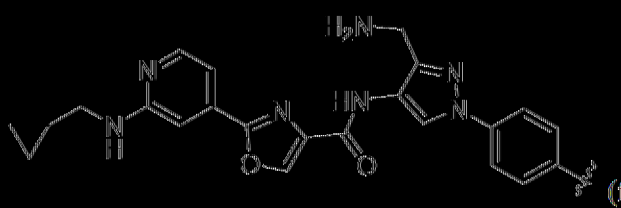

(aa)、


(bb)、

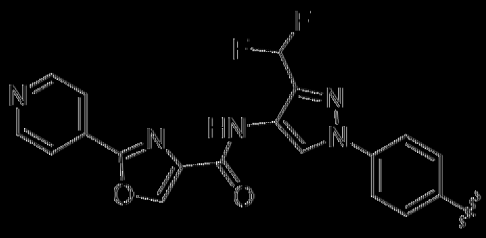

(cc)、


(dd)、


(ee)、


(ff)、

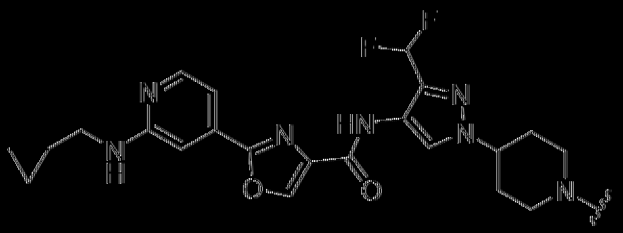

(gg)、



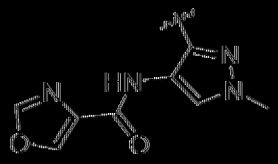
(hh)、



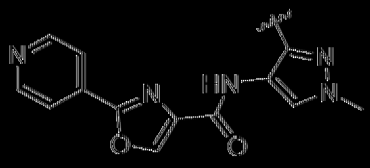
(ii)、



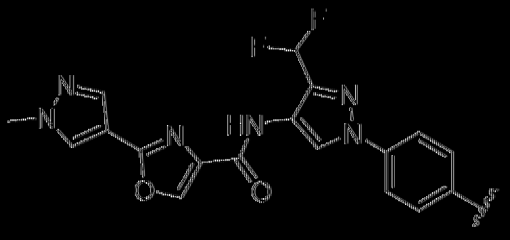
(jj)、



(kk)、



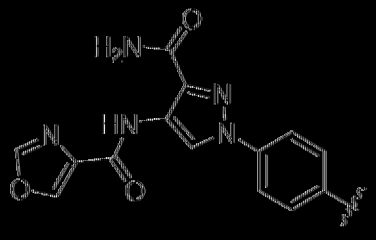
(ll)、



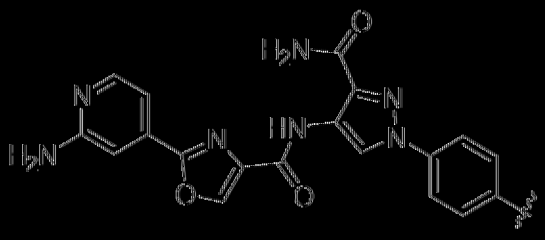
(mm)、



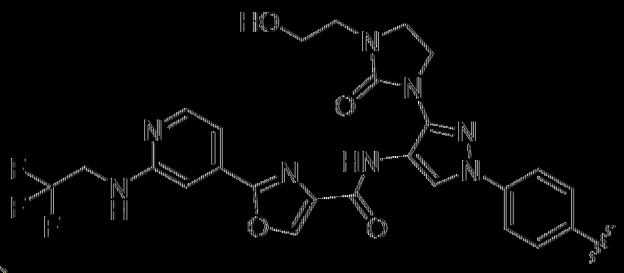
(nn)、



(oo)、



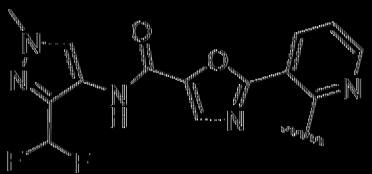
(pp)、



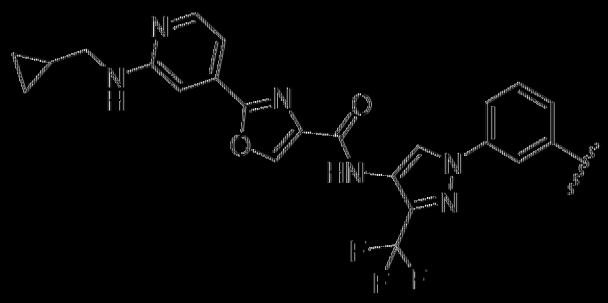
(qq)、



(rr)、



(ss)、



(tt)、



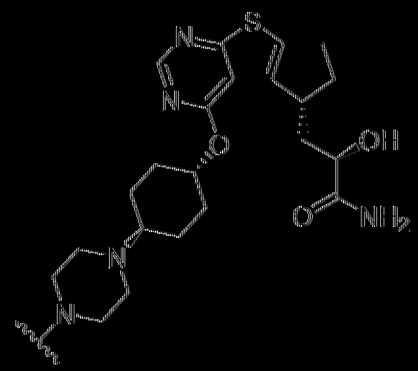
(uu)、



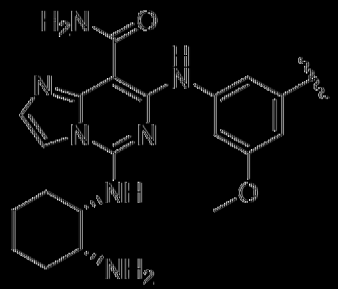
(vv)、



(ww)、



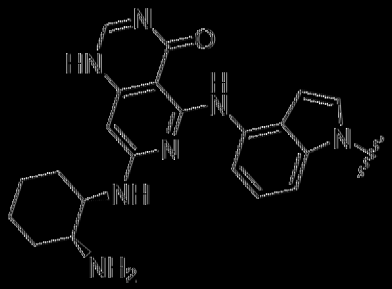
(xx)、



(yy)、



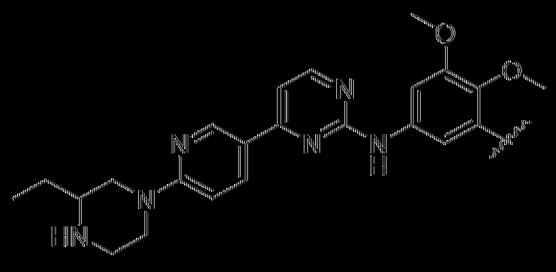
(zz)、

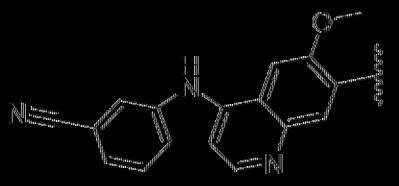


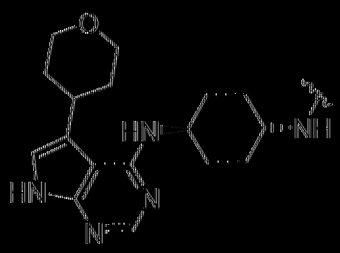
(aaa)、



(bbb)、

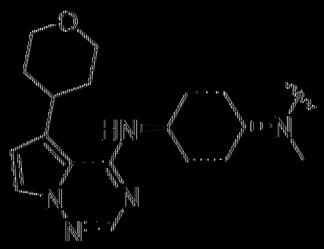


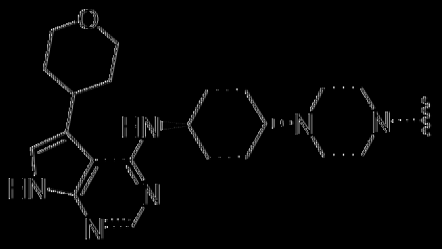
(ccc)、 

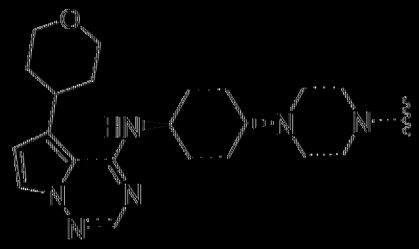
(ddd)、 

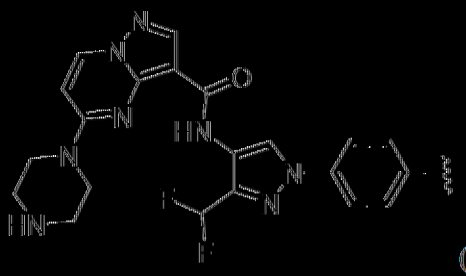
(eee)、 

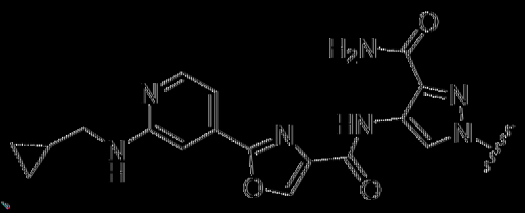
(fff)、 

(ggg)、 

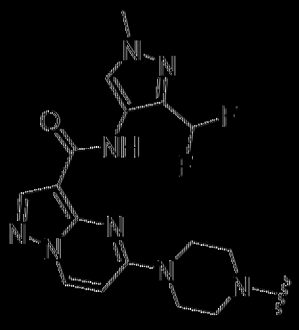
(hhh)、 

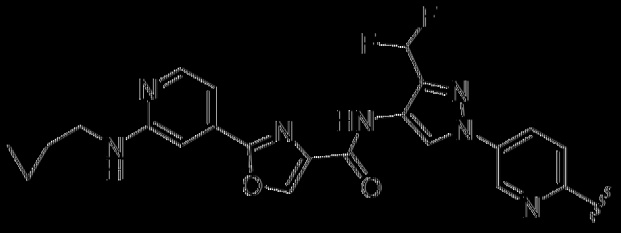
(iii)、 

(jjj)、 

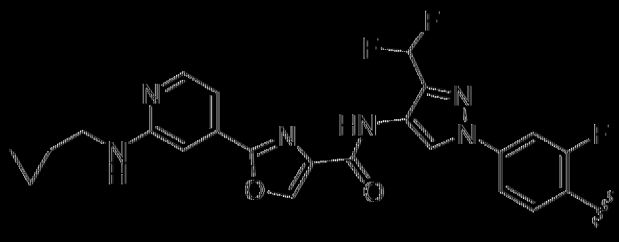
(kkk)、 

(lll)、 

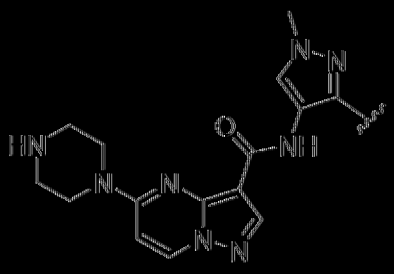
(mmm)、 

(nnn)、 

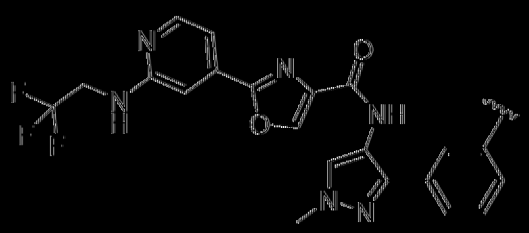
(ooo)、



(ppp)、



(qqq)、



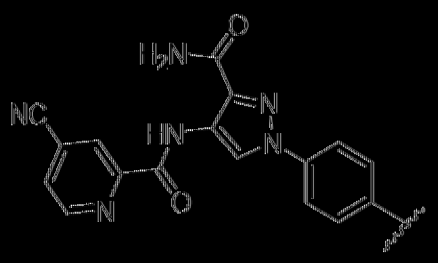
(rrr)、



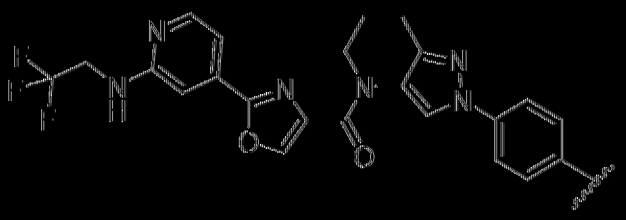
(sss)、



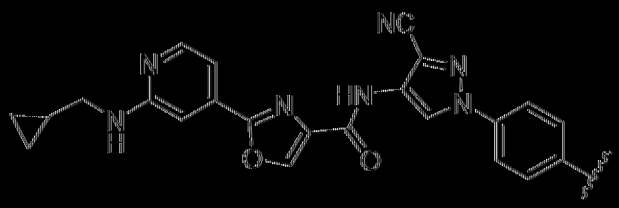
(ttt)、



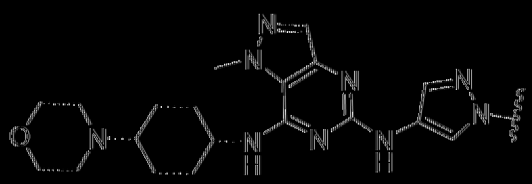
(uuu)、



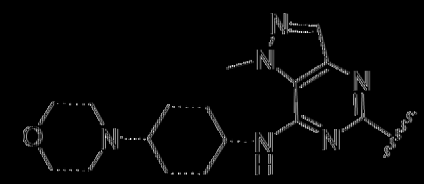
(vvv)



(www)、



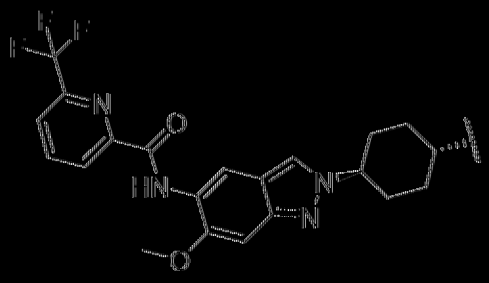
(xxx)、



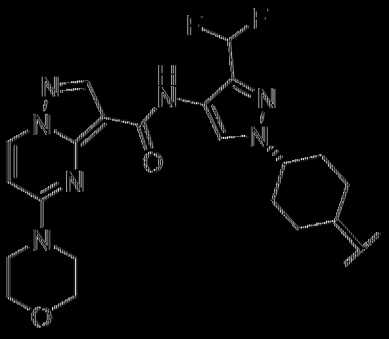
(yyy)、



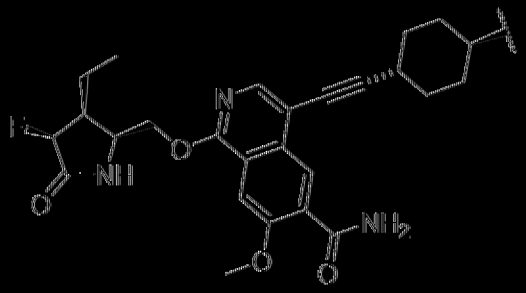
(zzz)、



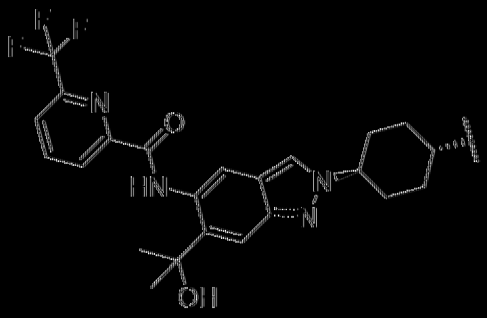
(aaaa)、



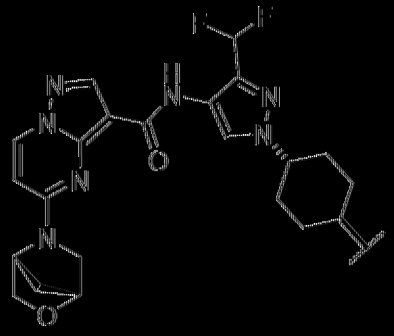
(bbbb)、



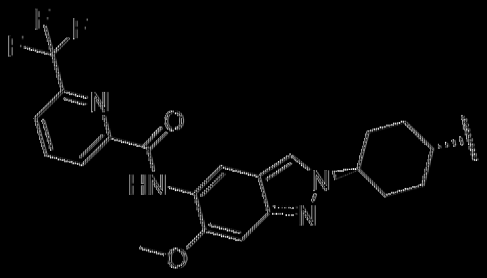
(cccc)、



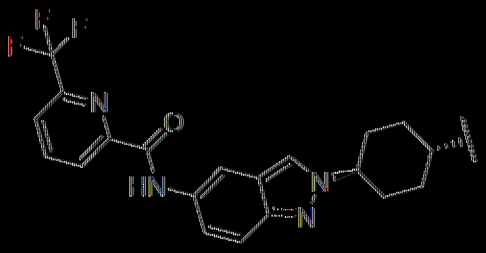
(dddd)、



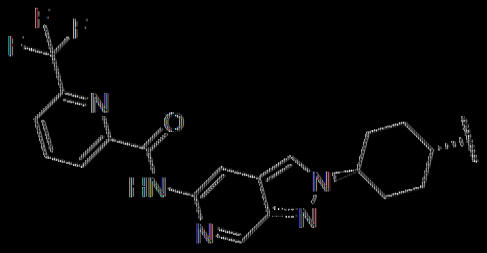
(eeee)、



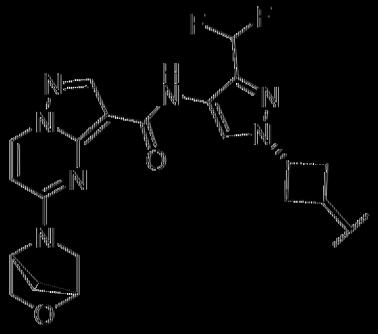
(ffff)、



(gggg)、



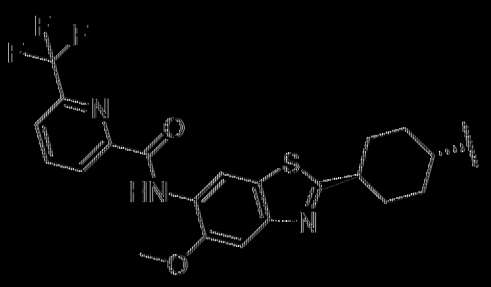
(hhhh)、



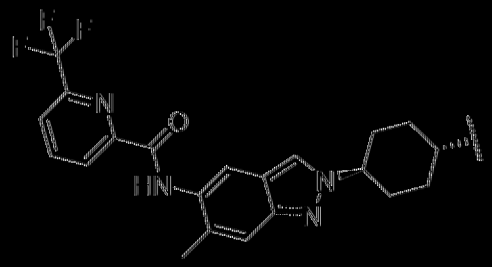
(iiii)、



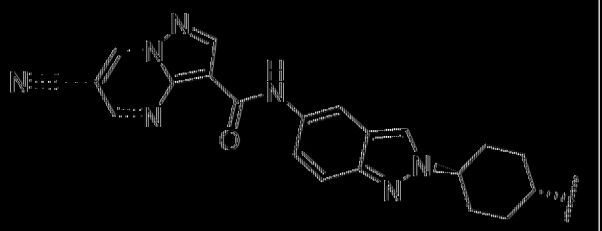
(iii)、



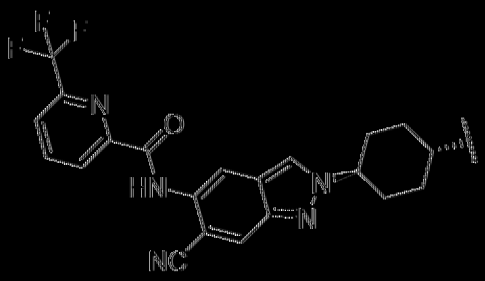
(kkkk)、



(lll)、



(mmmmm)、



(nnn)、



(oooo)、



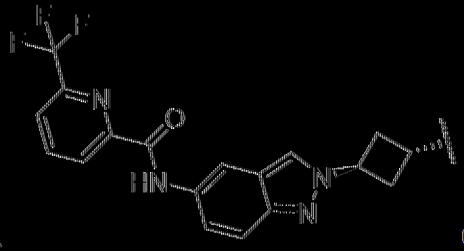
(pppp)、



(qqqq)、

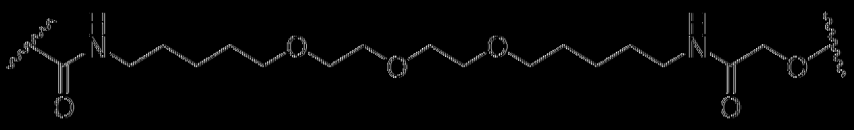


(rrrr)、

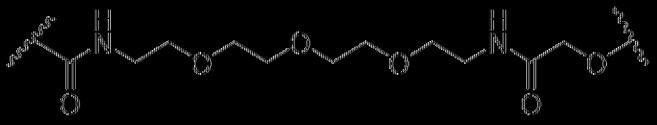


(ssss)。

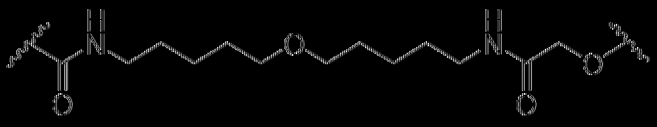
表B。例示之連接子(IL)



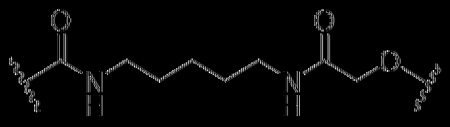
(1)、



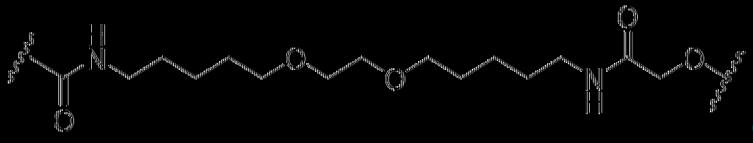
(2)、



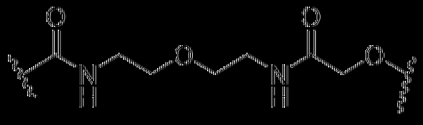
(3)、



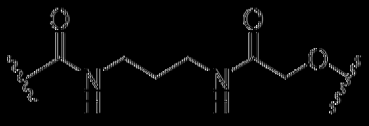
(4)、



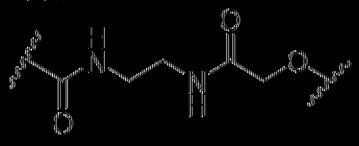
(5)、



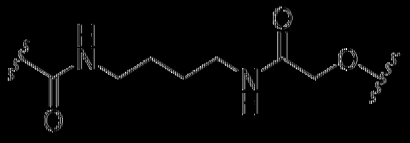
(6)、



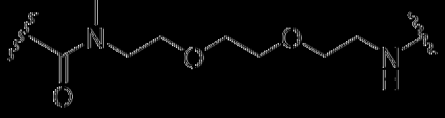
(7)、



(8)、



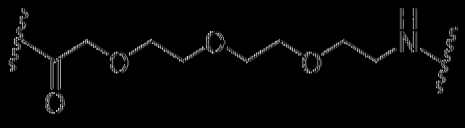
(9)、



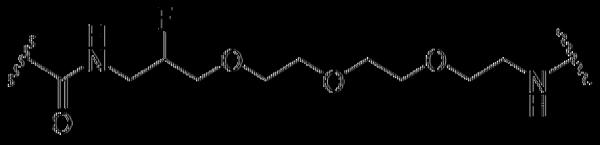
(10)、



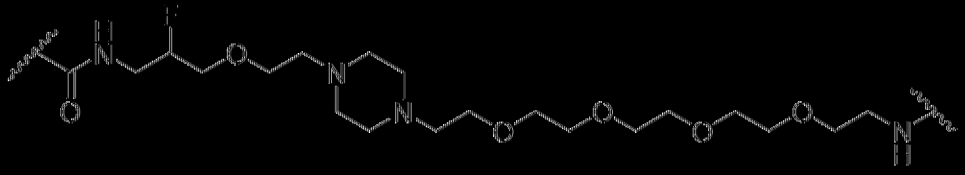
(11)、



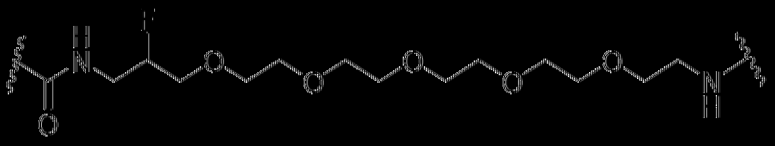
(12)、



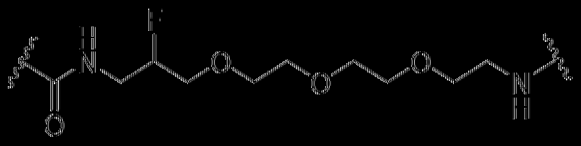
(13)、



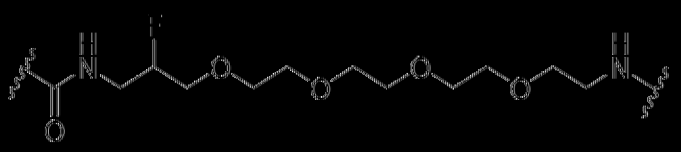
(14)、



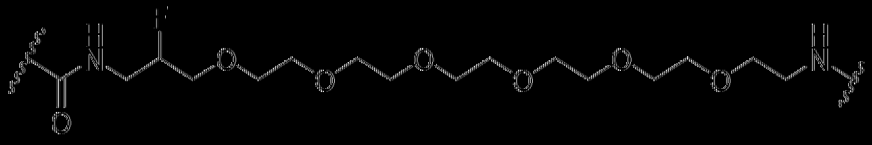
(15)、



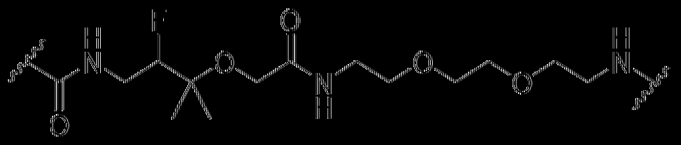
(16)、



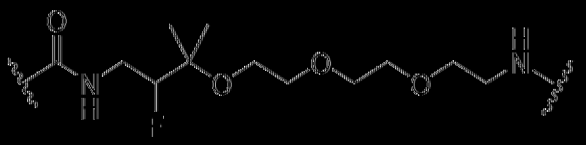
(17)、



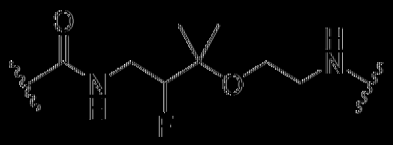
(18)、



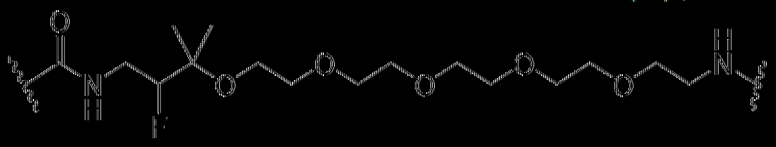
(19)、



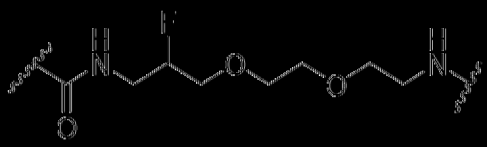
(20)、



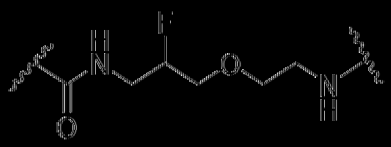
(21)、



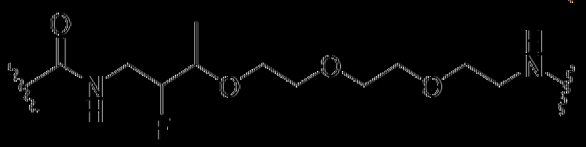
(22)、



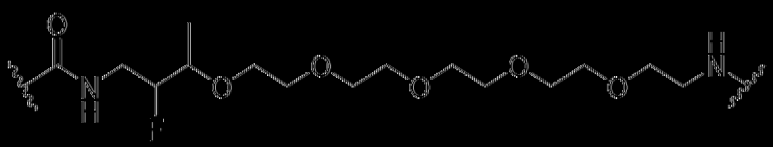
(23)、



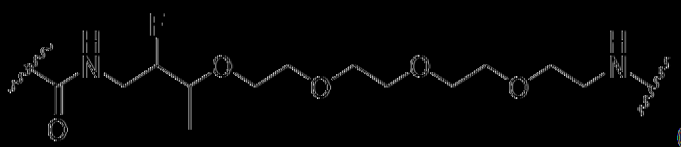
(24)、



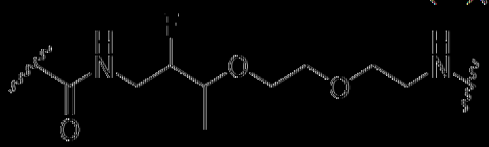
(25)、



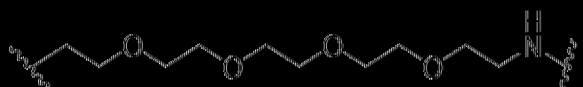
(26)、



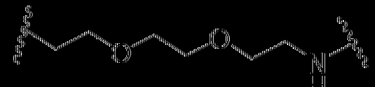
(27)、



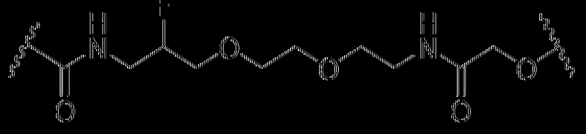
(28)、



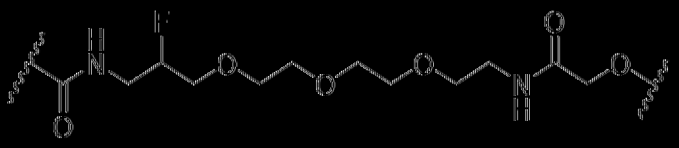
(29)、



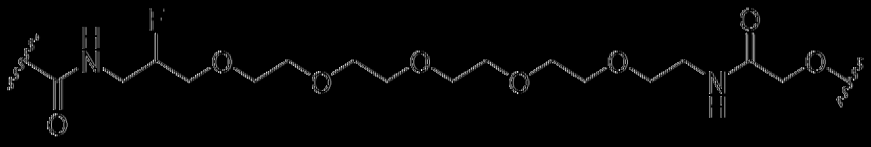
(30)、



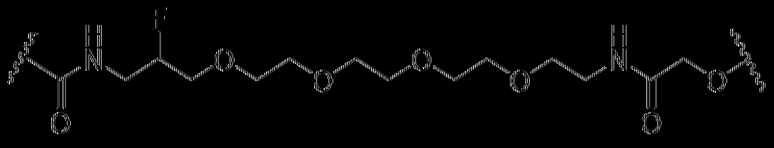
(31)、



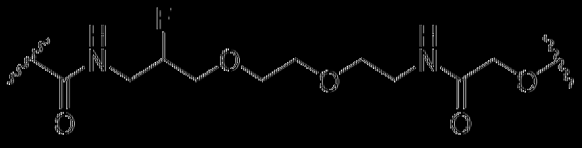
(32)、



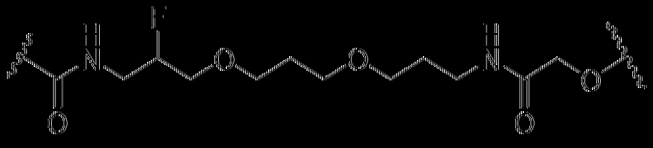
(33)、



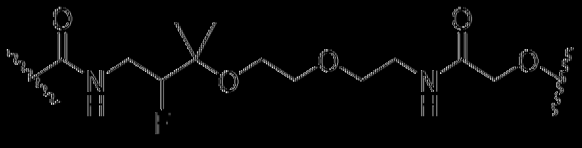
(34)、



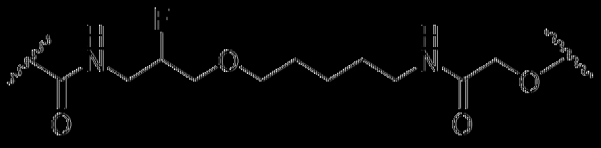
(35)、



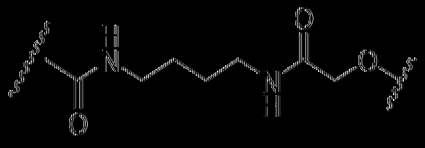
(36)、



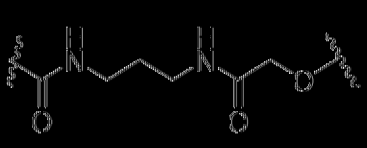
(37)、



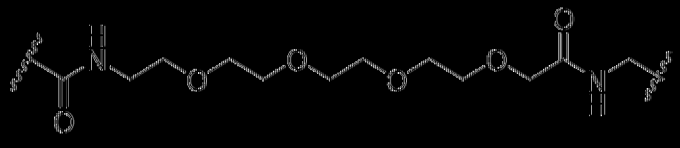
(38)、



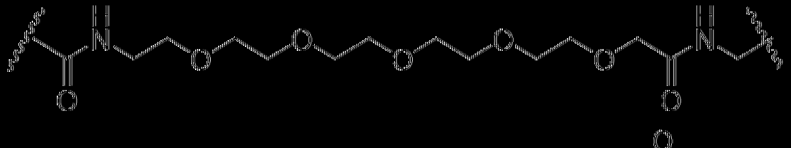
(39)、



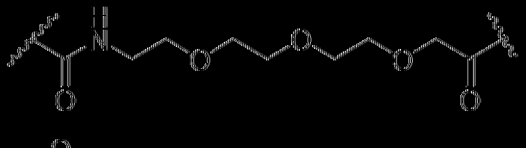
(40)、



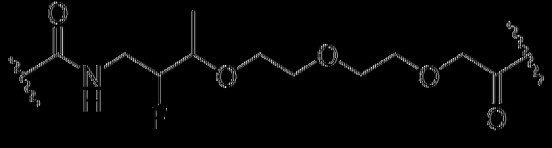
(41)、



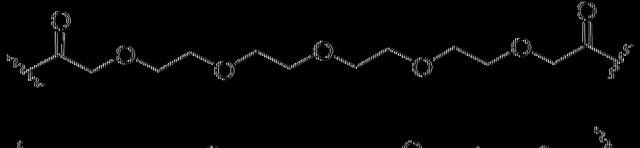
(42)、



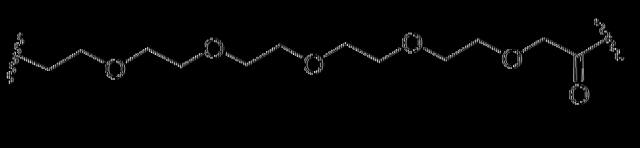
(43)、



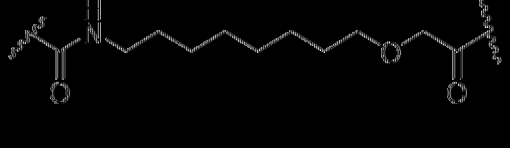
(44)、

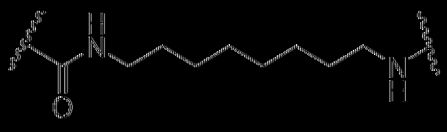


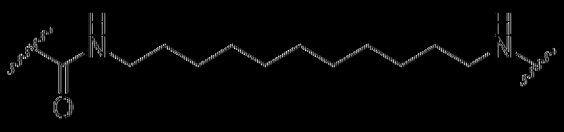
(45)、

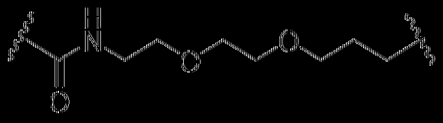


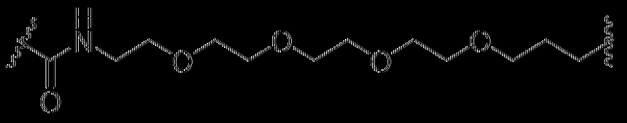
(46)、

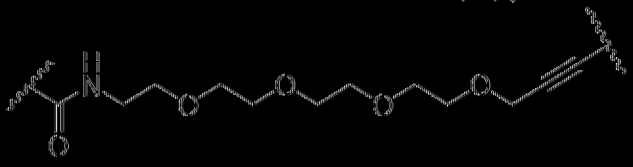


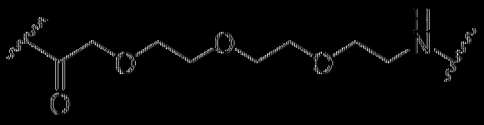
(47)、 

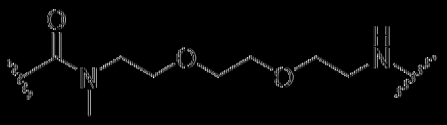
(49)、 

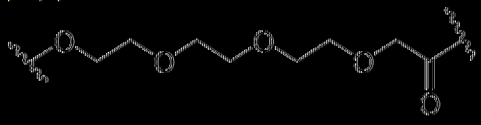
(50)、 

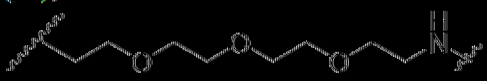
(51)、 

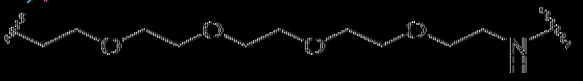
(52)、 

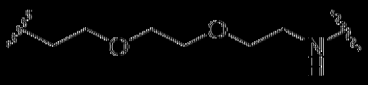
(53)、 

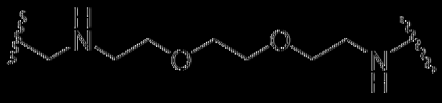
(54)、 

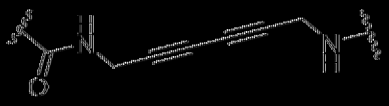
(55)、 

(56)、 

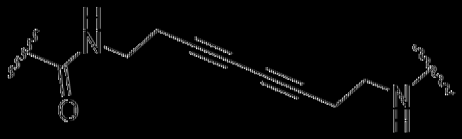
(57)、 

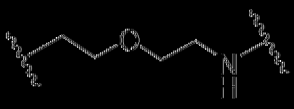
(58)、 

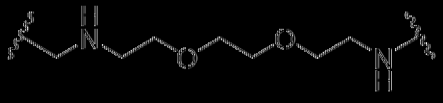
(59)、 

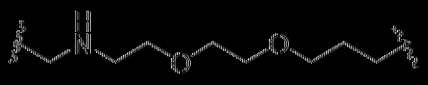
(60)、 

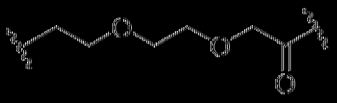
(61)、 

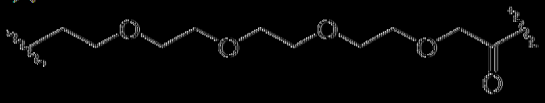
(62)、 

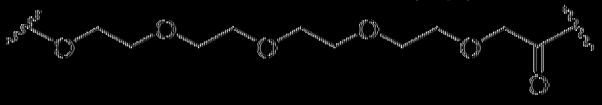
(63)、 

(64)、 

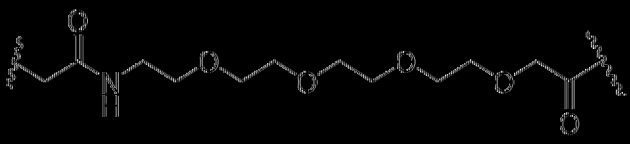
(65)、 

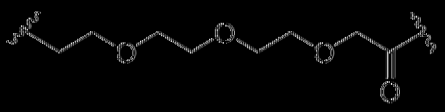
(66)、 

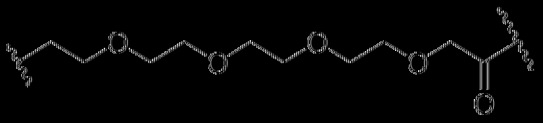
(67)、 

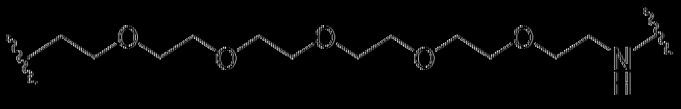
(68)、 

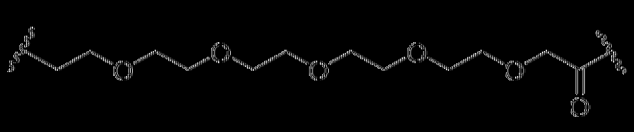
(69)、

(70)、 

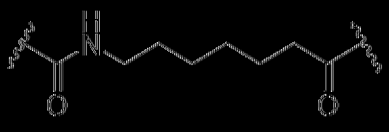
(71)、 

(72)、 

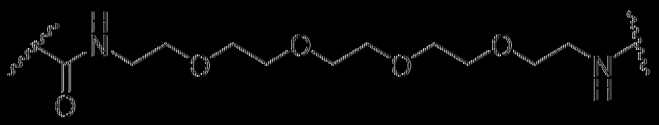
(73)、 



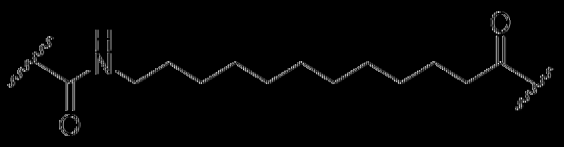
(74)、



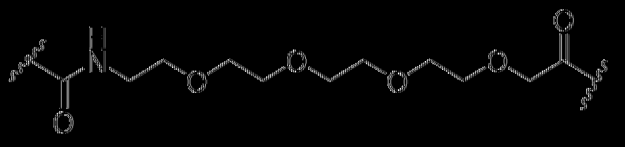
(75)、



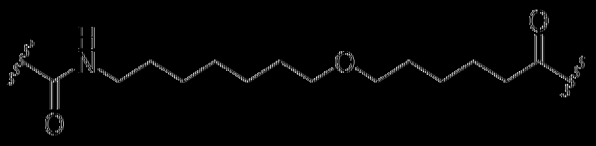
(76)、



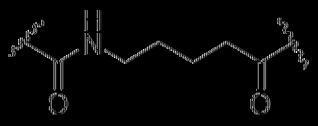
(77)、



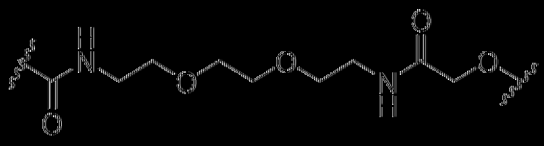
(78)、



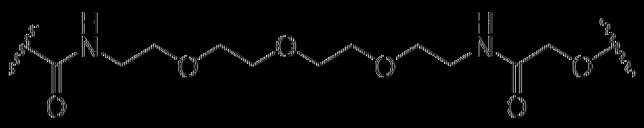
(79)、



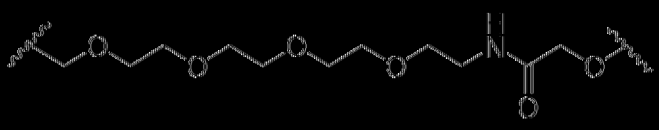
(80)、



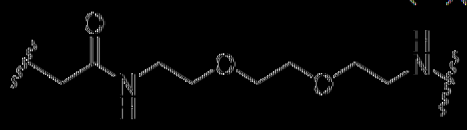
(81)、



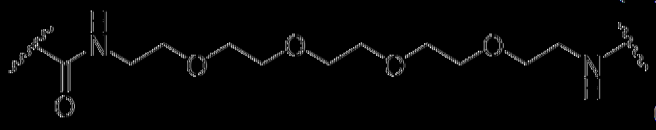
(82)、



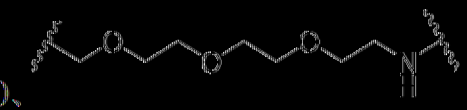
(83)、

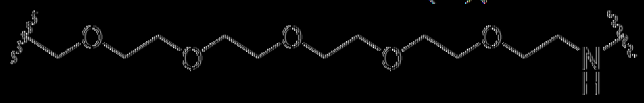


(84)、



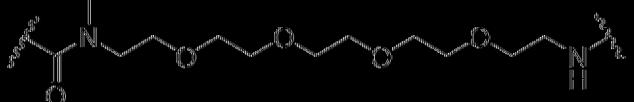
(85)、



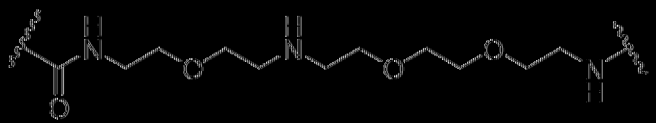


(86)、

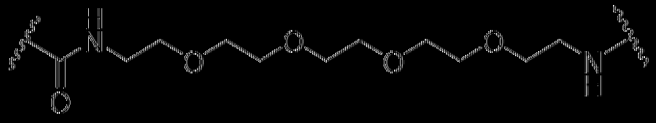
(87)、



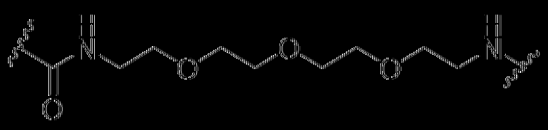
(88)、



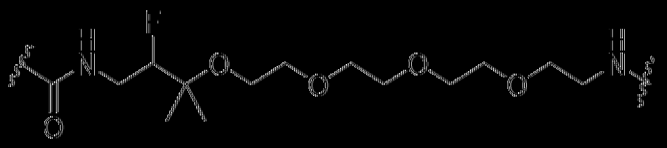
(89)、



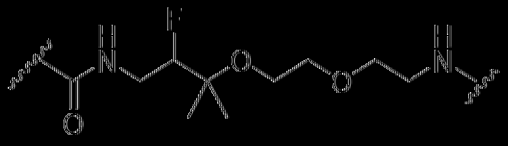
(90)、



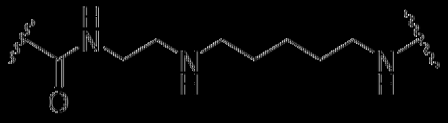
(91)、



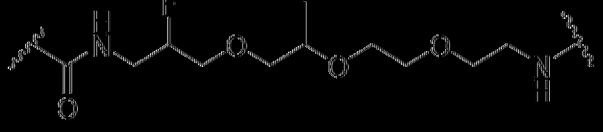
(92)、



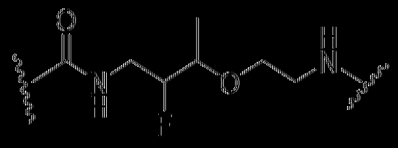
(93)、



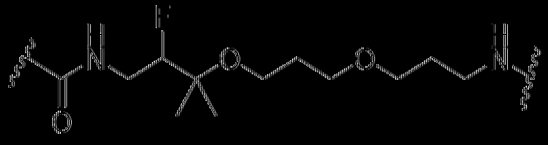
(94)、



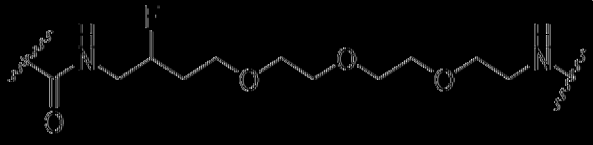
(95)、

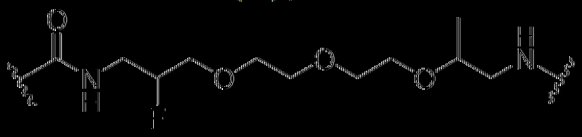


(96)、



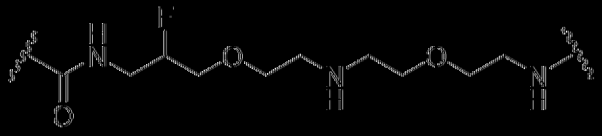
(97)、



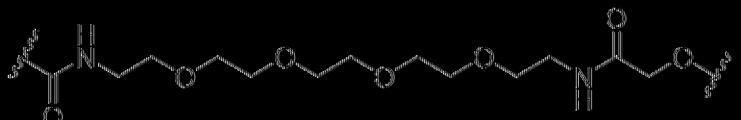


(98)、

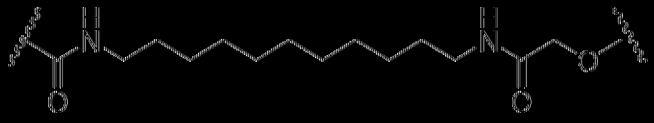
(99)、



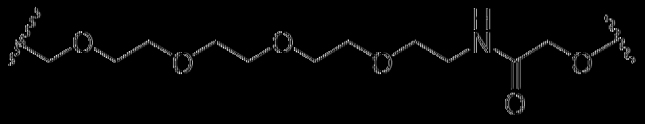
(100)、

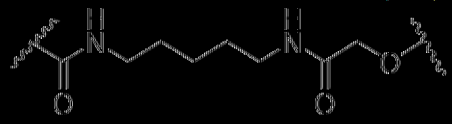


(101)、

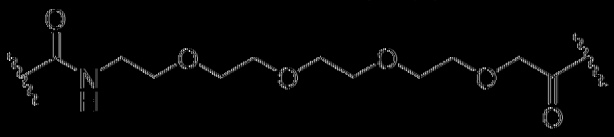


(102)、



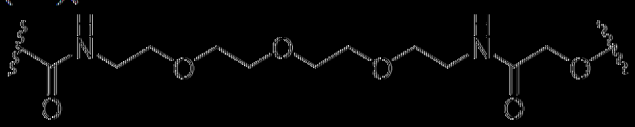


(103)、

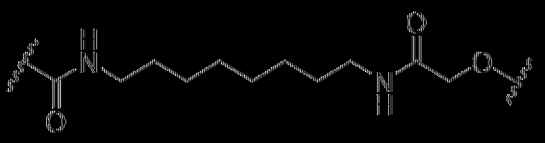


(104)、

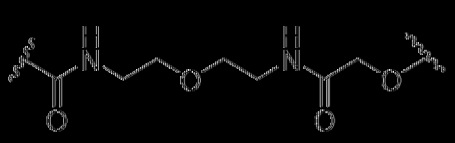
(105)、



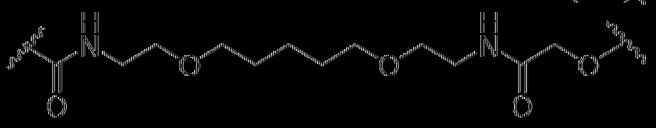
(106)、



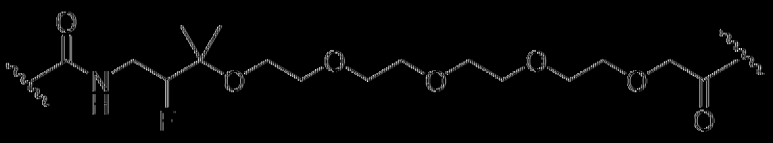
(107)、



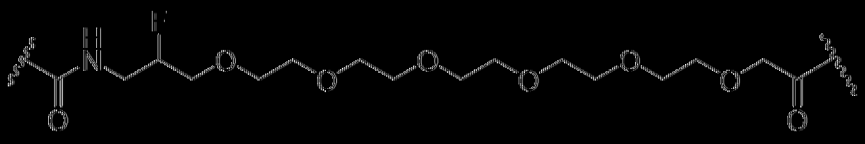
(108)、



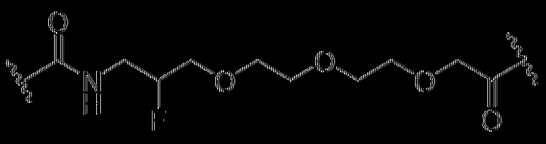
(109)、



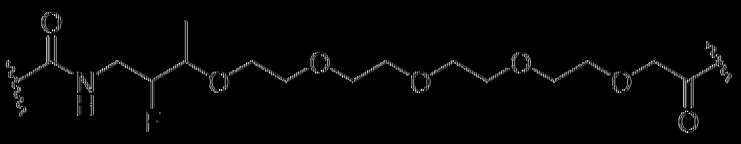
(110)、



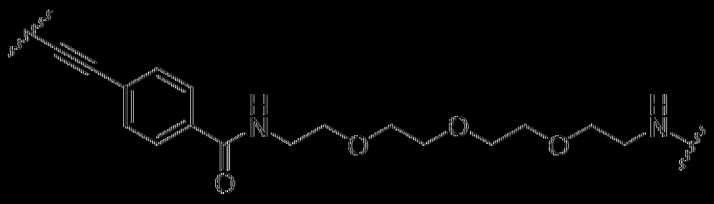
(111)、



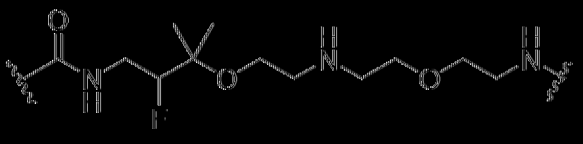
(112)、



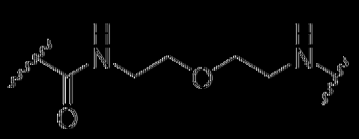
(113)、



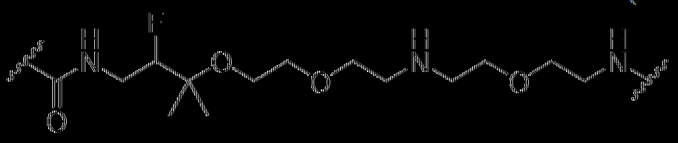
(114)、



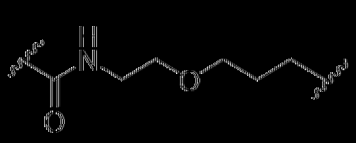
(115)、



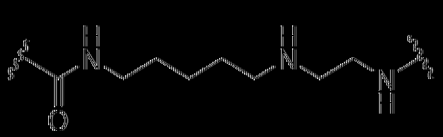
(116)、



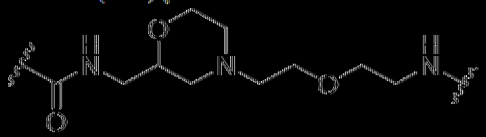
(117)、



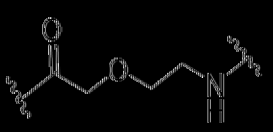
(118)、



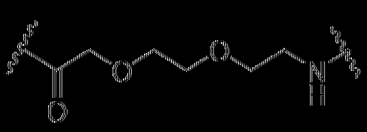
、



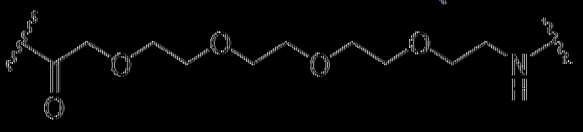
(119)、



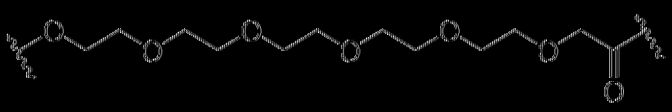
、



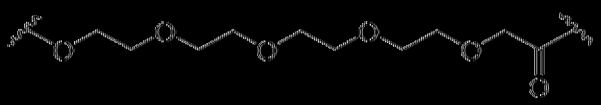
(120)、



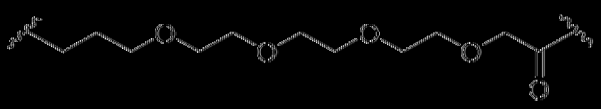
(121)、



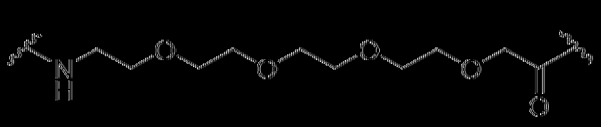
(122)、

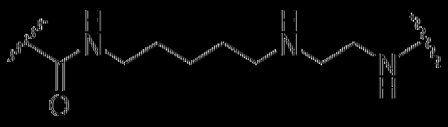


(123)、

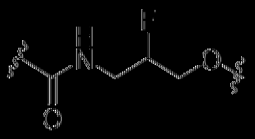


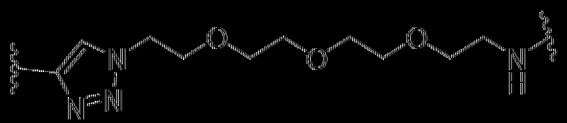
(124)、



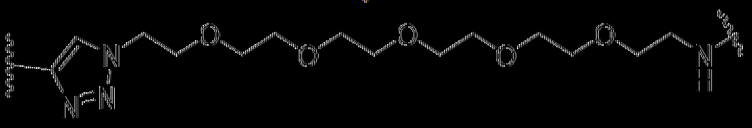


(125)、(126)、

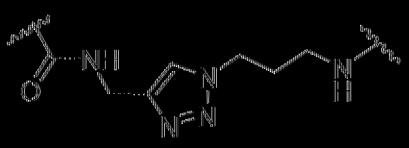


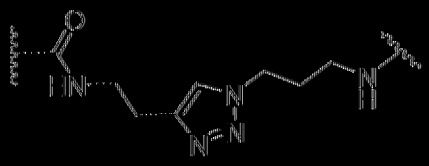


(127)、

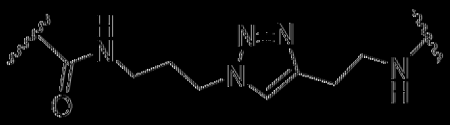


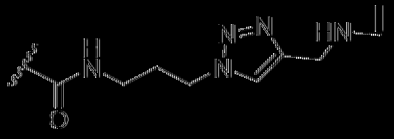
(128)、



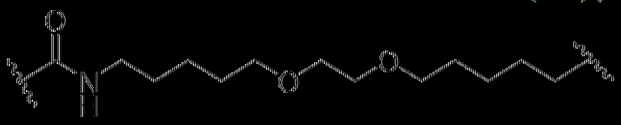


(129)、(130)、

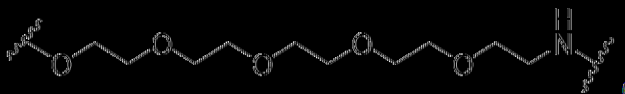


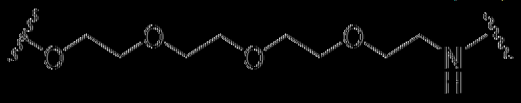


(131)、(132)、

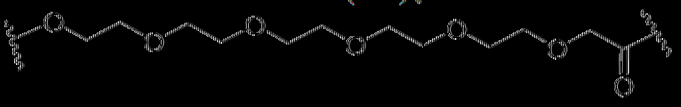


(133)、

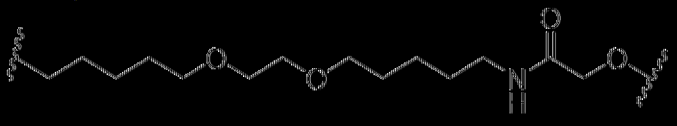




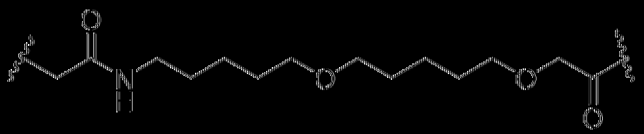
(134)、



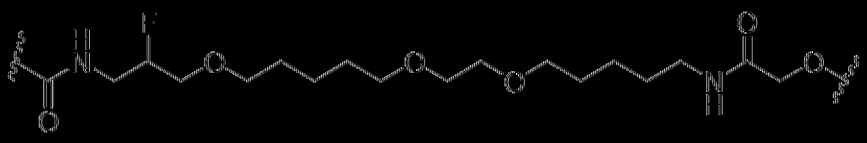
(135)、(136)、



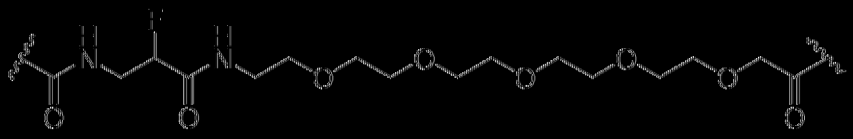
(137)、



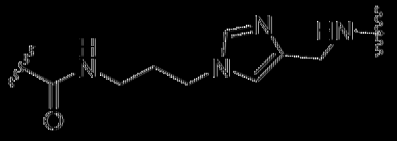
(138)、



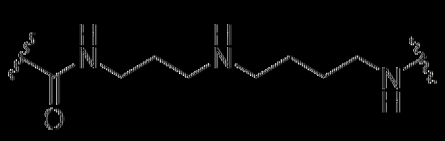
(139)、



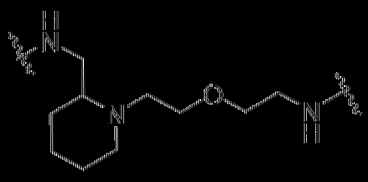
(140)、



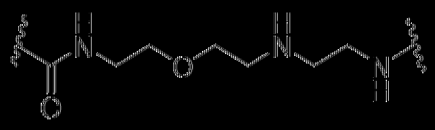
(141)、



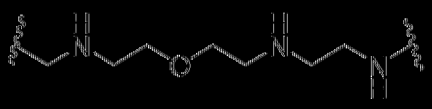
(142)、



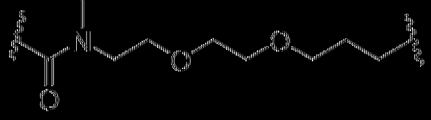
(143)、



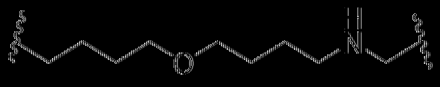
(144)、



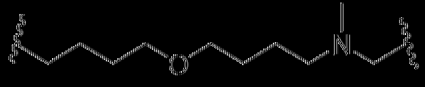
(145)、



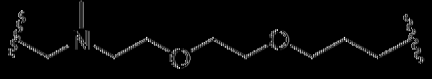
(146)、



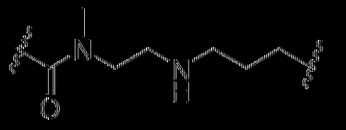
(147)、



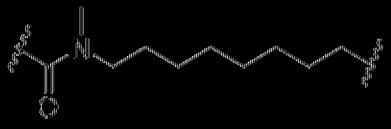
(148)、



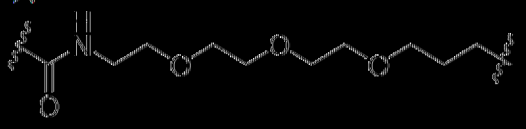
(149)、



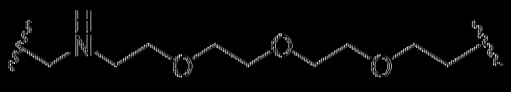
(150)、



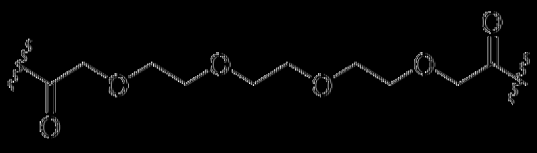
(151)、



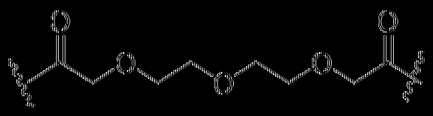
(152)、



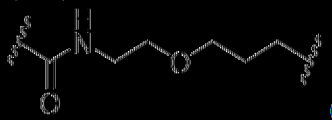
(153)、



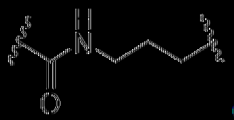
(154)、



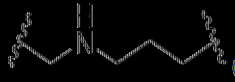
(155)、



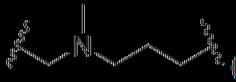
(156)、



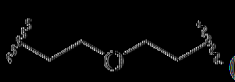
(157)、



(158)、



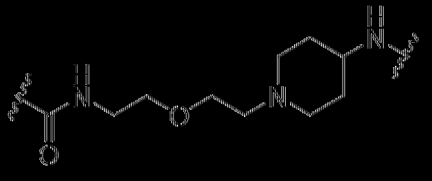
(159)、



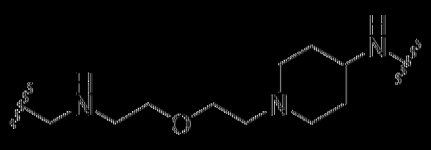
(160)、



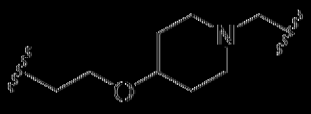
(161)、

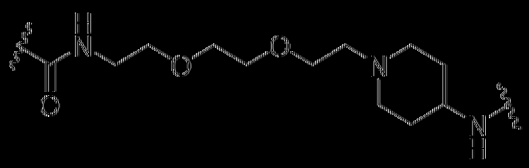


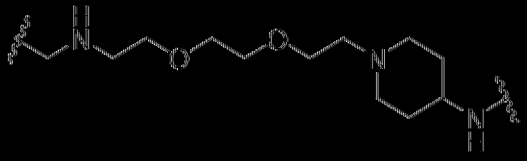
(162)、

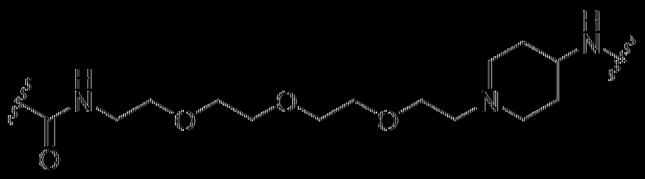


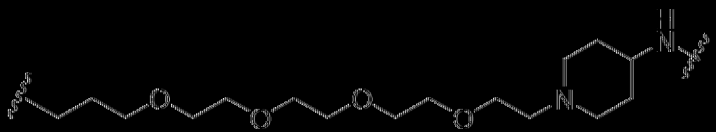
(163)、

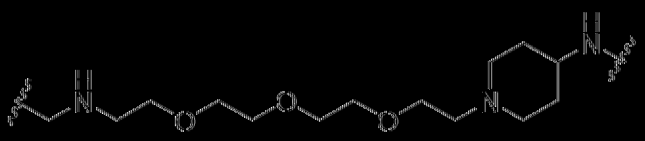
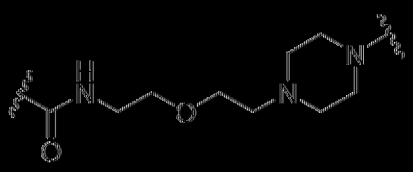
(164)、 

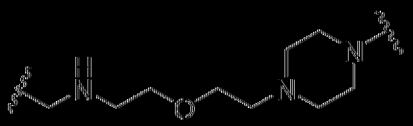

(165)、

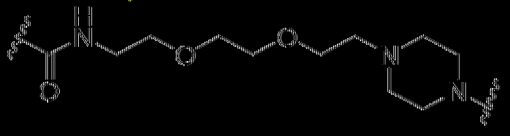

(166)、

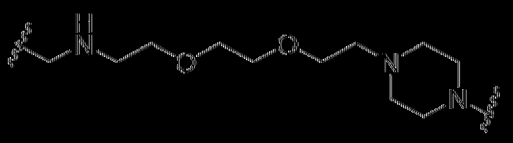
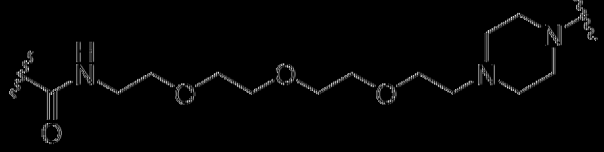

(167)、

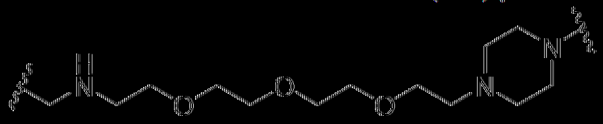

(168)、

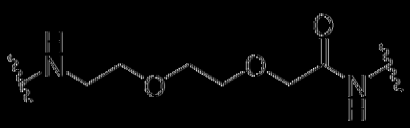


(169)、(170)、

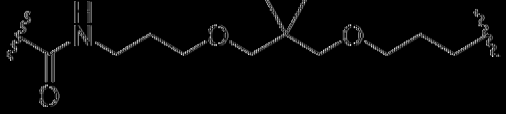

(171)、

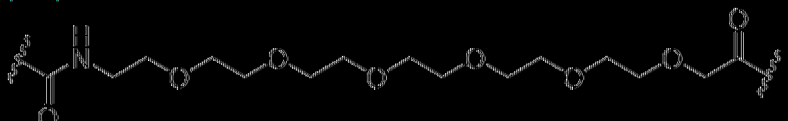

(172)、

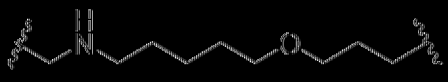


(173)、

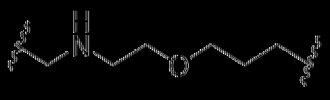
(174)、 

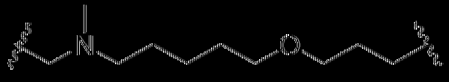

(175)、

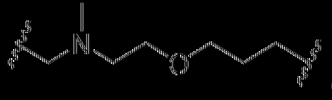

(176)、

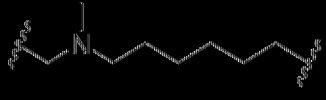
(177)、 

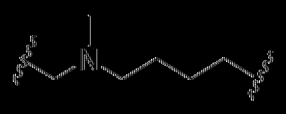
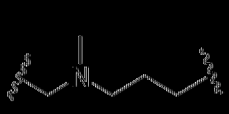
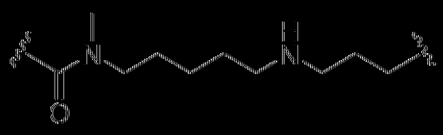
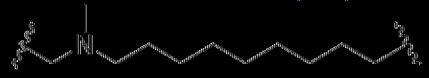
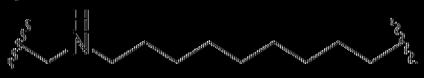
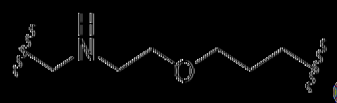
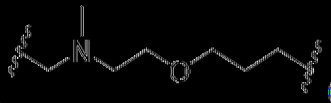
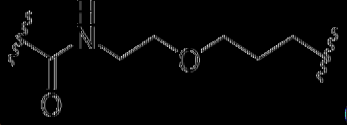
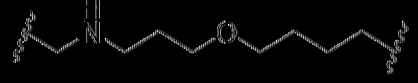
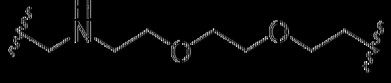
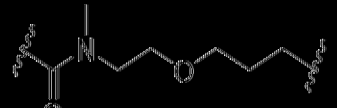
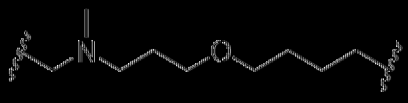
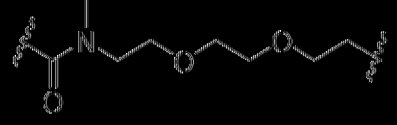
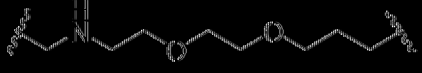
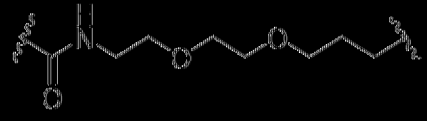
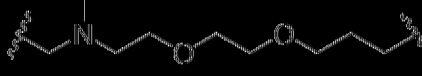
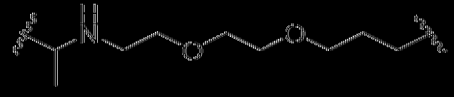
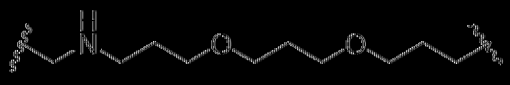
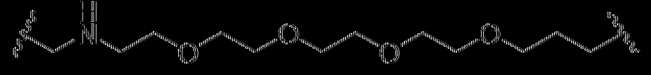
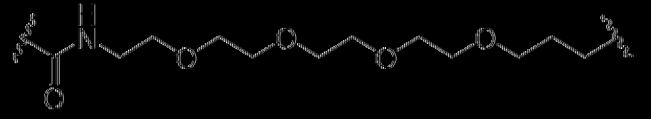
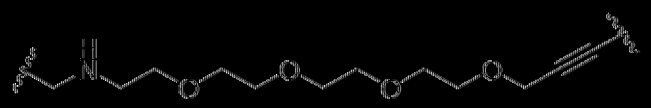
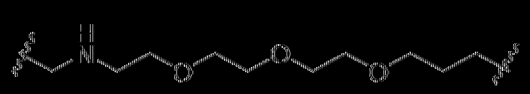
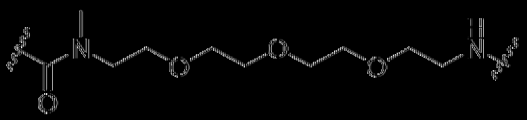
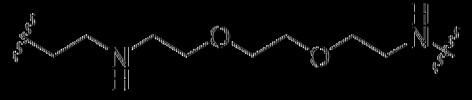
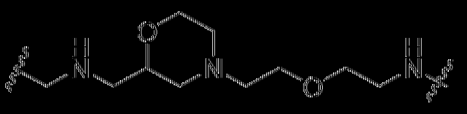
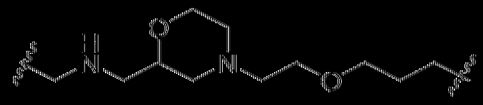
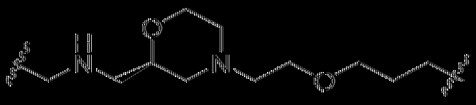
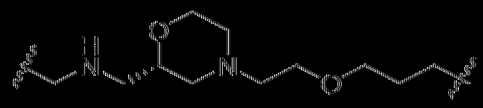
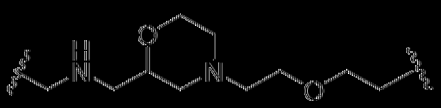

(178)、

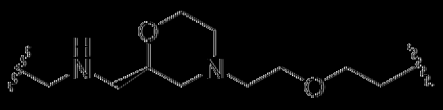
(179)、 


(180)、

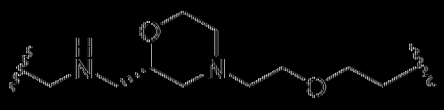
(181)、 
(182)、


(183)、

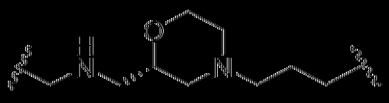

(184)、

(185)、

(186)、

(187)、

(188)、

(189)、

(190)、

(191)、

(192)、

(193)、

(194)、

(195)、

(196)、

(197)、

(198)、

(199)、

(200)、

(201)、

(202)、

(203)、

(204)、

(205)、

(206)、

(207)、

(208)、

(209)、

(210)、

(211)、

(212)、



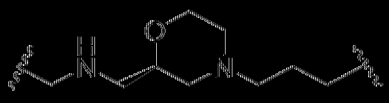
(213)、



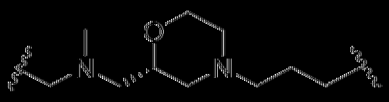
(214)、



(215)、



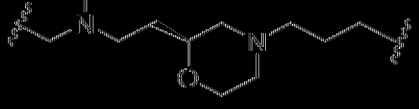
(216)、



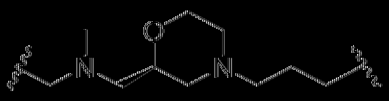
(217)、



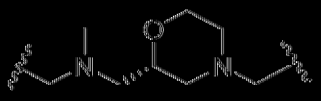
(218)、



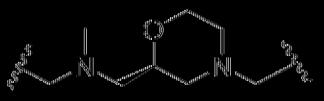
(219)、



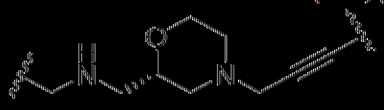
(220)、



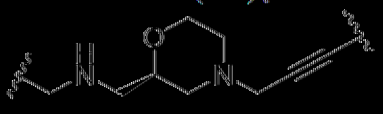
(221)、



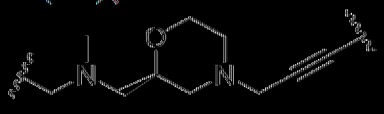
(222)、



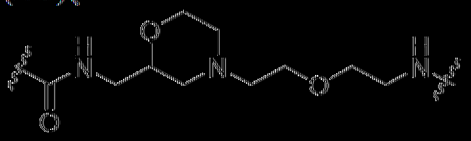
(223)、



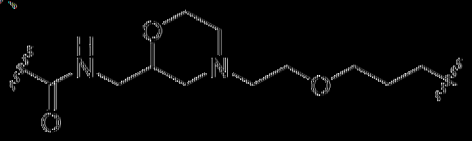
(224)、



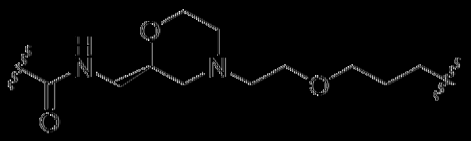
(225)、



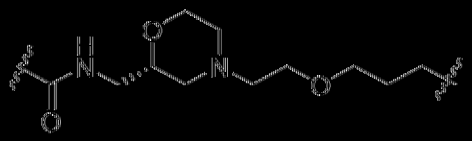
(226)、



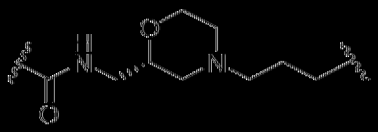
(227)、



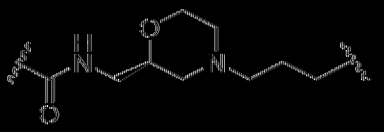
(228)、



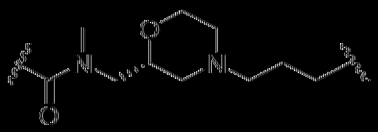
(229)、



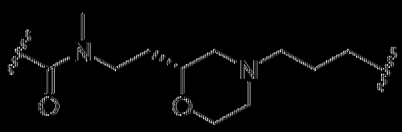
(230)、



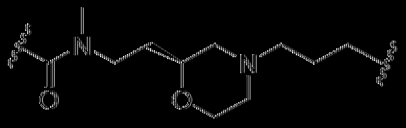
(231)、



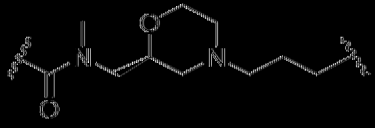
(232)、



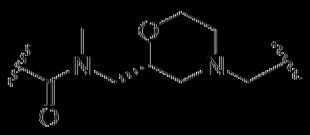
(233)、



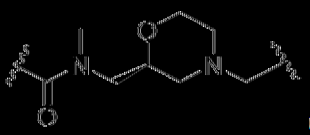
(234)、



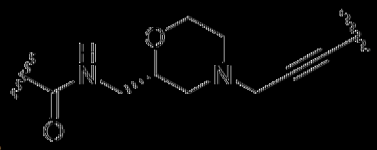
(235)、



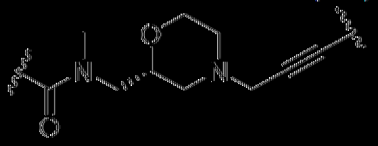
(236)、



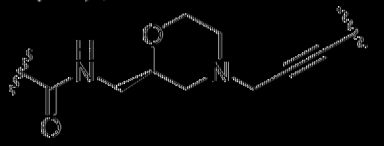
(237)、



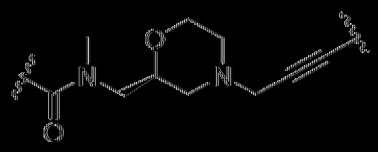
(238)、

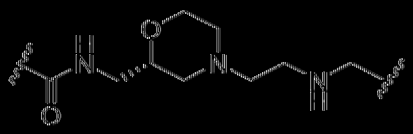


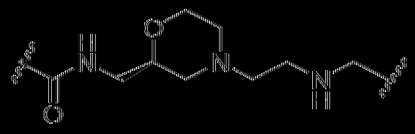
(239)、

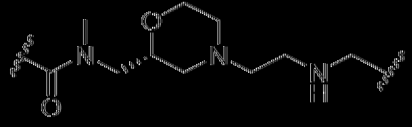


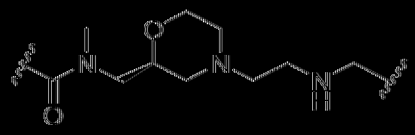
(240)、

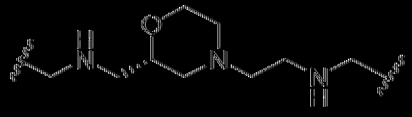
(241)、 

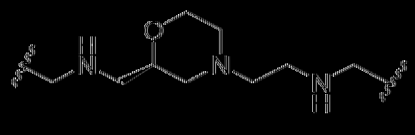
(242)、 

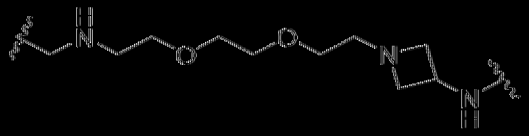
(243)、 

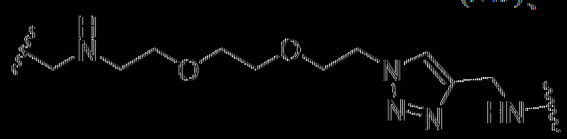
(244)、 

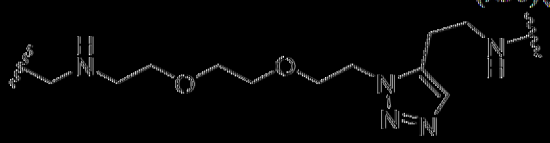
(245)、 

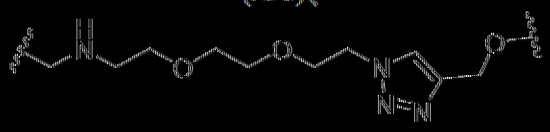
(246)、 

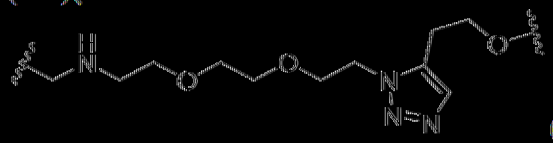
(247)、 

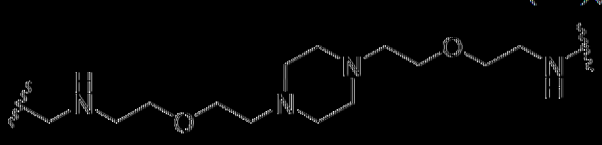
(248)、 

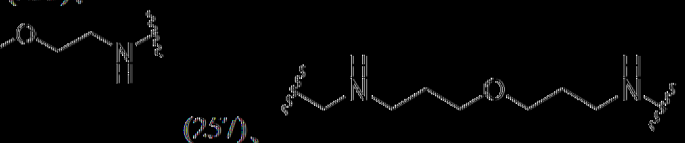
(249)、 

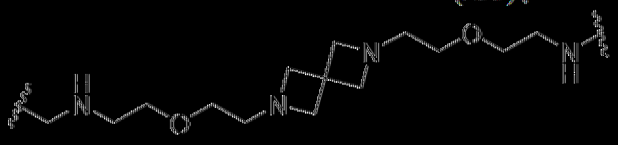
(250)、 

(251)、 

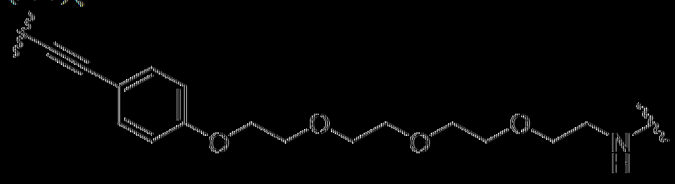
(253)、 

(254)、 

(255)、 

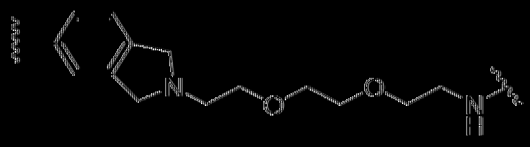
(256)、 

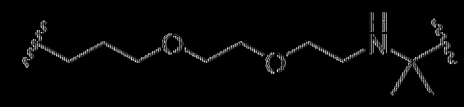
(257)、 

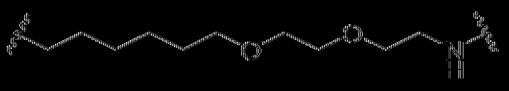
(258)、 

(259)、

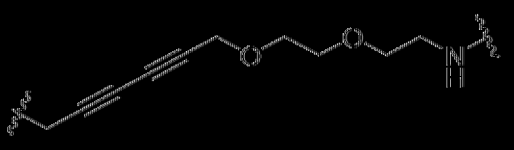
(260)、

(261)、 

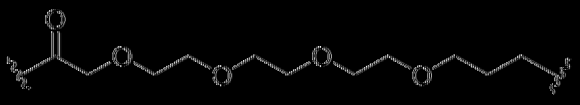
(262)、 



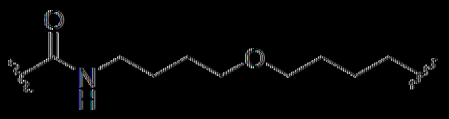
(263)、



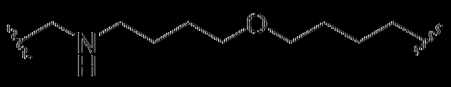
(264)、



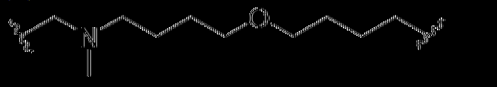
(265)、



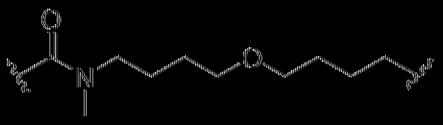
(266)、



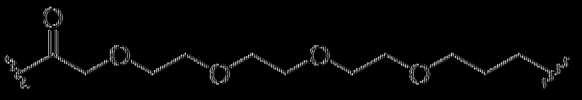
(267)、



(268)、



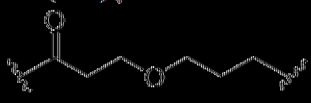
(269)、



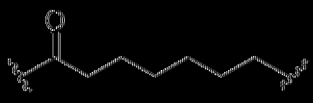
(270)、



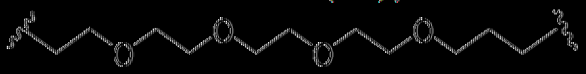
(271)、



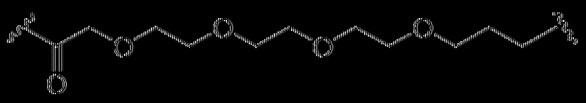
(272)、



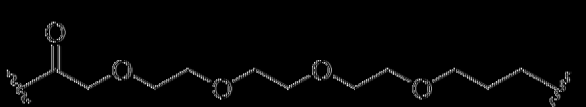
(273)、



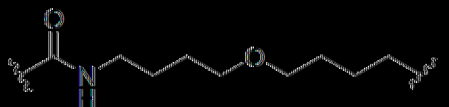
(274)、



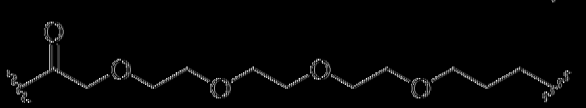
(275)、



(276)、



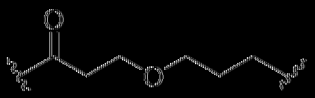
(277)、



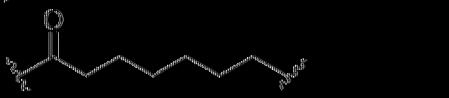
(278)、



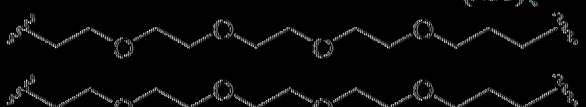
(279)、



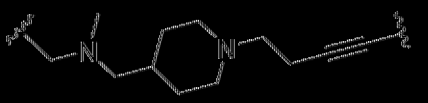
(280)、



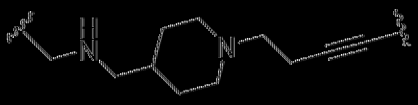
(281)、



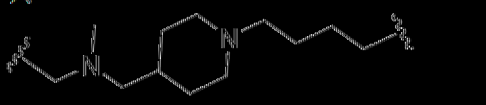
(282)、



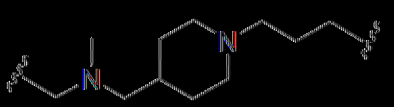
(283)、



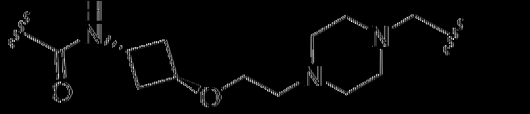
(284)、



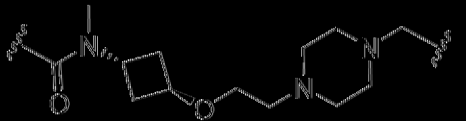
(285)、



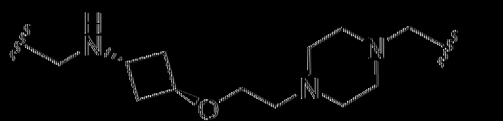
(286)、



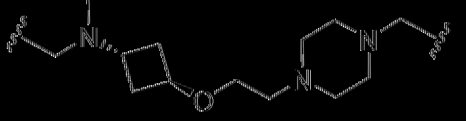
(287)、



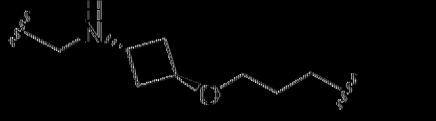
(288)、



(289)、

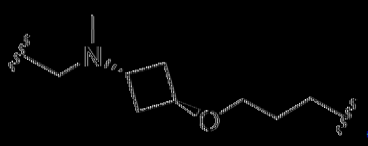
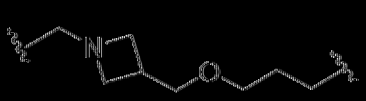
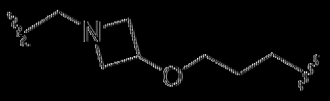
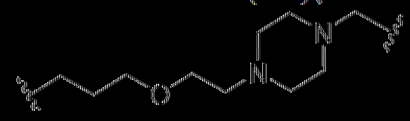
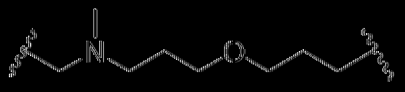
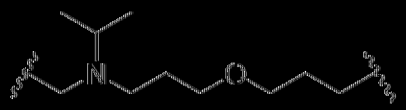
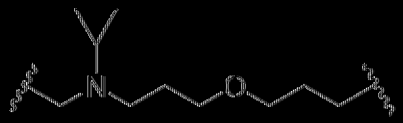
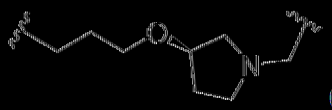
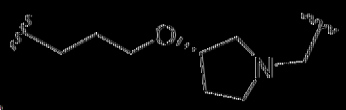
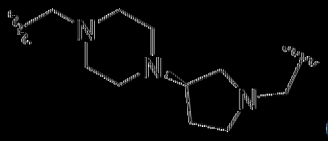
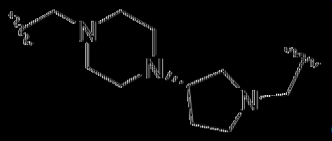
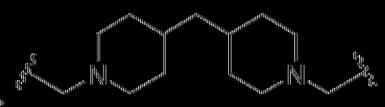
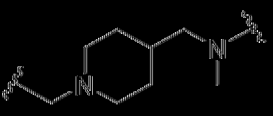
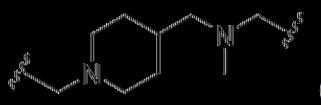
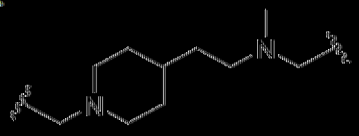
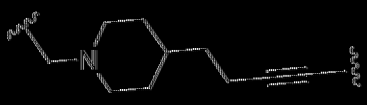
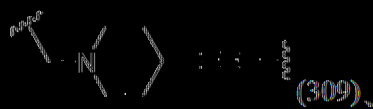
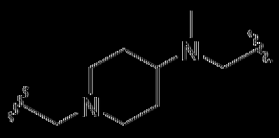
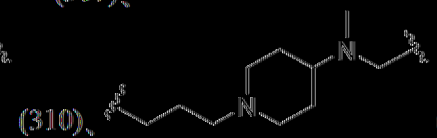
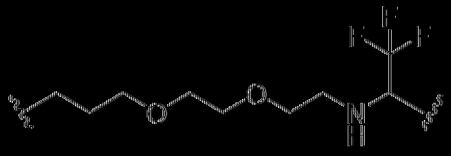
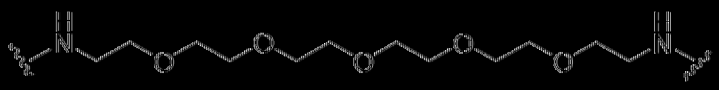
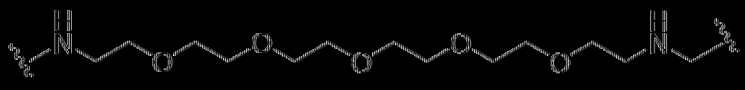
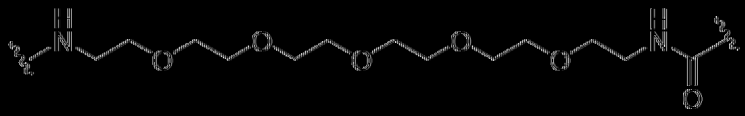
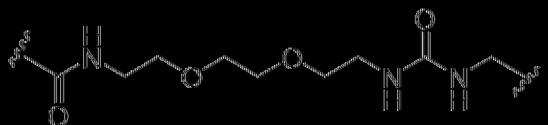
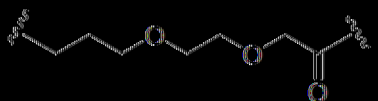
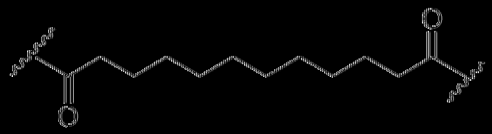
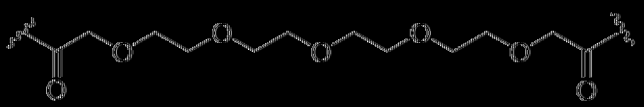


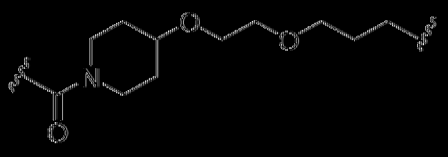
(290)、

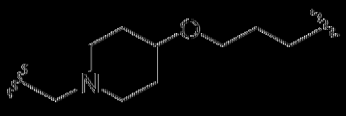


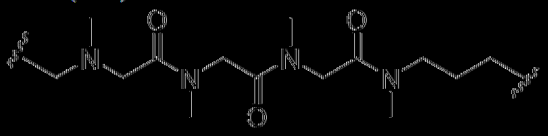
(291)、

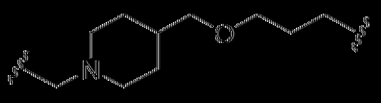
(292)、


(293)、

(294)、


(295)、

(296)、
(297)、

(298)、

(299)、

(300)、

(301)、

(302)、

(303)、

(304)、

(305)、

(306)、

(307)、


(308)、

(309)、

(310)、
(311)、

(312)、

(313)、

(314)、

(315)、

(316)、

(317)、

(318)、


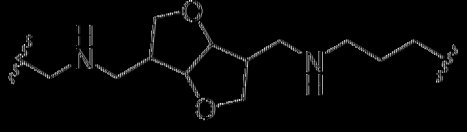
(319)、 

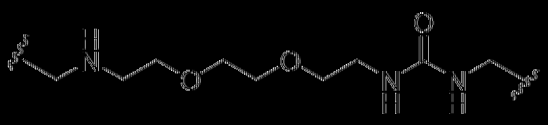
(320)、 

(321)、 

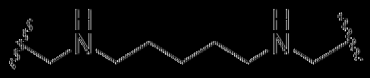


(322)、

(323)、 

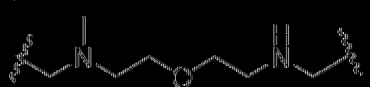


(324)、

(325)、 



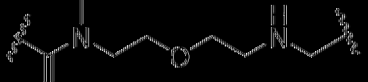
(326)、

(327)、 

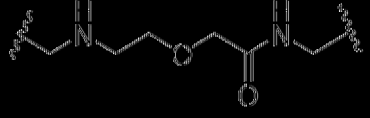


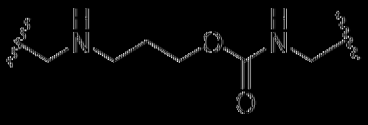
(328)、

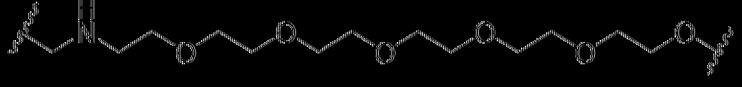
(329)、

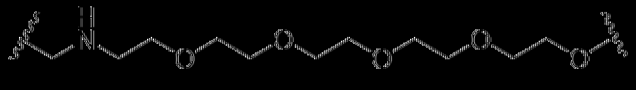


(330)、

(331)、 

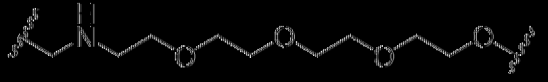


(332)、 

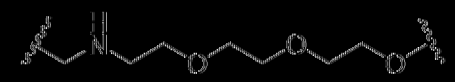


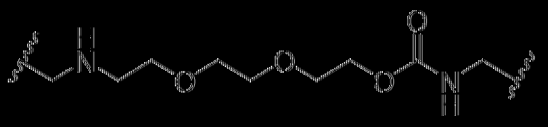
(333)、

(334)、

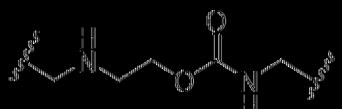


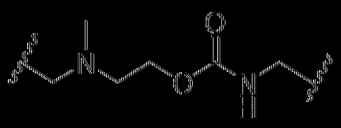
(335)、

(336)、 

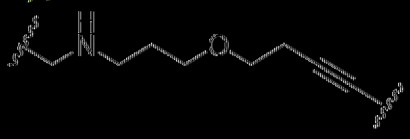


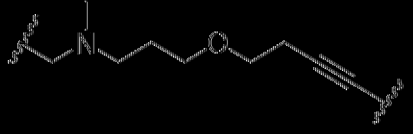
(337)、

(338)、 

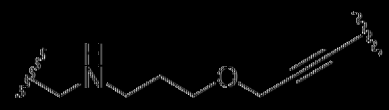


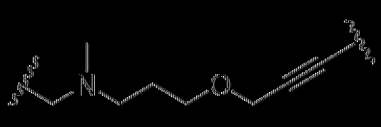
(339)、

(340)、 

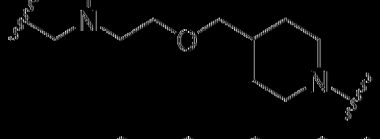


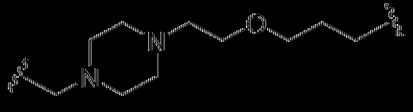
(341)、

(342)、 

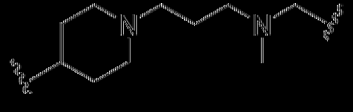


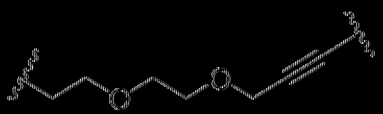
(343)、

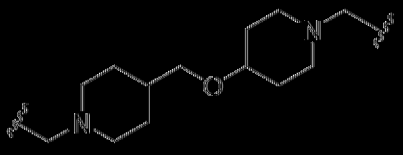
(344)、 

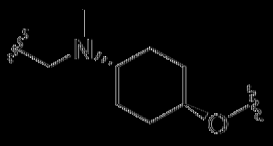


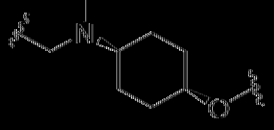
(345)、

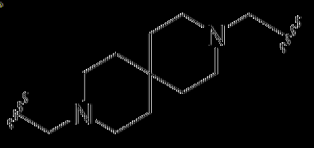
(346)、 

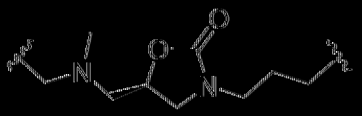
(347)、 

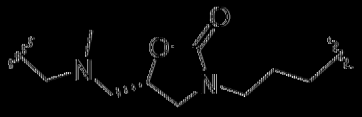


(348)、 

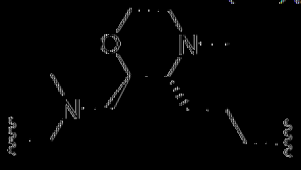
(349)、 

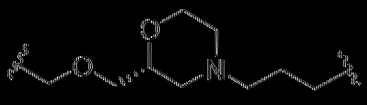
(350)、 

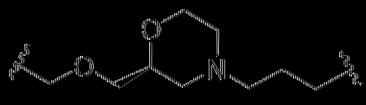
(351)、 

(352)、 

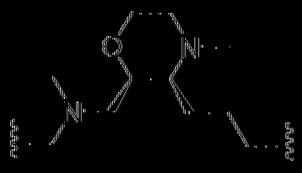
(353)、 

(354)、 

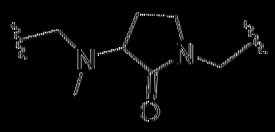


(355)、 

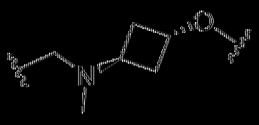
(356)、

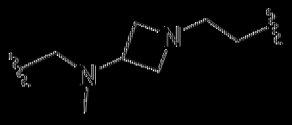
(357)、 

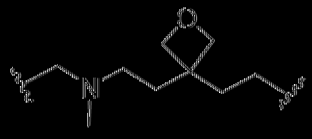
(358)、 

(359)、 

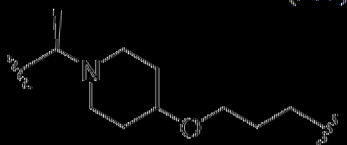
(360)、

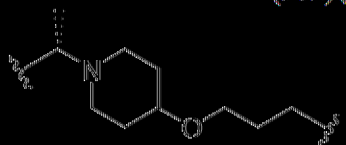


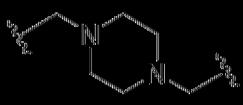
(361)、 

(362)、 

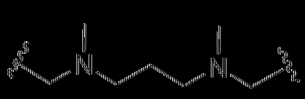
(363)、

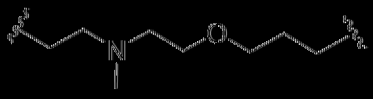


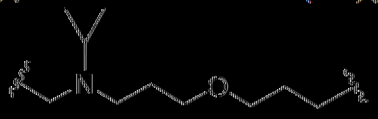
(364)、 

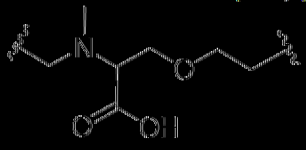
(365)、 

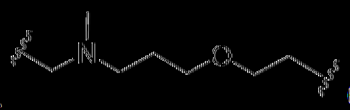
(366)、

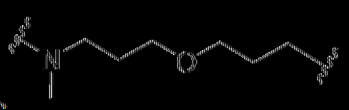


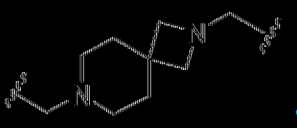
(367)、 

(368)、 

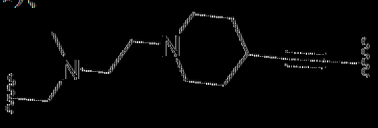
(369)、 

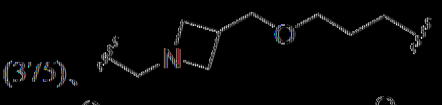
(370)、 

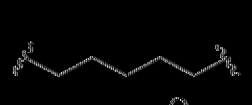
(371)、 

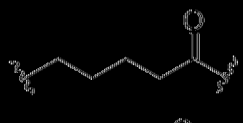
(372)、 

(373)、 

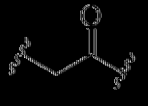
(374)、 

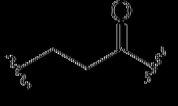
(375)、 

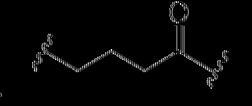
(376)、 

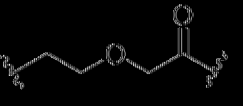
(377)、 

(378)、

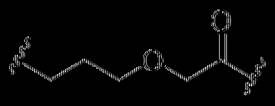
(379)、 

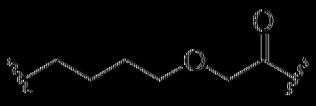


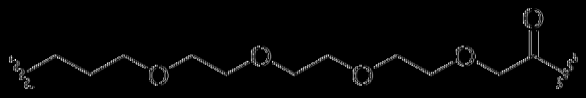
(380)、 

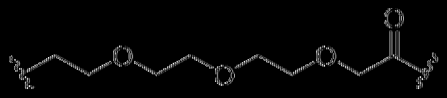
(381)、 

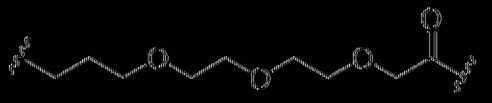
(382)、

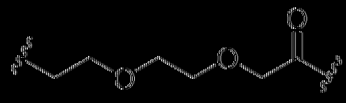
(383)、 

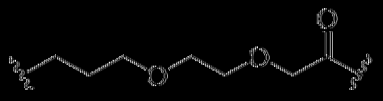
(384)、 

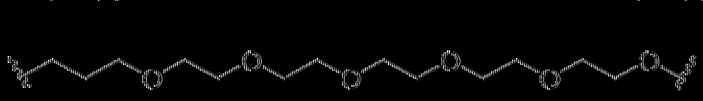
(385)、 

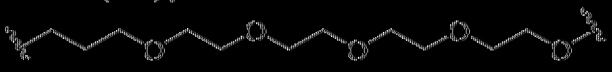
(386)、 

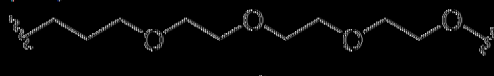
(387)、 

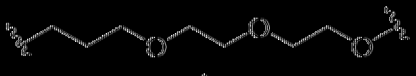
(388)、 

(389)、 

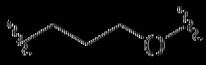
(390)、 

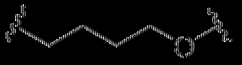
(391)、 

(392)、 

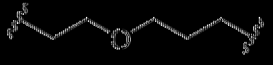
(393)、 

(394)、 

(395)、 

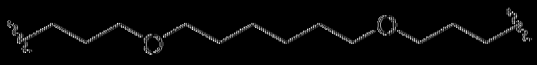
(396)、 

(397)、 

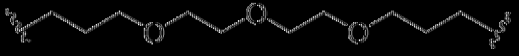
(398)、 

(399)、 

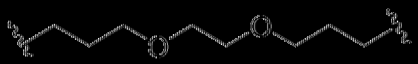
(400)、 

(401)、 

(402)、 

(403)、 

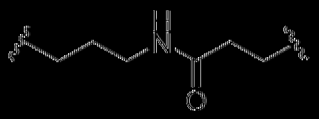
(404)、 

(405)、 

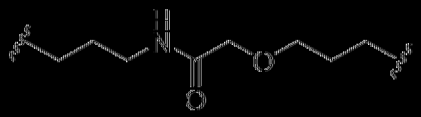
(406)、 

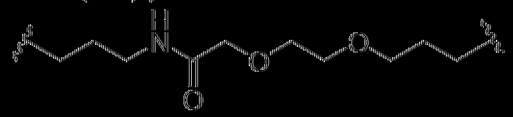
(407)、 

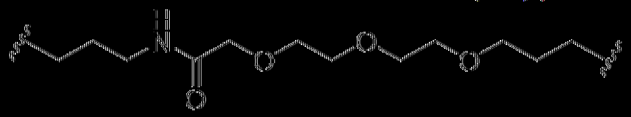
(408)、 

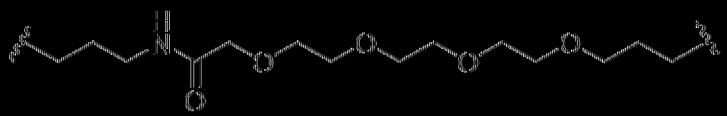
(409)、 

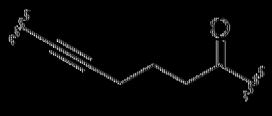


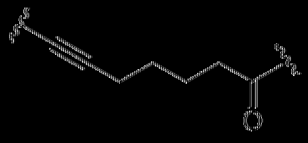
(410)、 

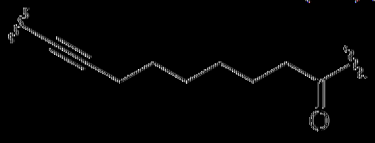
(411)、 

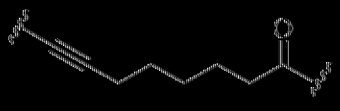
(412)、 

(413)、 

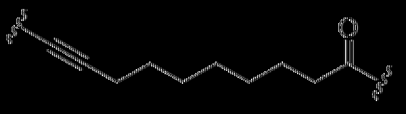
(414)、 

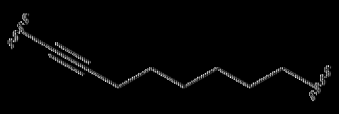
(415)、 

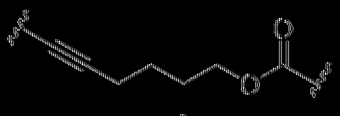
(416)、 

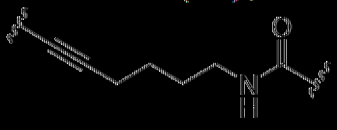
(417)、 

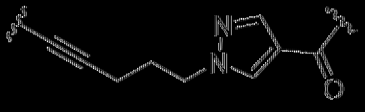
(418)、

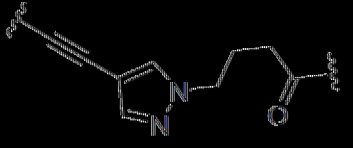
(419)、 

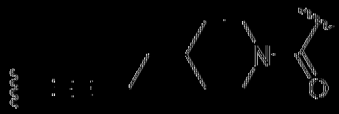
(420)、 

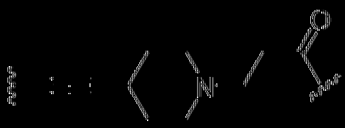
(421)、 

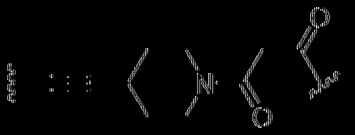
(422)、 

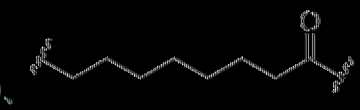
(423)、 

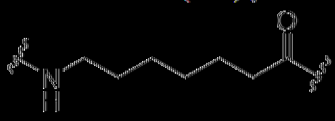
(424)、 

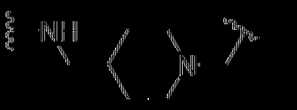
(425)、 

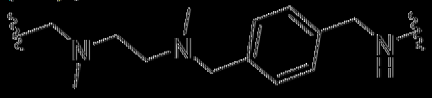
(426)、 

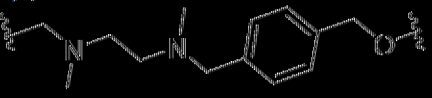
(427)、 

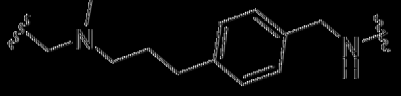
(428)、 

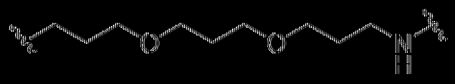
(429)、 

(430)、 

(431)、 

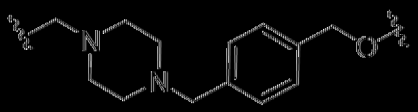
(432)、 

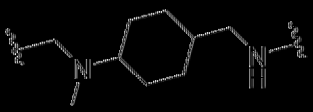
(433)、 

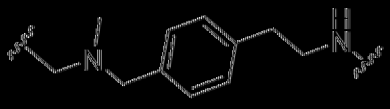
(434)、 

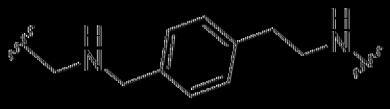
(435)、 

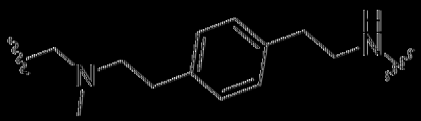
(436)、 

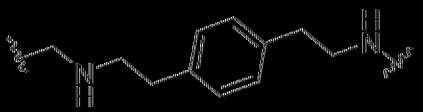
(437)、 

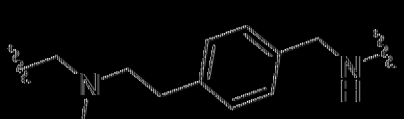
(438)、 

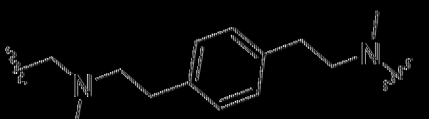
(438)、 

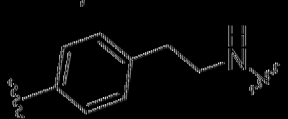
(439)、 

(440)、 

(441)、 

(442)、 

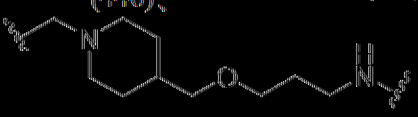
(443)、 

(444)、 

(445)、 

(446)、 

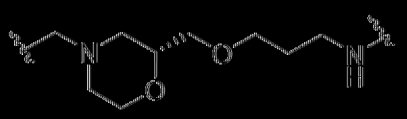
(447)、 

(448)、 

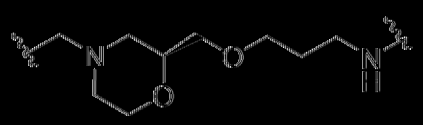
(449)、



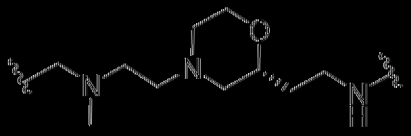
(450)、



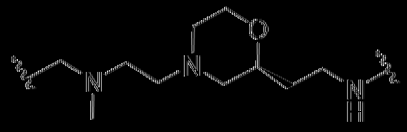
(451)、



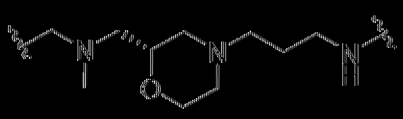
(452)、



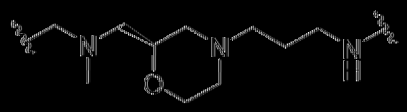
(453)、



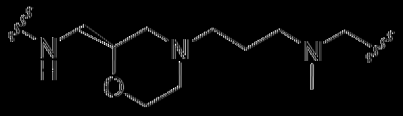
(454)、



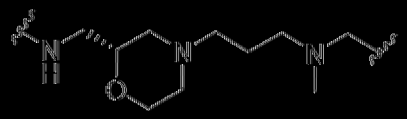
(455)、



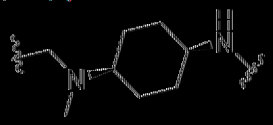
(456)、



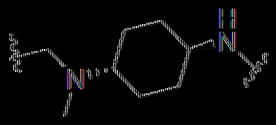
(45*7*)、



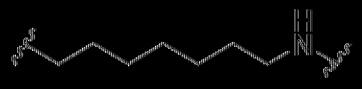
(458)、



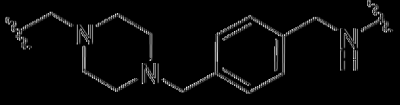
(459)、



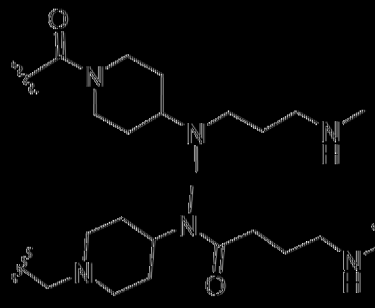
(460)、



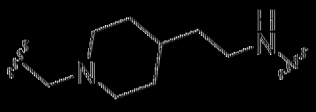
(461)、



(462)、

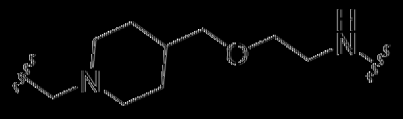


(463)、

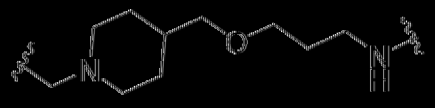


(464)、

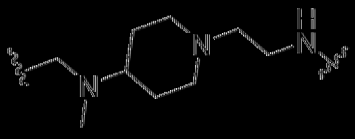
(465)、



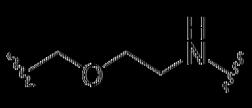
(466)、



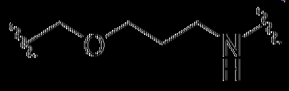
(46*7*)、



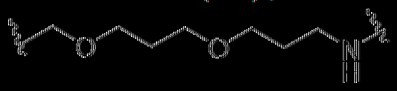
(468)、



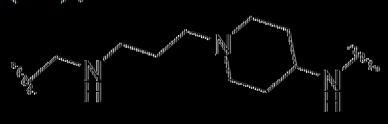
(469)、



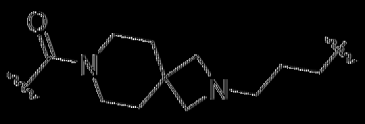
(4*70*)、



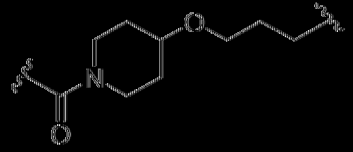
(4*71*)、



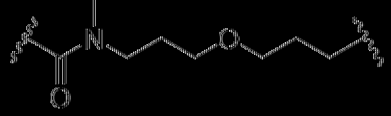
(4*72*)、



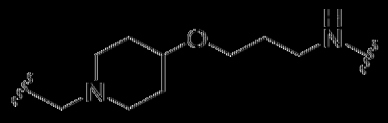
(4*73*)、



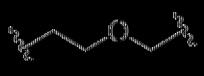
(4*74*)、



(4*75*)、



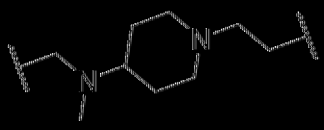
(4*75*)、

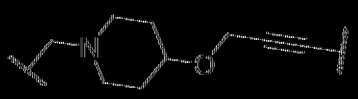


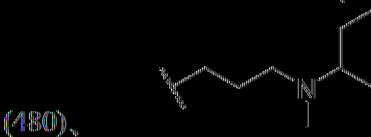
(4*76*)、

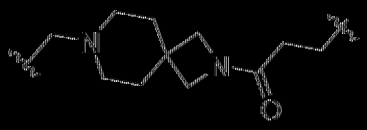


(4*77*)、

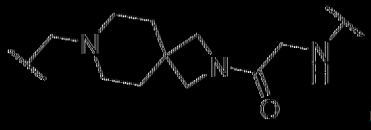
(478)、 

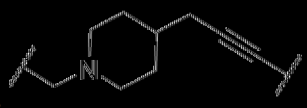
(479)、 

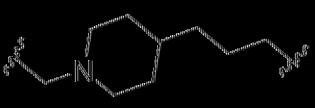
(480)、 

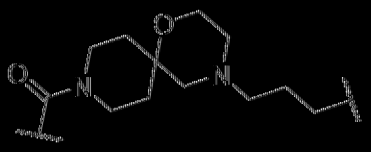
(481)、 

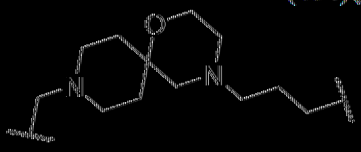
(482)、

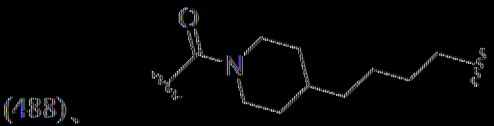
(483)、 

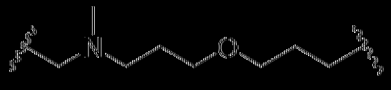
(484)、 

(485)、 

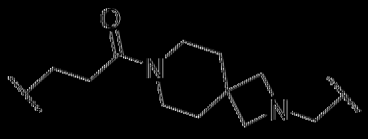
(486)、 

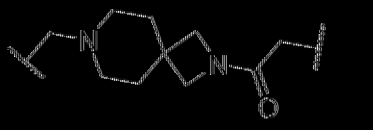
(487)、 

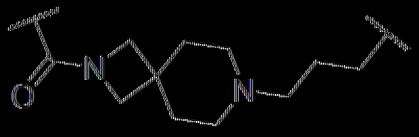
(488)、 

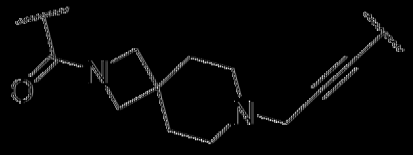
(489)、 

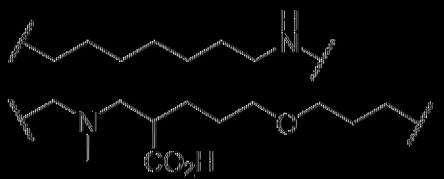
(490)、

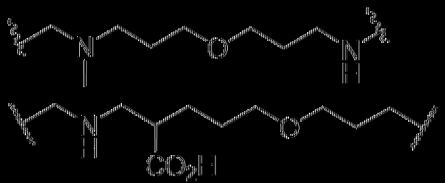
(491)、 

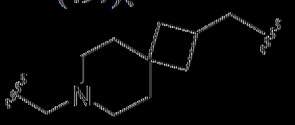
(492)、 

(493)、 

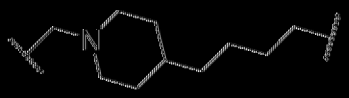
(494)、 

(495)、 

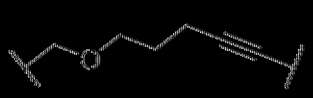
(496)、 

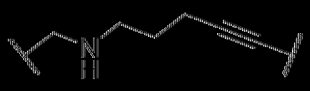
(497)、 

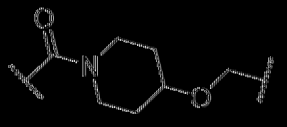
(498)、

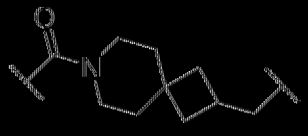
(499)、 

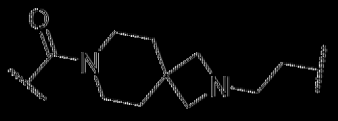
(500)、

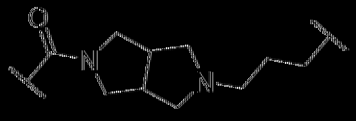
(501)、 

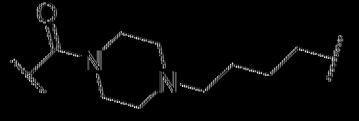
(502)、 

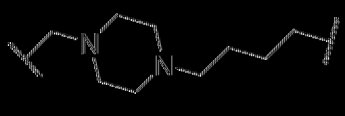
(503)、 

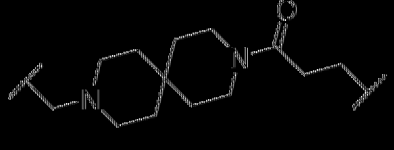
(504)、 

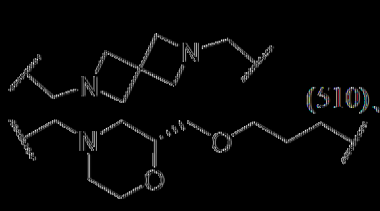
(505)、 

(506)、 

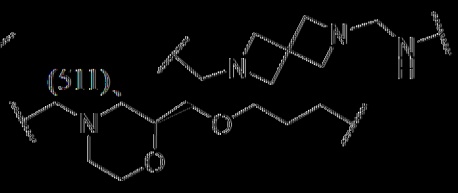
(507)、 

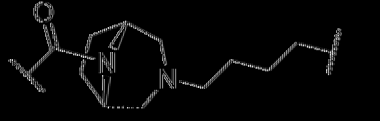
(508)、 

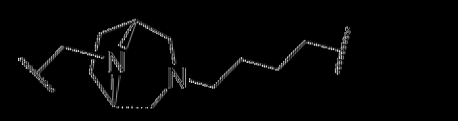
(509)、 

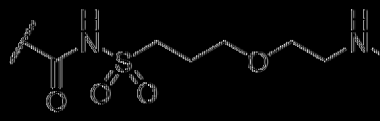
(510)、 

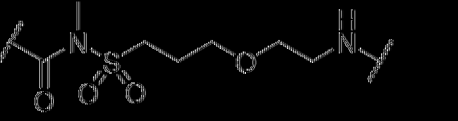
(511)、 

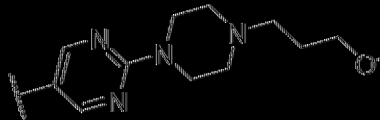
(512)、 

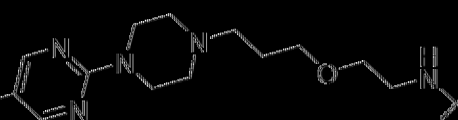
(513)、 

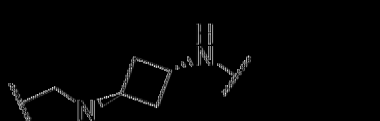
(514)、 

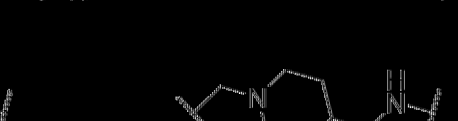
(515)、 

(516)、 

(517)、 

(518)、 

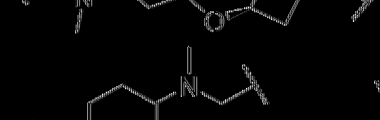
(519)、 

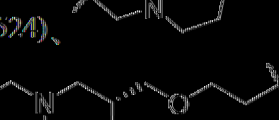
(520)、 

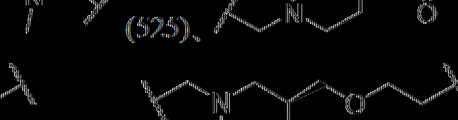
(521)、 

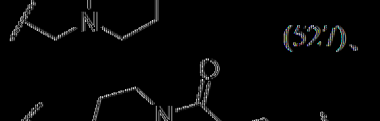
(522)、 

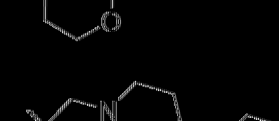
(523)、 

(524)、 

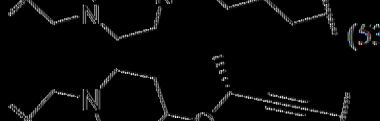
(525)、 

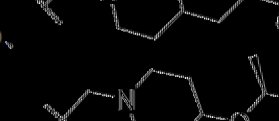
(526)、 

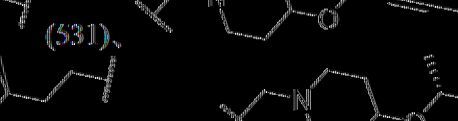
(527)、 

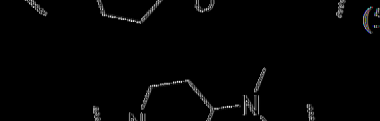
(528)、 

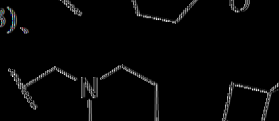
(529)、 

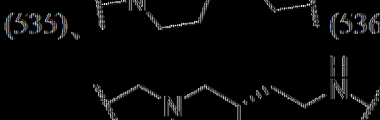
(530)、 

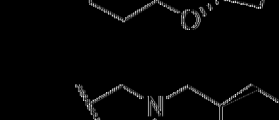
(531)、 

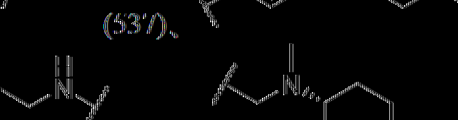
(532)、 

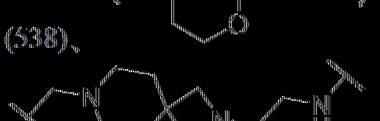
(533)、 

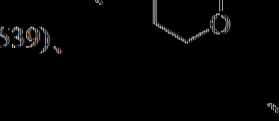
(534)、 

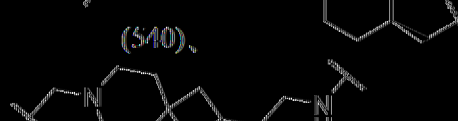
(535)、 

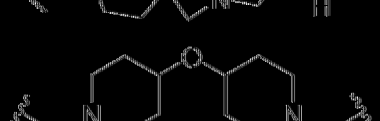
(536)、 

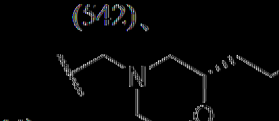
(537)、 

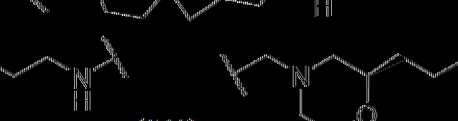
(538)、 

(539)、 

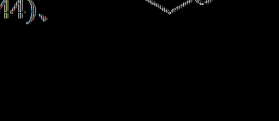
(540)、 

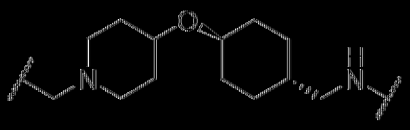
(541)、 

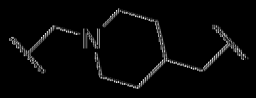
(542)、 

(543)、 

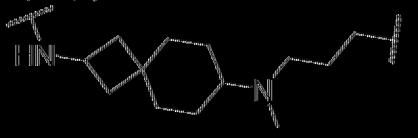
(544)、 

(545)、 

(546)、 

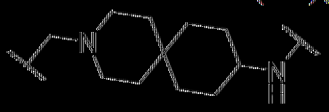
(547)、 

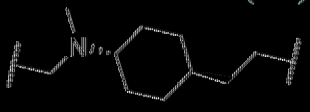
(548)、 

(549)、 

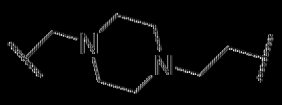
(550)、 

(551)、 

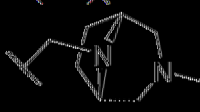
(552)、 

(553)、 

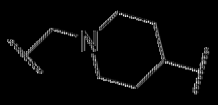
(554)、 

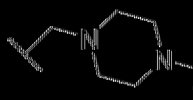
(555)、 

(556)、 

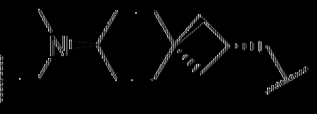
(557)、 

(558)、 

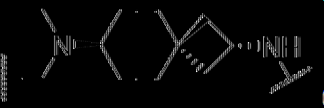
(559)、 

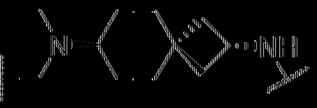
(560)、 

(561)、 

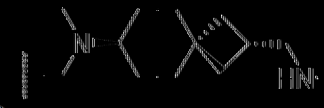
(562)、 

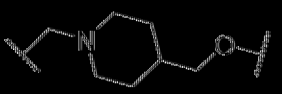
(563)、 

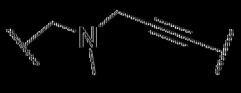
(564)、 

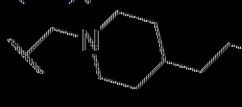
(565)、 

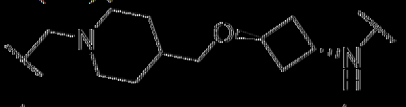
(566)、 

(567)、 

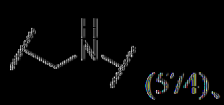
(568)、 

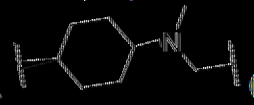
(569)、 

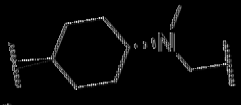
(570)、 

(571)、 

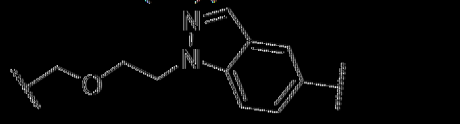
(572)、 

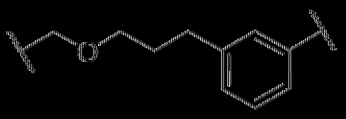
(573)、 

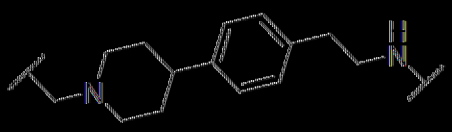
(574)、 

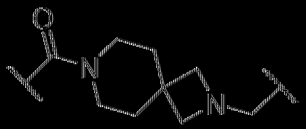
(575)、 

(576)、 

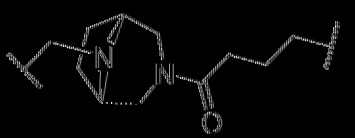
(577)、 

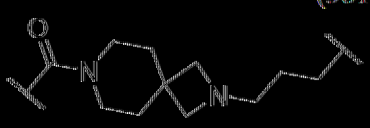
(578)、 

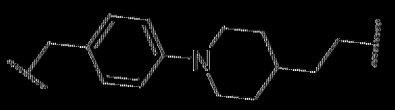
(579)、 

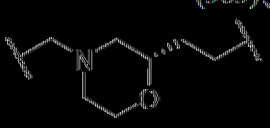
(580)、 

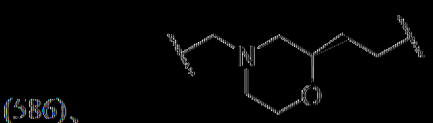
(581)、 

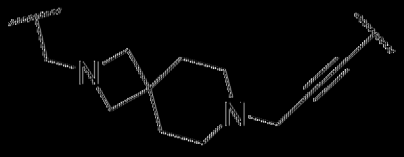
(582)、 

(583)、 

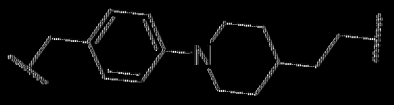
(584)、 

(585)、 

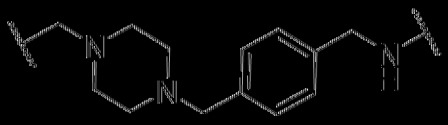
(586)、 

(587)、 

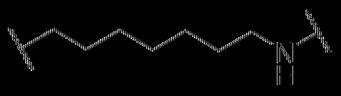
(588)、



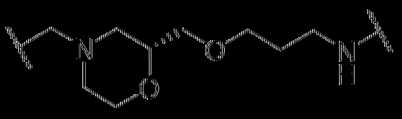
(589)、



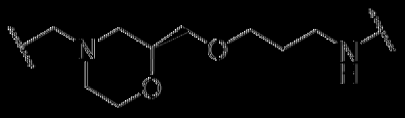
(590)、



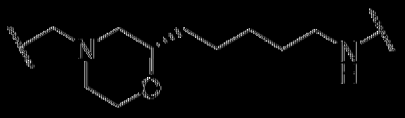
(591)、



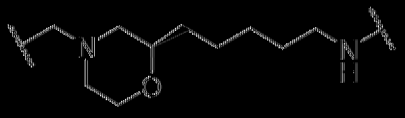
(592)、



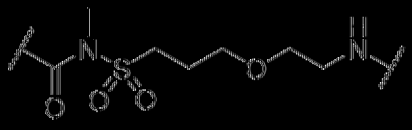
(593)、



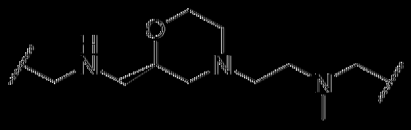
(594)、



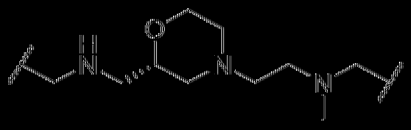
(595)、



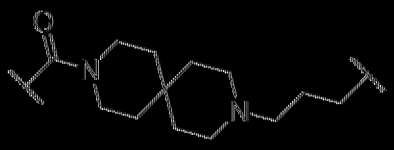
(596)、



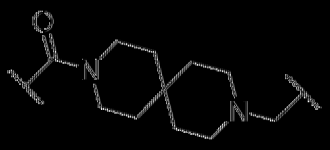
(597)、



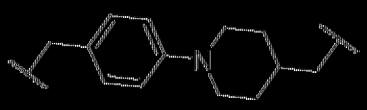
(598)、



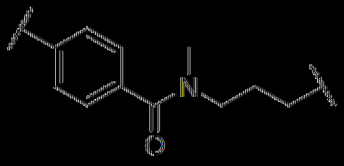
(599)、



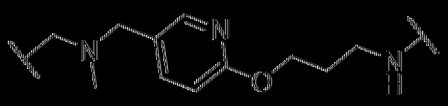
(600)、



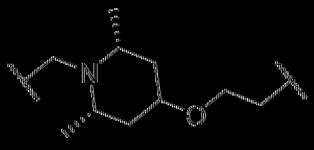
(601)、



(602)、



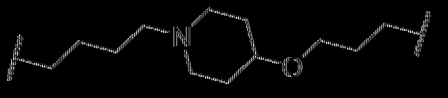
(603)、



(604)、



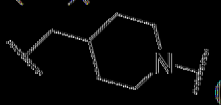
(605)、



(606)、



(607)、



(608)。

[0281] 在一典實施例中，本發明提供具有本文所描述及揭示之LBM結合部分、本文所描述及揭示之IRAK及上表B中所闡述之連接子的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

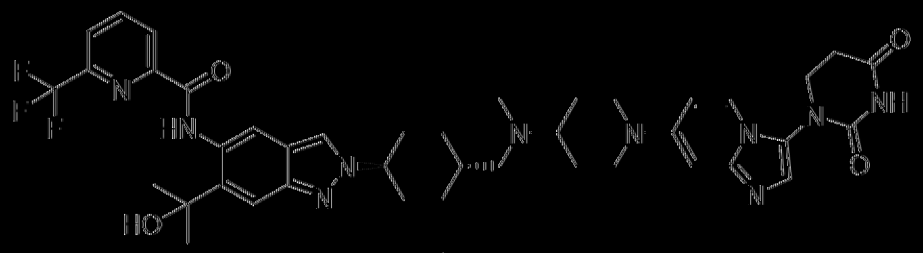
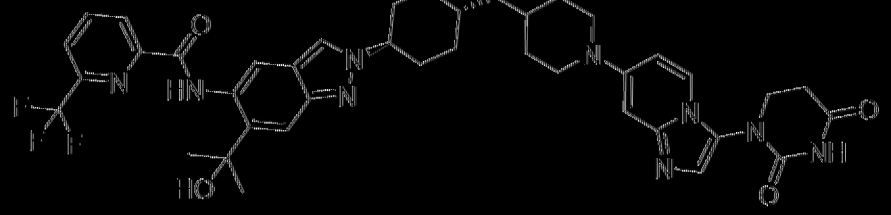
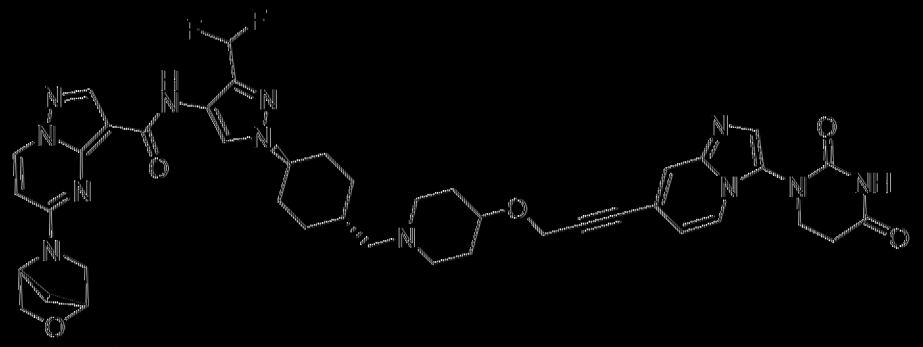
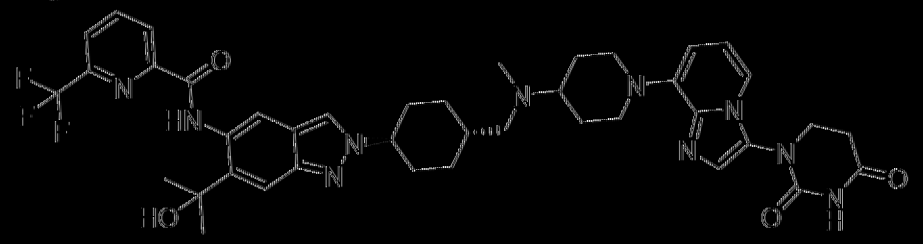
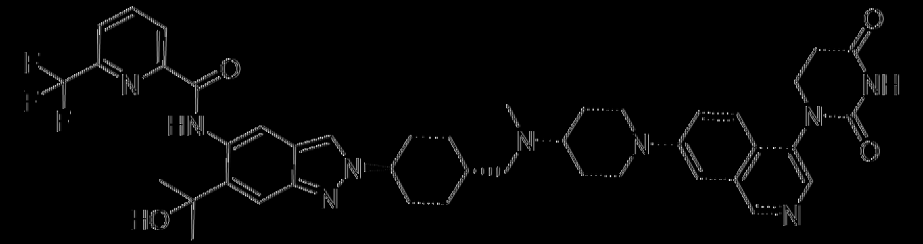
[0282] 在一典實施例中，本發明提供具有本文所描述及揭示之LBM結合部分、上表A中所闡述之IRAK及本文所描述及揭示之連接子的

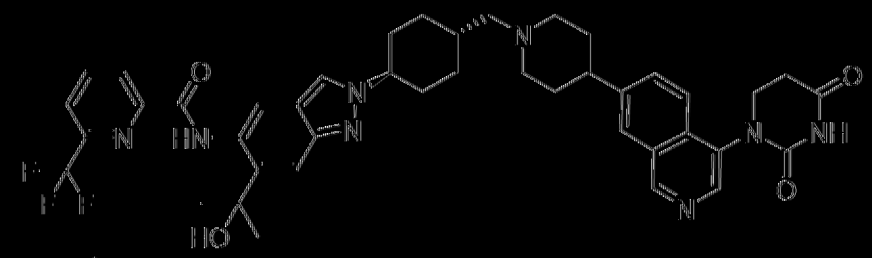
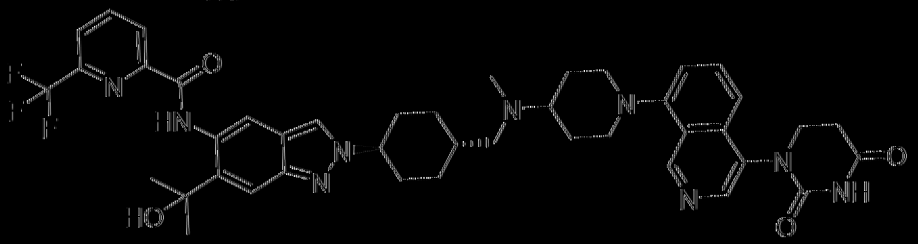
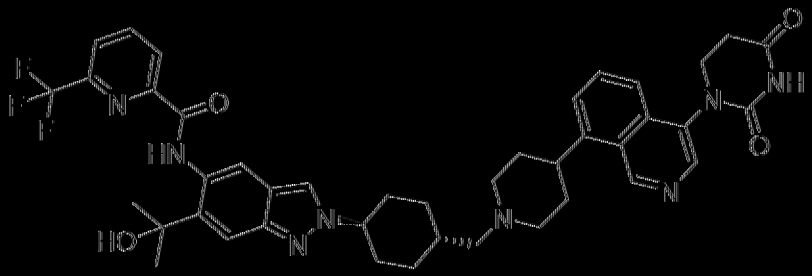
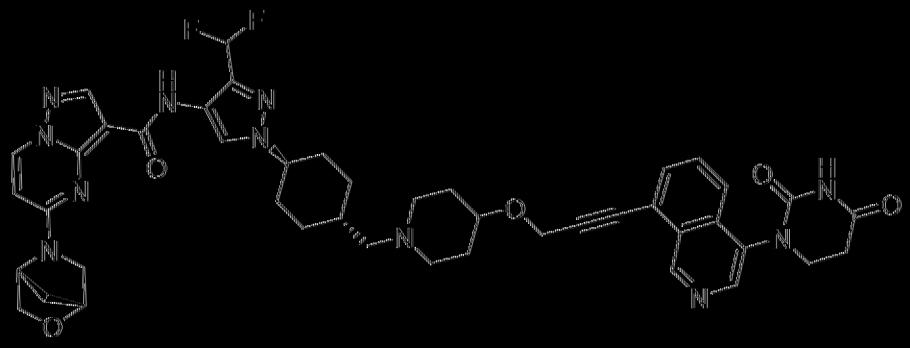
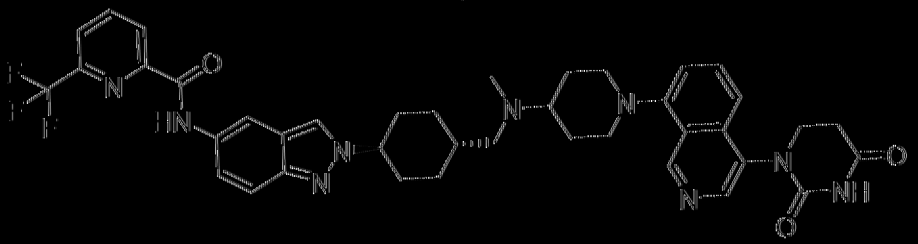
化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

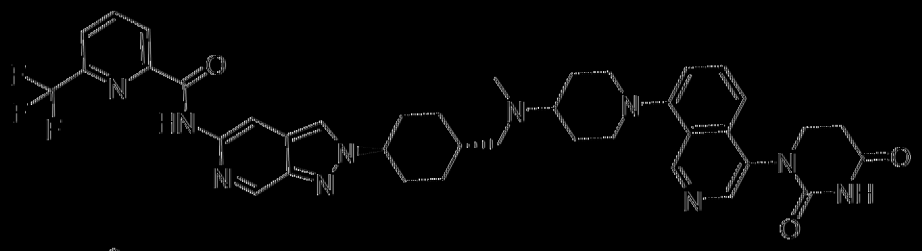
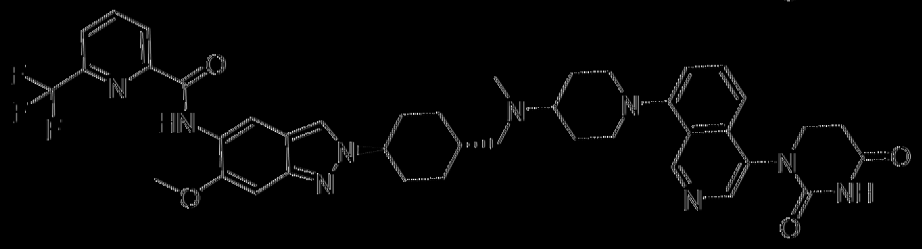
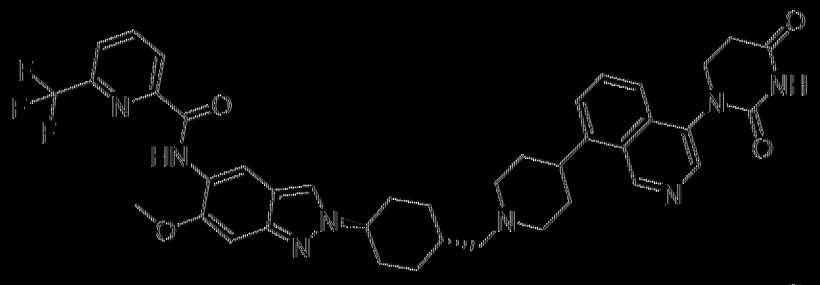
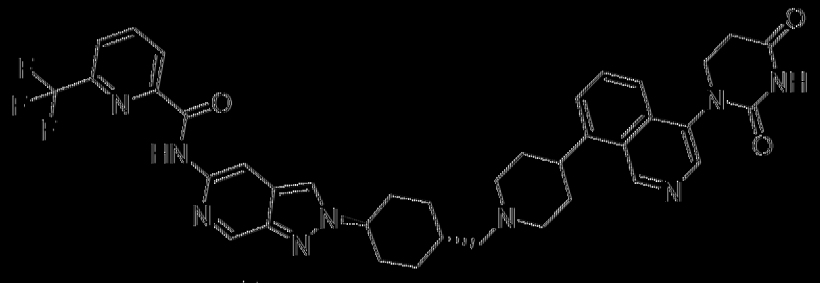
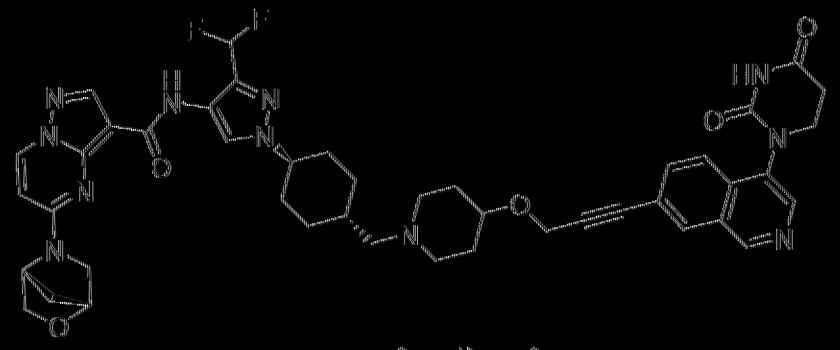
[0283] 在一典實施例中，本發明提供具有本文所描述及揭示之IRAK結合部分、上表A中所闡述之LBM及上表B中所闡述之連接子的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

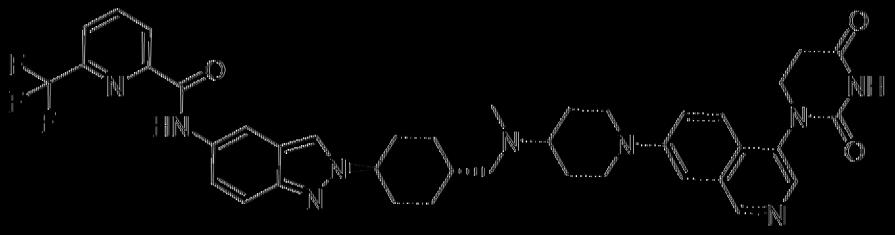
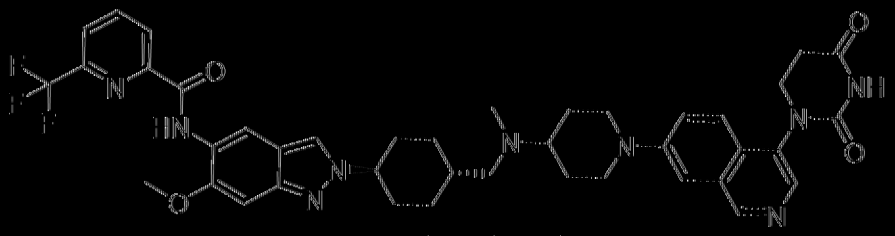
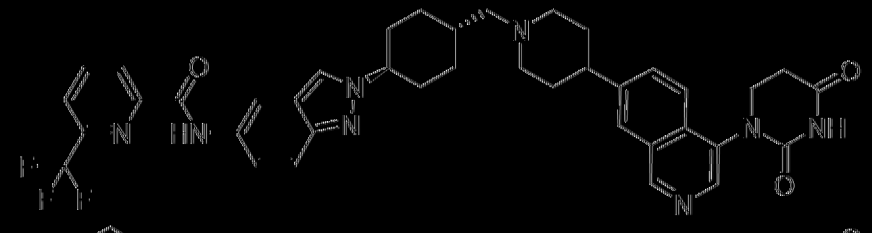
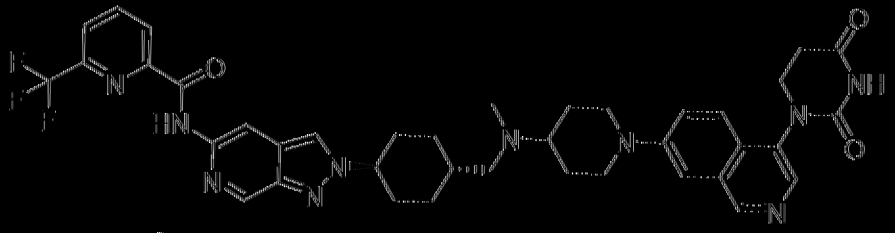
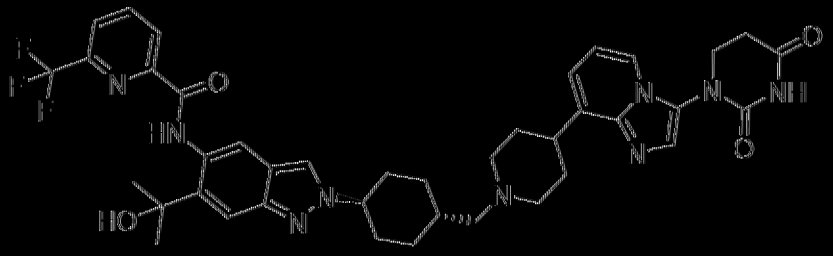
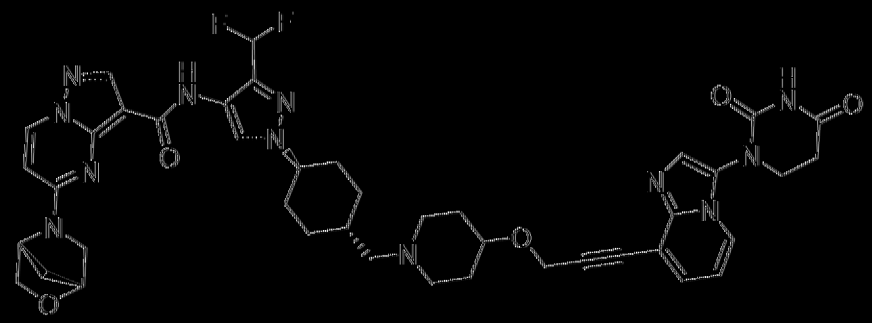
[0284] 本發明之例示性化合物闡述於下表1中。

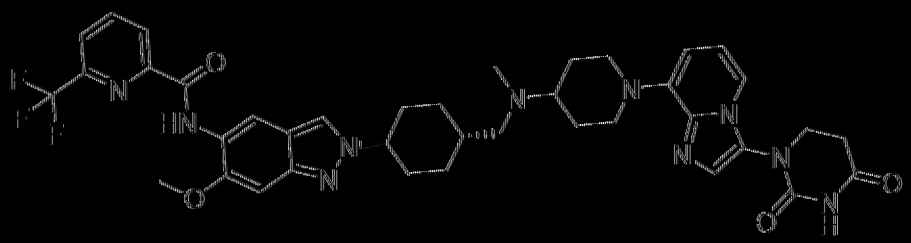
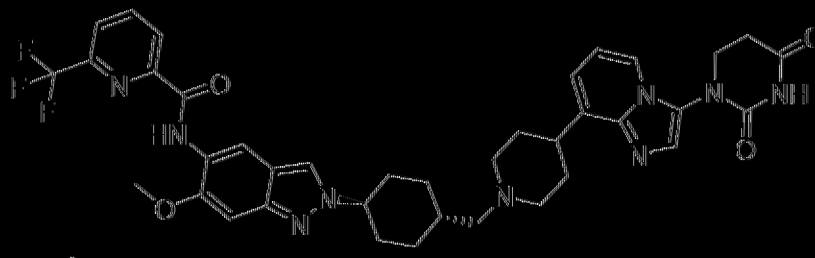
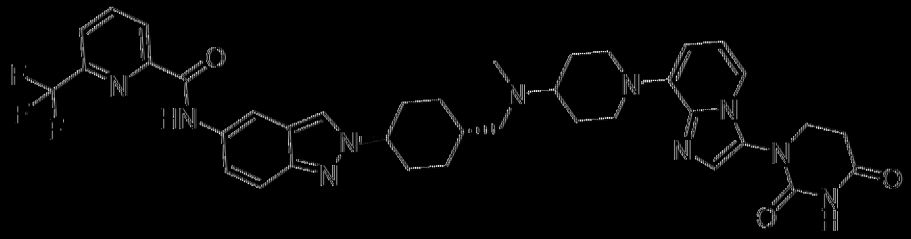
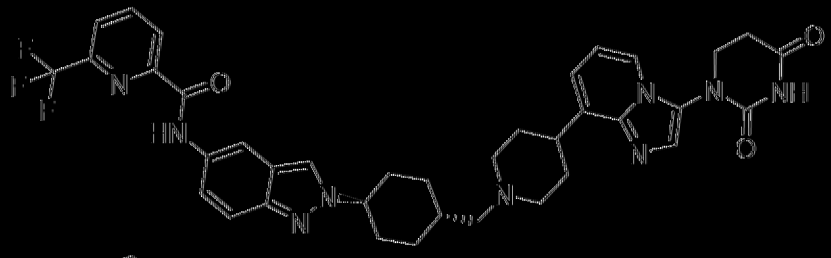
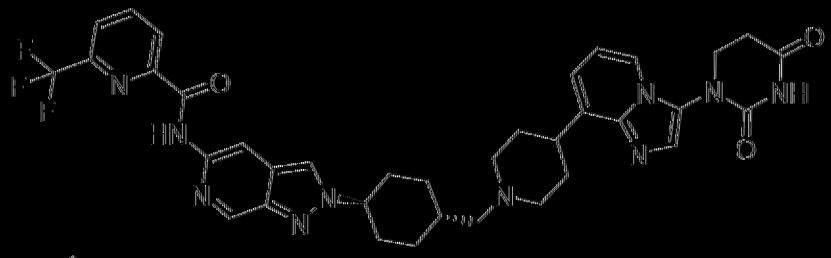
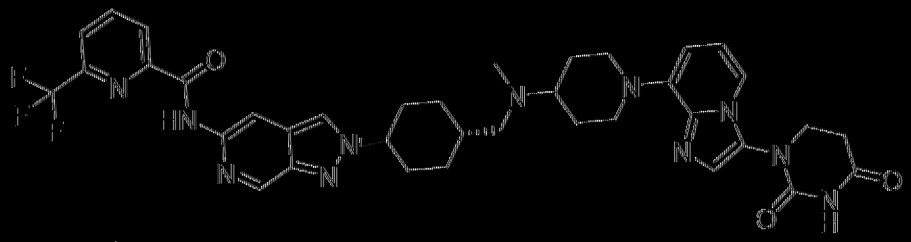
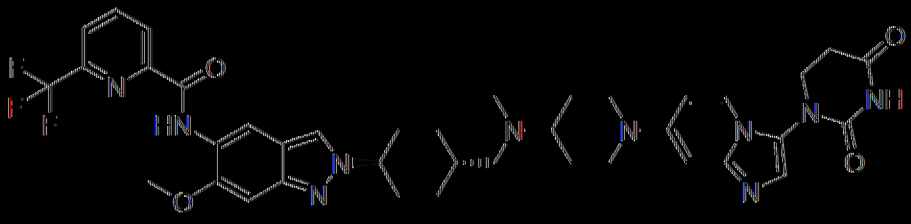
表1.例示性化合物

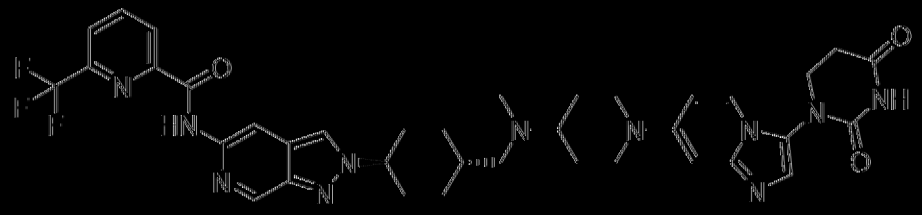
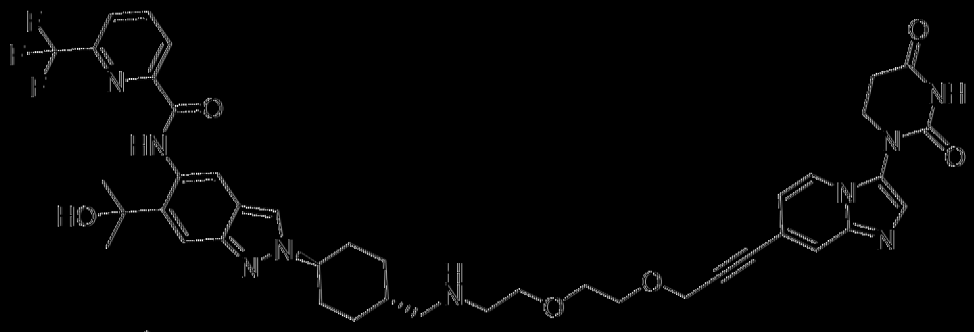
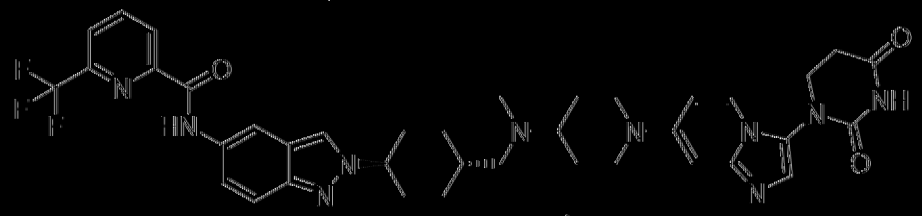
I-#	結構
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

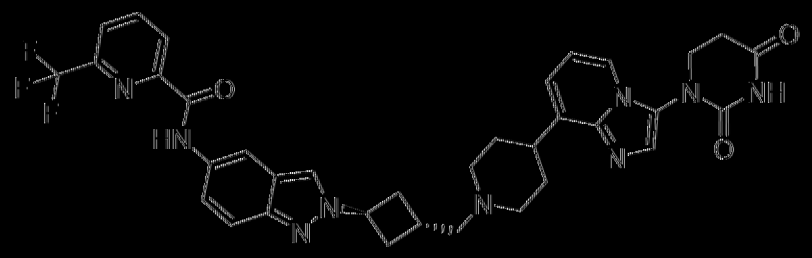
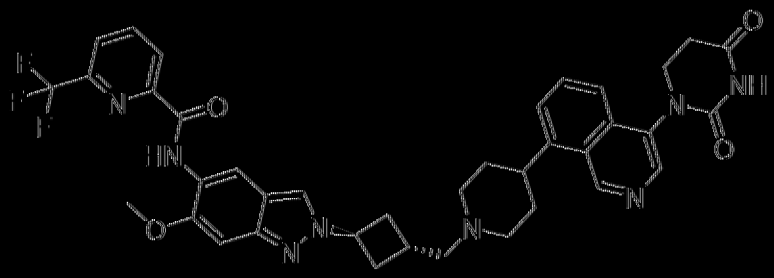
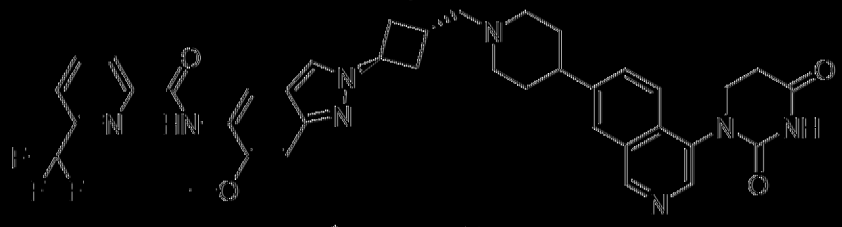
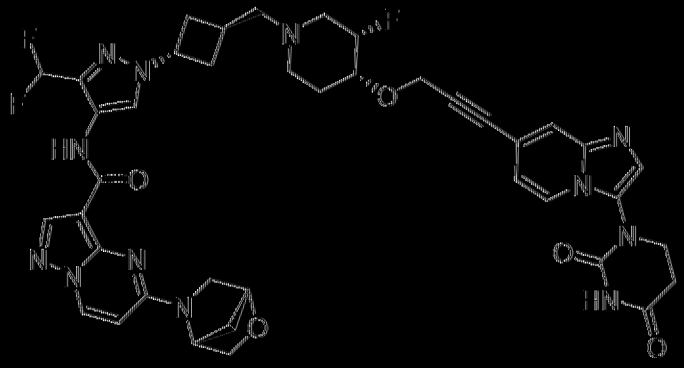
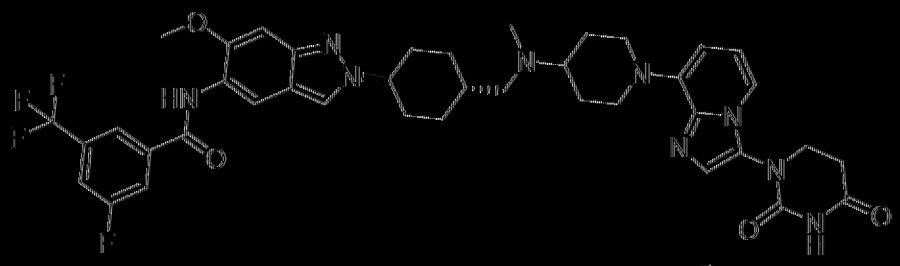
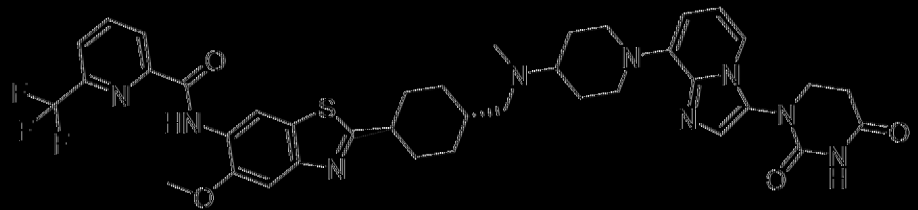
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

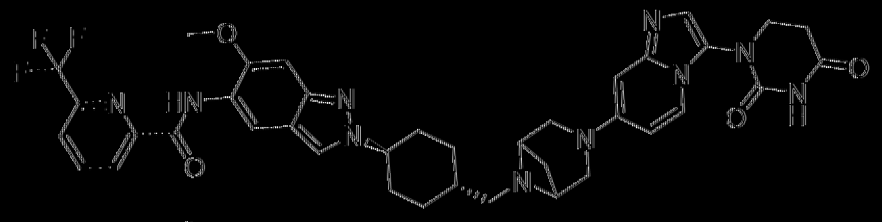
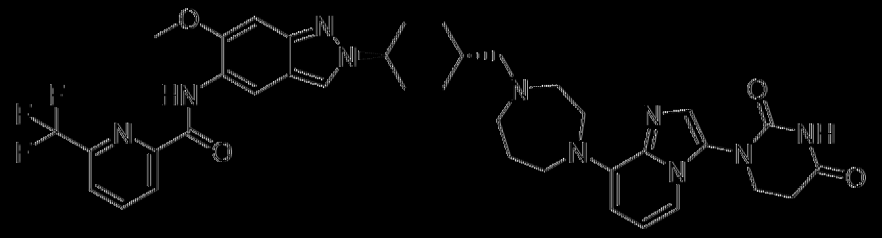
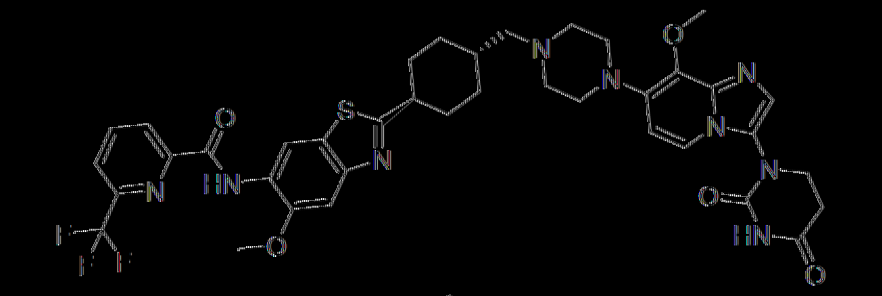
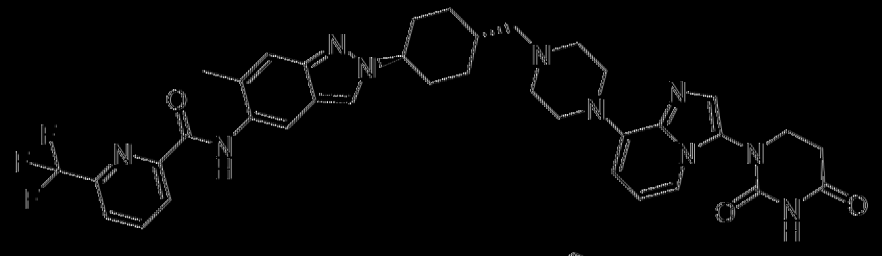
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

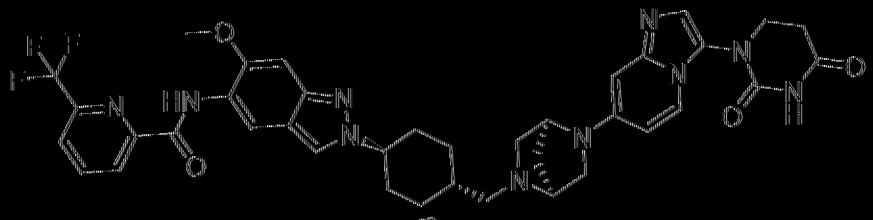
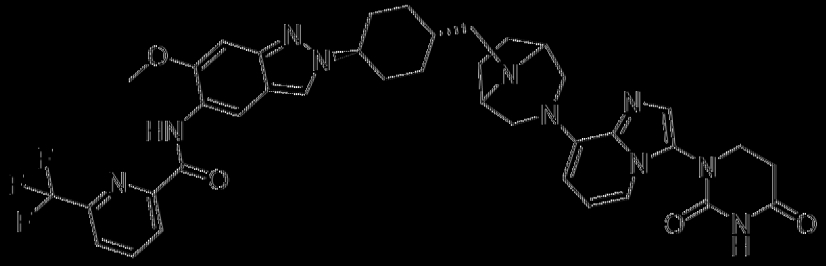
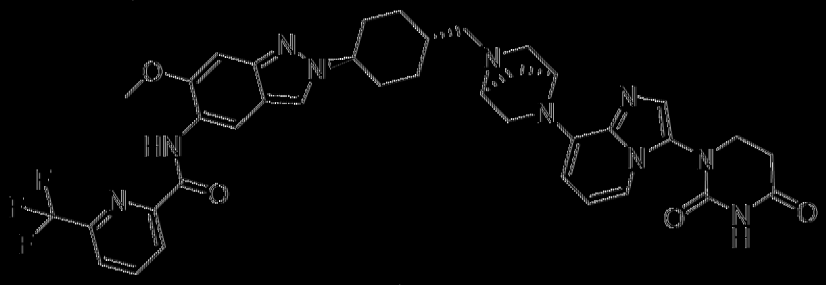
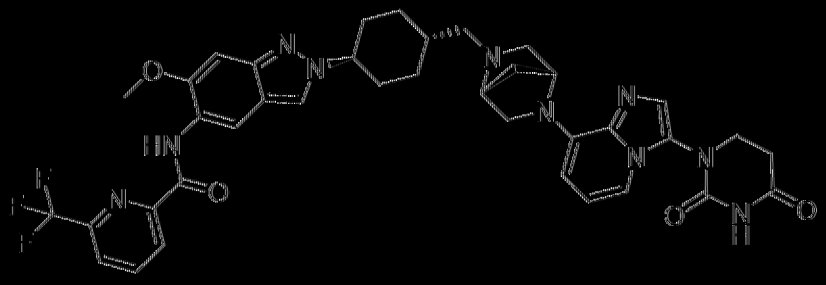
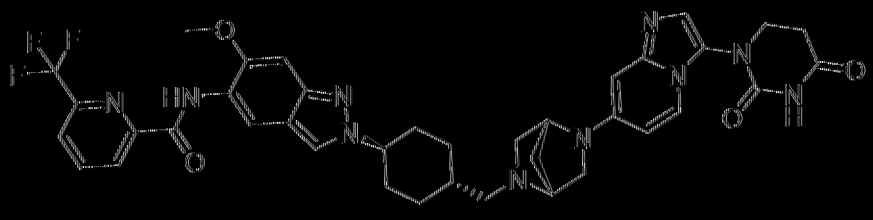
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

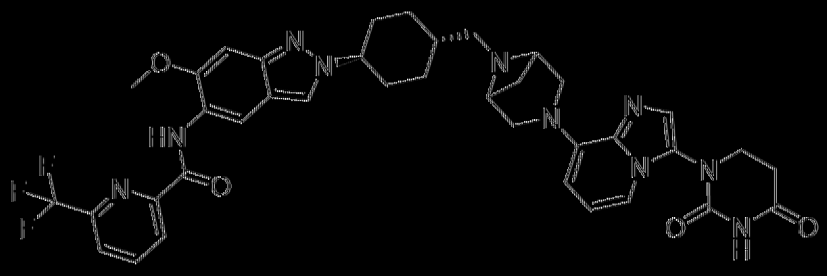
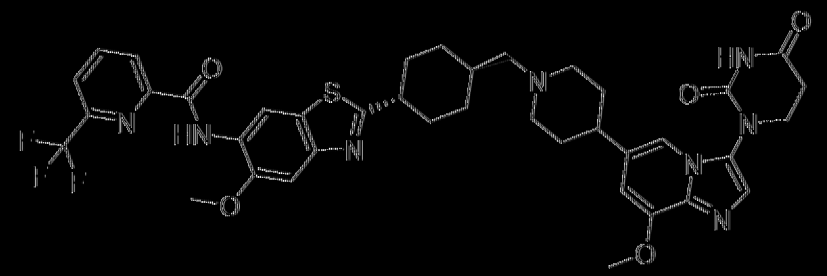
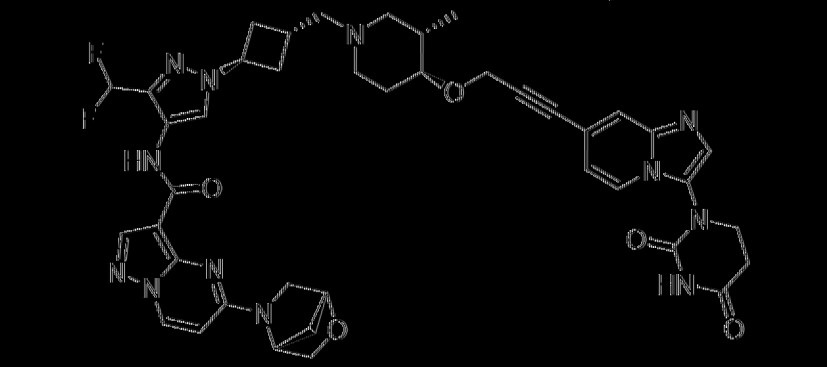
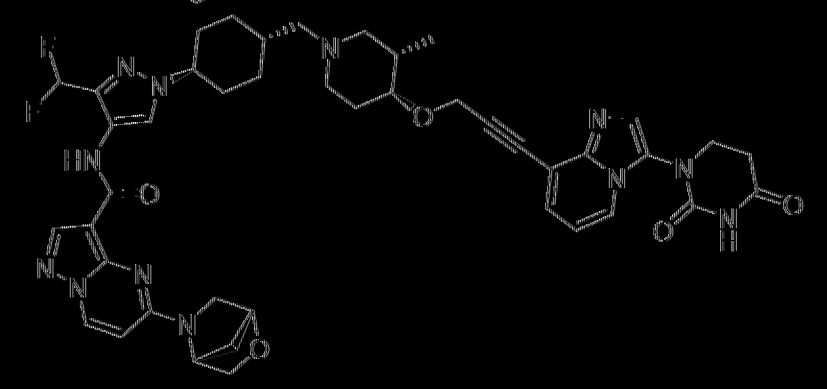
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	

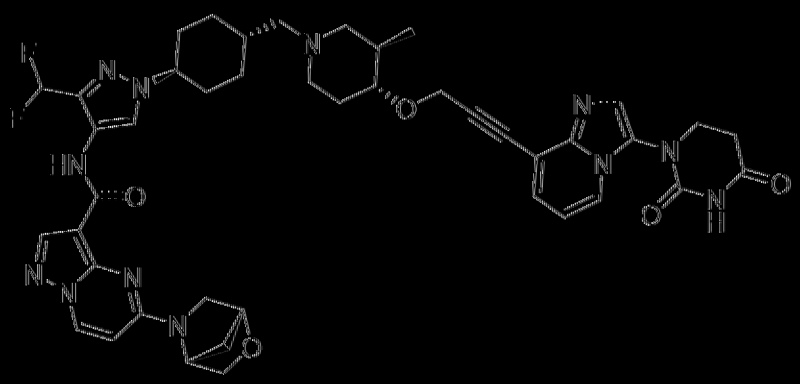
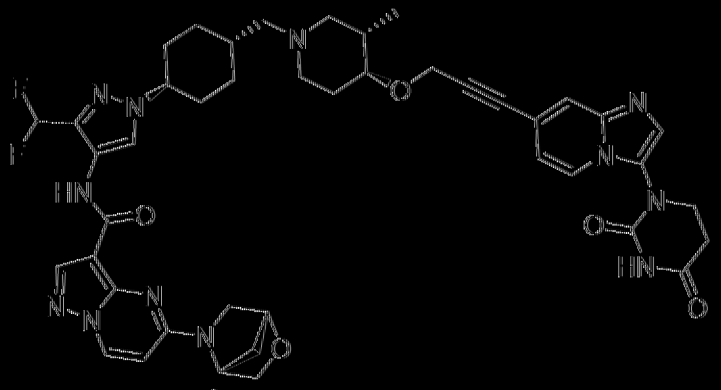
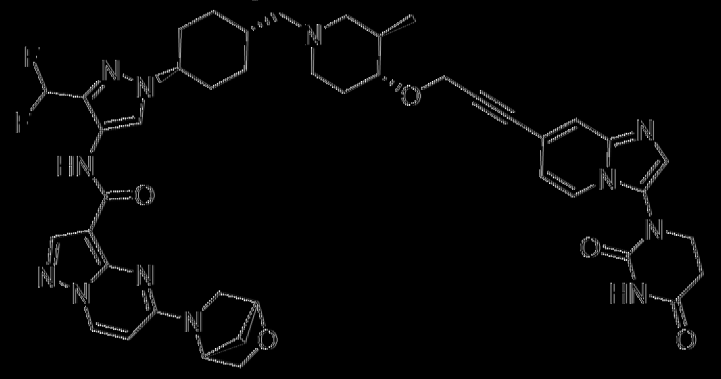
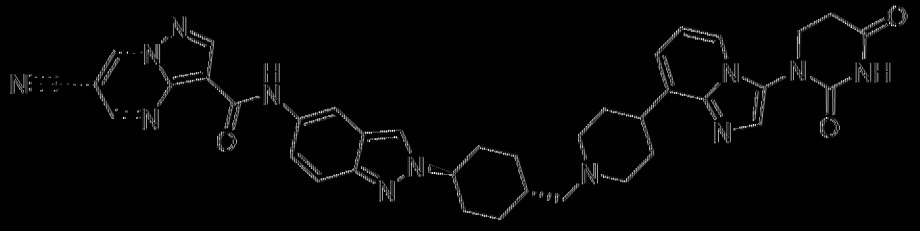
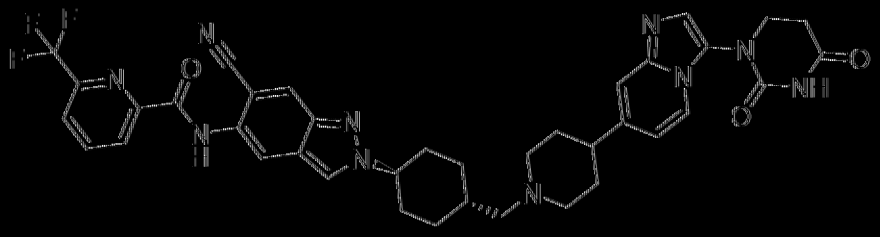
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

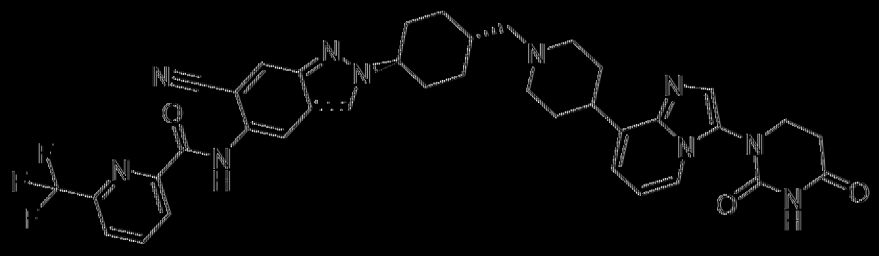
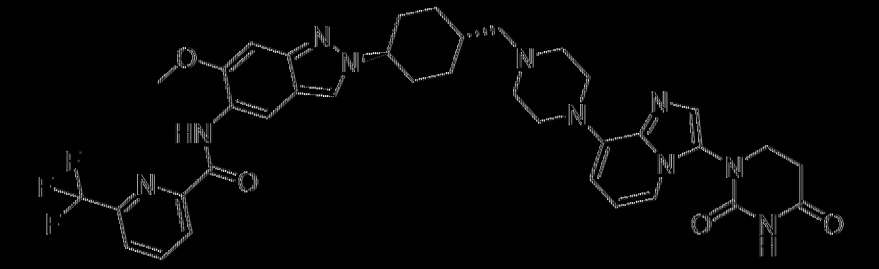
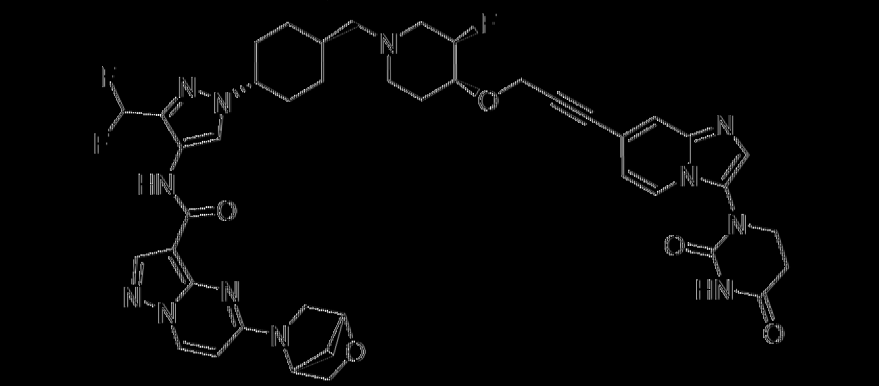
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

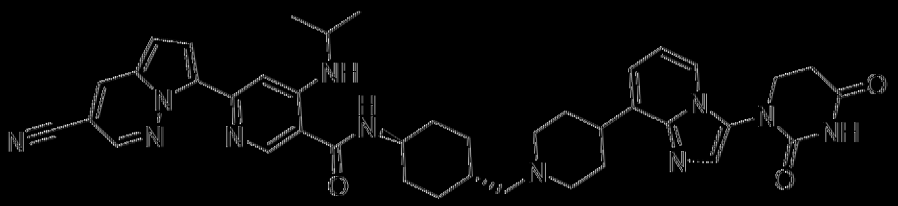
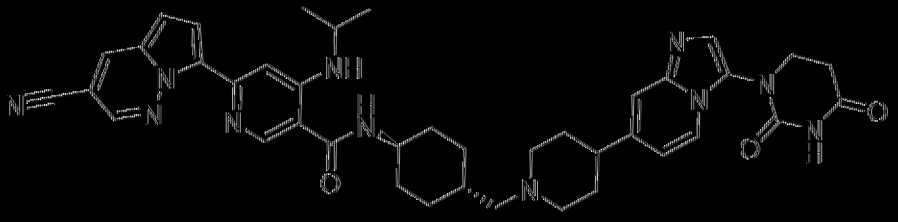
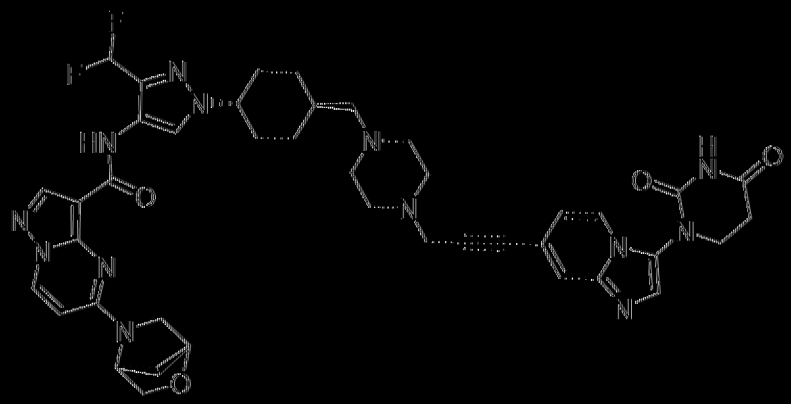
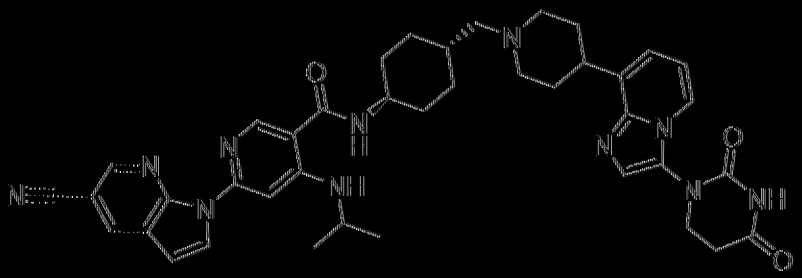
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

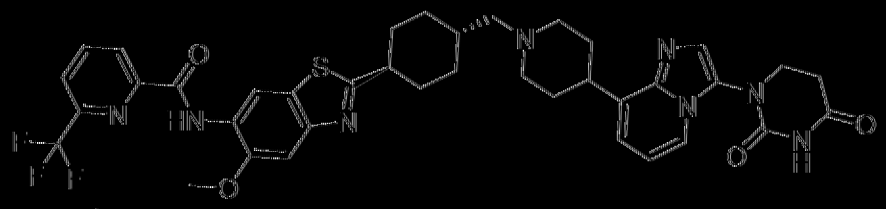
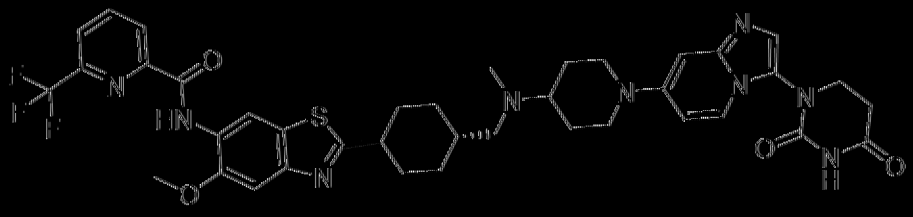
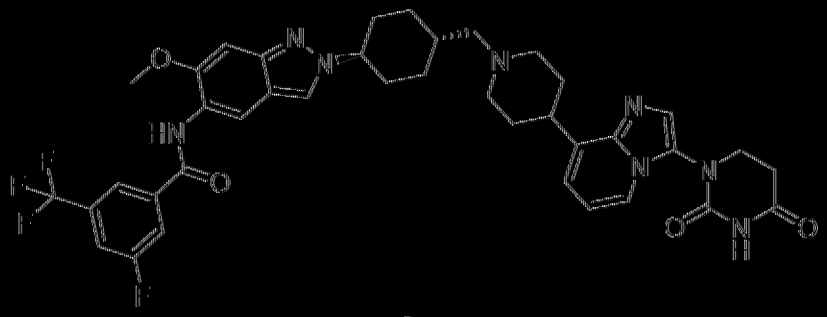
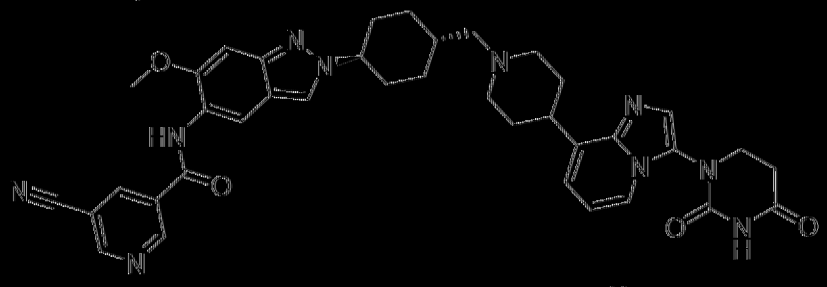
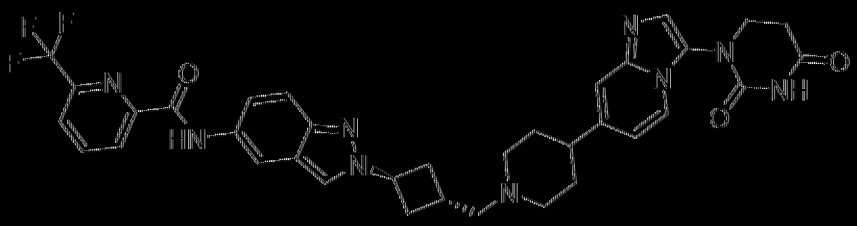
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	
I-56	

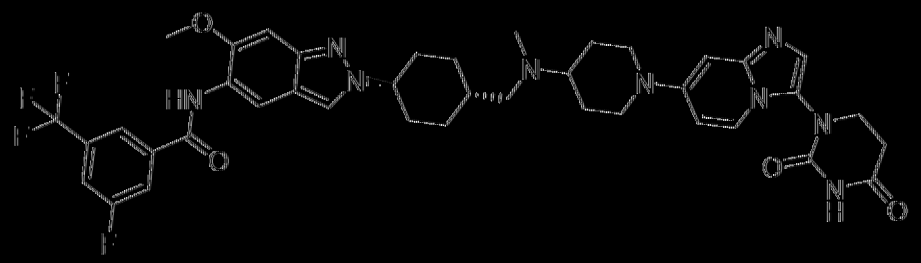
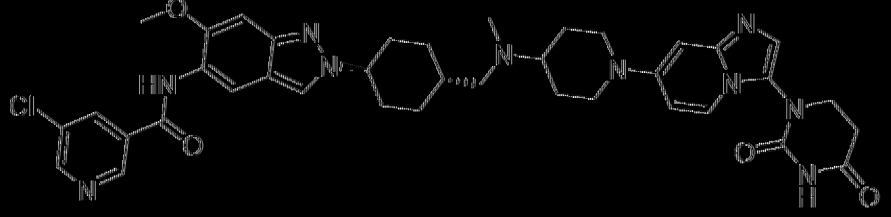
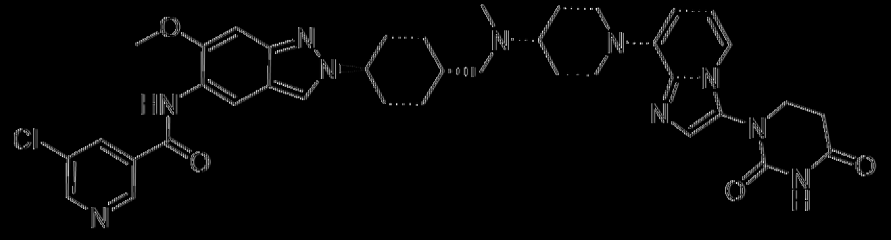
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	

I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

I-86	
I-87	
I-88	

[0285] 在一典實施例中，本發明提供上表1中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 提供本發明化合物之一般方法

[0286] 本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知的用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

[0287] 在下文流程中，當描繪特定保護基、離去基或轉化條件時，一般熟習此項技術者應瞭解，其他保護基、離去基及轉化條件亦為適合的且考慮在內。該等基團及轉化詳細描述於*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001、*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999及*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中，該等文獻中之每一者之全部內容在此

以引用之方式併入本文中。

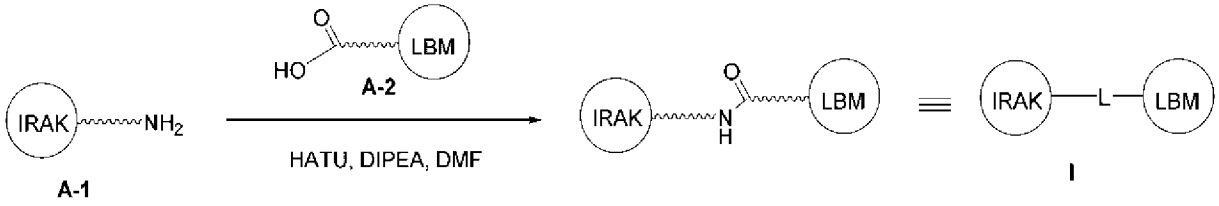
【0288】 如本文所用，片語「氧保護基」包括例如羰基保護基、羥基保護基等。羥基保護基為此項技術中熟知且包括詳細描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中之彼等保護基，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。適合之羥基保護基之實例包括但不限於酯、烯丙基醚、醚、矽烷基醚、烷基醚、芳烷基醚及烷氧基烷基醚。此類酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯及磺酸酯。特定實例包括甲酸酯、甲酸苯甲醯酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯、特戊酸酯(三甲基乙醯基)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯甲酸苯甲酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、諸如甲基之碳酸酯基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(苯磺醯基)乙基、乙烯基、烯丙基及對硝基苯甲基。此類矽烷基醚之實例包括三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、三級丁基二苯基矽烷基、三異丙基矽烷基及其他三烷基矽烷基醚。烷基醚包括甲基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、三級丁基、烯丙基及烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括縮醛，諸如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苯甲氧基甲基、β-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基及四氫哌喃基醚。芳烷基醚之實例包括苯甲基、對甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、O-硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基以及2-吡啶甲基及4-吡啶甲基。

【0289】 胺基保護基為此項技術中熟知且包括*Protecting Groups in*

Organic Synthesis, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中詳細描述之彼等保護基，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。適合之胺基保護基包括但不限於芳烷基胺、胺基甲酸酯、環狀醯亞胺、烯丙基胺、醯胺及其類似物。此類基團之實例包括三級丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、苯甲氧羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苯甲基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基及其類似基團。

【0290】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述之流程1製備：

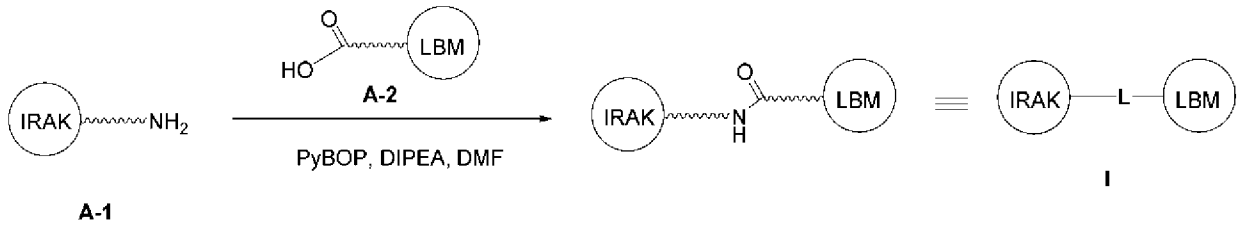
流程1：合成本發明化合物



【0291】 如以上流程1中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑HATU使胺**A-1**偶合至酸**A-2**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的所提供化合物。彎曲鍵 〰 分別表示IRAK與**A-1**之末端胺基之間的連接子之部分或LBM與**A-2**之末端羧基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0292】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述之流程2製備：

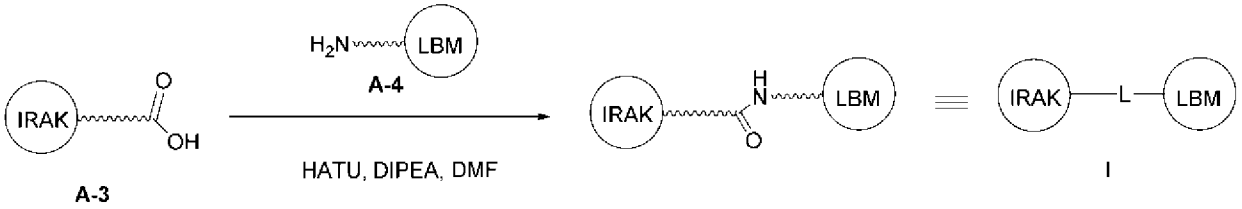
流程2：合成本發明化合物



【0293】 如以上流程2中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑PyBOP使胺**A-1**偶合至酸**A-2**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰分別表示IRAK與**A-1**之末端胺基之間的連接子之部分或LBM與**A-2**之末端羧基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0294】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述之流程3製備：

流程3：合成本發明化合物

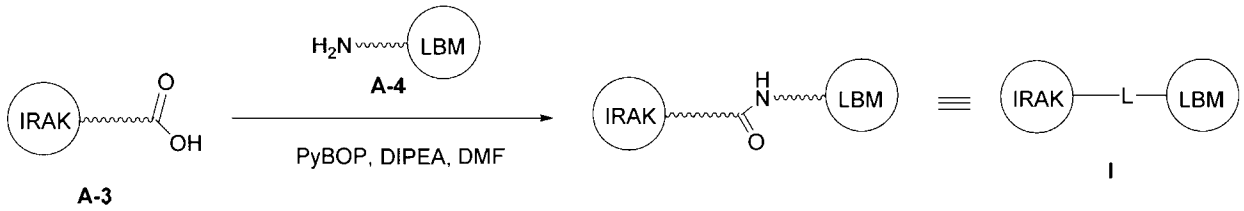


【0295】 如以上流程3中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑HATU使酸**A-3**偶合至胺**A-4**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰分別表示IRAK與**A-3**之末端羧基之間的連接子之部分或LBM與**A-4**之末端胺基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0296】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述

之流程4製備：

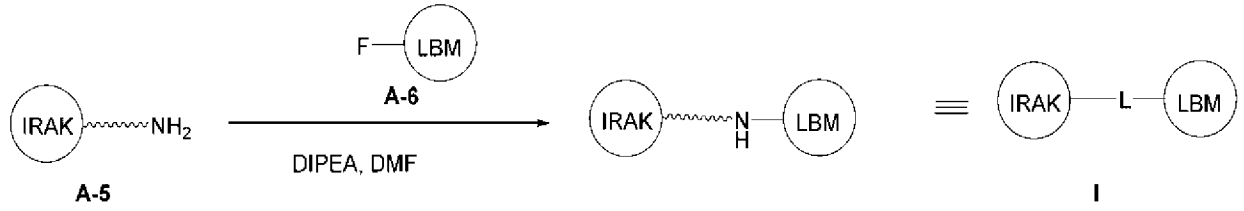
流程4：合成本發明化合物



【0297】 如以上流程4中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中使用偶合劑PyBOP使酸**A-3**偶合至胺**A-4**，以形成具有包含醯胺鍵之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰分別表示IRAK與**A-3**之末端羧基之間的連接子之部分或LBM與**A-4**之末端胺基之間的連接子之部分。另外，可使用此項技術中已知之偶合劑形成醯胺鍵，諸如但不限於DCC、DIC、EDC、HBTU、HCTU、PyAOP、PyBrOP、BOP、BOP-Cl、DEPBT、T3P、TATU、TBTU、TNTU、TOTU、TPTU、TSTU或TDBTU。

【0298】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述之流程5製備：

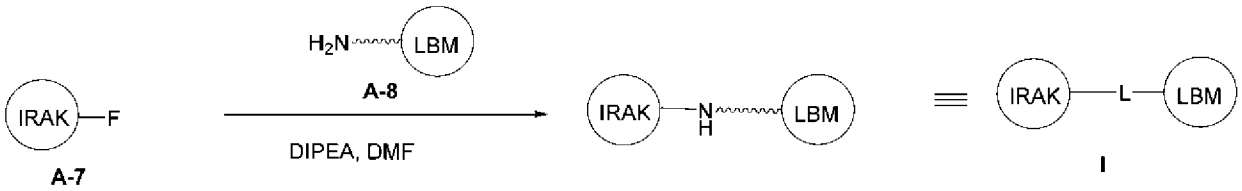
流程5：合成本發明化合物



【0299】 如以上流程5中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中實現氟化物**A-6**經胺**A-5**之S_NAr置換，以形成具有包含二級胺之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰表示IRAK與**A-5**之末端胺基之間的連接子之部分。

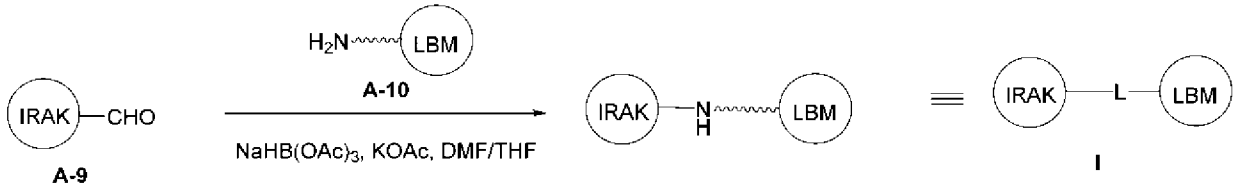
【0300】 在某些實施例中，本發明之化合物一般係根據下文所闡述之流程6製備：

流程6：合成本發明化合物



【0301】 如以上流程6中所描繪，在鹼DIPEA存在下於DMF中實現氟化物**A-7**經胺**A-8**之S_NAr置換，以形成具有包含二級胺之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰表示LBM與**A-8**之末端胺基之間的連接子之部分。

流程7：合成本發明化合物



【0302】 如上文流程7中所描繪，在$NaHB(OAc)_3$及KOAc存在下於DMF/THF中實現醛**A-9**及胺**A-10**之混合物之還原胺化，以形成具有包含二級胺之連接子的所提供化合物。彎曲鍵〰表示LBM與**A-8**之末端胺基之間的連接子之部分。

【0303】 熟習此項技術者應瞭解，存在於本發明化合物中之各種官能基(諸如脂族基、醇、羧酸、酯、醯胺、醛、鹵素及腈)可藉由包括(但不限於)還原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分還原、鹵化、脫水、部分水合及水合的此項技術中熟知之技術互相轉化。「March's Advanced Organic Chemistry」,第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。此類相互轉化可能需要前述技術中之一或多者，且用於合成本發明之化合物之某些方法描述於下文範例中。

5. 使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

【0304】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明

之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明之組合物中化合物之量使得有效地以可量測方式降解及/或抑制生物樣本或患者之IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物中化合物之量使得有效地以可量測方式降解及/或抑制生物樣本或患者之IRAK蛋白激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物經調配以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，本發明之組合物經調配以用於向患者經口投與。

【0305】 如本文所用之術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

【0306】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明之組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、纖維素類物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0307】 「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在投與至接受者後即能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制或降解活性代謝物或殘餘物。

【0308】 如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意謂亦為IRAK蛋白激酶或其突變體之抑制劑之其代謝物或殘餘物。

【0309】 如本文所用，術語「其降解活性代謝物或殘餘物」意謂亦為IRAK蛋白激酶或其突變體之降解物的其代謝物或殘餘物。

【0310】 本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可接受媒劑及溶劑可採用水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，習知地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

【0311】 為此，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0312】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受劑型經口投與，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。就用於經口使用之錠劑而言，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸

如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要將水性懸浮液用於經口使用時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。視需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0313】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0314】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。用於此等區域或器官中之每一者的適合局部調配物容易製備。

【0315】 用於低位腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合之灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0316】 對於局部施用而言，所提供之醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分的適合之軟膏形式調配。用於本發明之化合物之局部投與的載劑包括但不限於礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分的適合之洗劑或乳膏形式調配。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0317】 對於眼科使用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可經調配為含或不含防腐劑(諸如氯苄烷銨)、於等張pH值經調整之無菌鹽水

中之微米尺寸化懸浮液，或較佳於等張pH值經調整之無菌鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

【0318】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑來投與。此類組合物係根據醫藥調配領域中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合之防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於生理鹽水中之溶液。

【0319】 最佳地，本發明之醫藥學上可接受之組合物經調配以用於經口投與。此類調配物可與或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

【0320】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型的組合物的本發明化合物之量將取決於所治療的宿主、特定投與模式而變化。較佳地，所提供之組合物應調配成使得可向接受此等組合物之患者投與介於0.01至100毫克/公斤體重/天之間的劑量之化合物。

【0321】 亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重程度。組合物中本發明之化合物之量亦將視組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0322】 本文所描述之化合物及組合物一般適用於降解及/或抑制一或多種酶之激酶活性。

【0323】藉由本文所描述之化合物及組合物降解及/或抑制且本文所描述之方法適用之激酶之實例包括介白素-1受體相關激酶(IRAK)家族之彼等激酶，其成員包括IRAK-1、IRAK-2及IRAK-4或其突變體。Li等人，「IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase」, *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572，Flannery等人，「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling」 Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991，以全文引用的方式併入本文中。

【0324】可活體外、活體內或於細胞株中分析在本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之降解物及/或抑制劑之化合物之活性。活體外分析包括測定活化IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之磷酸化活性及/或後續功能結果或ATP酶活性之抑制的分析。替代性活體外分析定量抑制劑結合至IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4之能力。可藉由在結合之前對抑制劑進行放射性標記，分離抑制劑/IRAK-1、抑制劑/IRAK-2或抑制劑/IRAK-4複合物及測定結合之放射性標記之量來量測抑制劑結合。或者，抑制劑結合可藉由執行競爭實驗來測定，其中將新穎抑制劑與結合至已知放射性配位體之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4一起培育。適用於分析IRAK-4抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括描述及揭示於例如Kim等人，「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity」, *J. Exp. Med.* 2007 204(5), 1025-1036；Lebakken等人，「A Fluorescence Lifetime Based Binding Assay to Characterize Kinase Inhibitors」, *J. Biomol. Screen.* 2007, 12(6), 828-841；Maschera等人，「Overexpression of an enzymatically inactive

interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB」, *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Song等人,「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells」, *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466中之彼等分析，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。用於分析在本發明中用作IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之降解物及/或抑制劑之化合物之詳細條件闡述於下文實例中。

【0325】 IRAK家族表徵最佳之成員為絲胺酸/蘇胺酸激酶IRAK-4。IRAK-4與對來自Toll樣受體(TLR)及Toll/IL-1受體(TIR)之先天免疫反應進行信號傳導有關。

【0326】 先天免疫性經由識別TLR之病原體相關分子模式偵測病原體，隨後與適應性免疫反應連接。TLR識別微生物及內源性分子二者之保守結構。識別細菌及真菌組分之TLR位於細胞表面上，而識別病毒或微生物核酸之TLR定位於細胞內膜，諸如內體及吞噬體。細胞表面TLR可藉由小分子及抗體靶向，而細胞內TLR需要藉由寡核苷酸靶向。

【0327】 TLR藉由上調多個目標細胞中之炎性基因之表現介導先天免疫反應。參見例如Sen等人,「Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3」, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2005, 16, 1-14，其以全文引用的方式併入本文中。儘管TLR介導之炎性反應對於針對感染之先天免疫性及宿主防禦至關重要，但不受控炎症對宿主有害，導致敗血症及慢性炎性疾病，諸如慢性關節炎、動脈粥樣硬化、多發性硬化症、癌症、自體免疫病症(諸如類風濕性關節炎)、狼瘡、哮喘、牛皮癬及

炎性腸病。

【0328】在結合配位體後，大部分TLR經由TIR域募集接附子分子MyD88，從而調節MyD88依賴路徑。MyD88隨後募集與核因子-κB (NF-κB)、有絲分裂原活化蛋白(MAP)激酶及干擾素調節因子級聯接合且導致誘導促炎性細胞介素之IRAK-4。NF-κB之活化引起炎性細胞介素及趨化因子(諸如TNF-α、IL-1α、IL-6及IL-8)之誘導。IRAK-4之激酶活性已顯示在TLR介導之免疫及炎性反應中起關鍵作用。IRAK4為由介白素-1受體(IL-1R)、介白素-18受體(IL-18R)、IL-33受體(IL-33R)及Toll樣受體(TLR)安排之先天免疫反應之關鍵介體。已顯示IRAK-1及/或IRAK-4活性之不活化導致回應於IL-1及TLR配位體之刺激之細胞介素及趨化因子的產生減少。參見例如Picard等人，「Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency,」 *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89(6), 043-25；Li, 「IRAK4 in TLR/IL-1R signaling: Possible clinical applications,」 *Eur. J. Immunology* 2008, 38:614-618；Cohen等人，「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs,」 *Curr. Opin. Cell Bio*. 2009, 21:317-324；Flannery等人，「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling,」 *Biochem. Pharm*. 2010, 80(12), 1981-1991；Gottipati等人，「IRAK1: A critical signaling mediator of innate immunity,」 *Cellular Signaling* 2008, 20, 269-276；Kim等人，「A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity,」 *J. Exp. Med*. 2007 204(5), 1025-1036；Koziczak-Holbro等人，「IRAK-4 Kinase Activity Is Required for Interleukin-1

(IL-1) Receptor- and Toll-like Receptor 7-mediated Signaling and Gene Expression,」 *J. Biol. Chem.* 2007, 282(18), 13552-13560；Kubo-Murai等人，「IRAK-4-dependent Degradation of IRAK-1 is a Negative Feedback Signal for TLR-mediated NF-κB Activation,」 *J. Biochem.* 2008, 143, 295-302；Maschera等人，「Overexpression of an enzymatically inactive interleukin-1-receptor-associated kinase activates nuclear factor-κB,」 *Biochem. J.* 1999, 339, 227-231；Lin等人，「Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR /IL-1R signaling,」 *Nature* 2010, 465(17), 885-891；Suzuki等人，「IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity,」 *TRENDS in Immunol.* 2002, 23(10), 503-506；Suzuki等人，「Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signaling in mice lacking IRAK-4,」 *Nature* 2002, 416, 750-754；Swantek等人，「IL-1 Receptor-Associated Kinase Modulates Host Responsiveness to Endotoxin,」 *J. Immunol.* 2000, 164, 4301-4306；Hennessy, E.,等人，「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」 *Nature Reviews*, 第9卷，第293-307頁(2010)；Dinarello, C.「Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases,」 *Seminars in Nephrology*, 第27卷，第1期，第98-114頁(2007)，各文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。實際上，表現催化非活性突變體IRAK-4蛋白之阻斷基因表現小鼠完全對敗血性休克具抗性且顯示經削弱之IL-1活性。此外，此等小鼠在關節炎模型中對關節炎及骨炎/破壞具抗性，表明IRAK-4可以治療慢性炎症為目標。另外，儘管IRAK-4似乎對於兒童針對一些化膿性細菌之免疫性至關重要，但如

藉由缺乏IRAK-4活性的大於14歲之患者不展現侵襲性感染之一個研究所展示，已顯示其在成人對大部分感染之保護性免疫中起多餘作用。Cohen等人，「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs,」 *Curr. Opin. Cell Bio.* 2009, 21:317-324；Ku等人，「Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity,」 *J. Exp. Med.* 2007, 204(10), 2407-2422；Picard等人，「Inherited human IRAK-4 deficiency: an update,」 *Immunol. Res.* 2007, 38, 347-352；Song等人，「The kinase activities of interleukin-e receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells,」 *Mol. Immunol.* 2009, 46, 1458-1466；Rokosz, L.等人，「Kinase inhibitors as drugs for chronic inflammatory and immunological diseases: progress and challenges,」 *Expert Opinions on Therapeutic Targets*, 12(7), pp: 883-903 (2008)；Gearing, A.「Targeting toll-like receptors for drug development: a summary of commercial approaches,」 *Immunology and Cell Biology*, 85, pp: 490-494 (2007)；Dinarello, C.「IL-1: Discoveries, controversies and future directions,」 *European Journal of Immunology*, 40, 第595-653頁(2010)，各文獻之全部內容以引用的方式併入本文中。因為TLR活化觸發IRAK-4激酶活性，所以IRAK-4抑制提供用於治療無數疾病之發炎之潛在病因的有吸引力之標靶。

【0329】 代表性IRAK-4抑制劑包括描述及揭示於例如Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3211-3214；Buckley等人, *Bioorg.*

Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3291-3295；Buckley等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3656-3660；Powers等人,「Discovery and initial SAR of inhibitors of interleukin-1 receptor-associated kinase-4」, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2842-2845；Wng等人,「IRAK-4 Inhibitors for Inflammation」, *Curr. Topics in Med. Chem.* 2009, 9, 724-737中之彼等抑制劑，該等文獻中之每一者之全部內容以引用的方式併入本文中。

【0330】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文所描述之疾病或病症或其一種或多種症狀，延遲其發作或抑制其進展。在一些實施例中，可在一或多種症狀已出現之後投與治療。在其他實施例中，治療可在症狀不存在時投與。舉例而言，可在症狀發作之前向敏感個體投與治療(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他敏感性因素)。亦可在症狀消退之後繼續治療，例如以預防或延緩其復發。

【0331】 所提供之化合物為IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者的降解物及/或抑制劑，且因此可用於治療與IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者之活性相關的一或多種病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種治療IRAK-1介導、IRAK-2介導及/或IRAK-4介導之病症之方法，其包含向有需要患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0332】 如本文所使用，術語「IRAK-1介導之」、「IRAK-2介導之」及/或「IRAK-4介導之」病症、疾病及/或病狀意謂已知IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用之任何疾病或其他有害病狀。因此，本發明之另一實施例係關於治療已知IRAK-1、

IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體中之一或多者在其中起作用之一或多種疾病或減輕其嚴重程度。

【0333】在一些實施例中，本發明提供一種用於治療一或多種病症、疾病及/或病狀之方法，其中該病症、疾病或病狀為癌症、神經退化性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝病症、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、傳染病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病狀、心血管病症或CNS病症。

【0334】可根據本發明之方法治療之疾病及病狀包括(但不限於)患者之癌症(參見例如Ngo, V.等人，「Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma」, Nature, 第000卷, 第1頁至第7頁(2010)；Lust, J.等人,「Induction of a Chronic Disease State in patients With Smoldering of Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1β-Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component」, Mayo Clinic Proceedings, 84(2), 第114頁至第122頁(2009))、糖尿病、心血管疾病、病毒性疾病、自體免疫疾病(諸如狼瘡)(參見例如Dinarello, C.「 Interleukin-18 and the Pathogenesis of Inflammatory Diseases」, Seminars in Nephrology, 第27卷, 第1期, 第98頁至第114頁(2007)；Cohen等人,「Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs」, Curr. Opin. Cell Bio. 2009, 21:317-324)及類風濕性關節炎(參見例如Geyer, M.等人,「Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases」, Current Opinion in

Rheumatology, 22, 第246頁至第251頁 (2010))、自體發炎性症候群(參見例如Hoffman, H.等人,「Efficacy and Safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes」, Arthritis & Rheumatism, 第58卷,第8期, 第2443頁至第2452頁(2008))、動脈粥樣硬化、牛皮癬、過敏性病症、發炎性腸病(參見例如Cario, E.「Therapeutic Impact of Toll-like Receptors on Inflammatory Bowel Diseases: A Multiple-edged Sword」, Inflamm. Bowel Dis., 14, 第411頁至第421頁(2008))、發炎(參見例如Dinarello, C.「Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process,」 The American Journal of Clinical Nutrition, 83, 第447S頁至第455S(2006))、急性及慢性痛風及痛風性關節炎(參見例如Terkeltaub, R.「Update on gout: new therapeutic strategies and options」, Nature, 第6卷, 第30頁至第38頁(2010)；Weaver, A.「Epidemiology of gout」, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 第75卷,增刊5, 第S9頁至第S12頁(2008)；Dalbeth, N.等人,「Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives」, Annals of Rheumatic Diseases, 69, 第1738頁至第1743頁(2010)；Martinon, F.等人,「Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome」, Nature, 第440卷, 第237頁至第241頁(2006)；So, A.等人,「A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout」, Arthritis Research & Therapy, 第9卷,第2期, 第1頁至第6頁(2007)；Terkeltaub, R.等人,「The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study」,

Annals of Rheumatic Diseases, 68, 第1613頁至第1617頁(2009)；Torres, R. 等人，「Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis」, Annals of Rheumatic Diseases, 68, 第1602頁至第1608頁(2009))、神經病症、代謝症候群(參見例如Troseid, M.「The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome」, Cardiovascular Diabetology, 9:11,第1頁至第8頁(2010))、免疫缺陷病症(諸如AIDS及HIV)(參見例如Iannello, A.等人，「Role of Interleukin-18 in the Development and Pathogenesis of AIDS」, AIDS Reviews, 11, 第115頁至第125頁(2009))、破壞性骨病(參見例如Hennessy, E.,等人，「Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics?」 Nature Reviews, 第9卷, 第293頁至第307頁(2010))、骨關節炎、增生性病症、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)(參見例如Treon,等人，「Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia」第53屆ASH年會(ASH Annual Meeting)；Xu,等人，「A somatic variant in MYD88 (L256P) revealed by whole genome sequencing differentiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone lymphomas」第53屆ASH年會；Yang等人，「Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive IRAK1, NK-kB and JAK/STAT signaling and induces apoptosis of cells expressing the MYD88 L265P mutation in Waldenström's Macroglobulinemia」第53屆ASH年會；Iriyama等人，「Clinical significance of genetic mutations of

CD79B, CARD11, MYD88, and EZH2 genes in diffuse large B-cell lymphoma patients」第53屆ASH年會；傳染性疾病、與細胞死亡相關之病況、涉及T細胞活化之病理性免疫病況及CNS病症。在一個實施例中，用本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑治療人類患者，其中該化合物以可量測地降解及/或抑制僅IRAK-1、僅IRAK-2、僅IRAK-4及/或IRAK1及IRAK4激酶活性之量存在。

【0335】 本發明之化合物適用於治療選自以下之增生性疾病：良性或惡性腫瘤、實體腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌、宮頸癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、皮膚癌、骨癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤、胃腸癌(尤其結腸癌或大腸直腸腺瘤)、頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏)、乳癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、IL-1驅動病症、MyD88驅動病症、惰性多發性骨髓瘤之潛伏或血液惡性病(包括白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、ABC DLBCL、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性淋巴球性淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)/白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(WM)、脾緣帶淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma)、多發性骨髓瘤、漿細胞瘤、血管內大B細胞淋巴瘤)。

【0336】 在一些實施例中，可以根據本發明之方法治療之增生性疾

病為MyD88驅動病症。在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之MyD88驅動病症係選自ABC DLBCL、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病。

【0337】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之增生性疾病為IL-1驅動病症。在一些實施例中，IL-1驅動病症為惰性多發性骨髓瘤之鬱積。

【0338】 根據本發明之化合物適用於治療發炎性或阻塞性呼吸道疾病，使得例如組織損傷、呼吸道發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展減少。本發明適用之發炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何類型或成因之哮喘，包括內源性(非過敏性)哮喘及外源性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘。哮喘之治療亦應理解為涵蓋治療例如小於4歲或5歲之展現喘鳴症狀且經診斷或可診斷為「喘鳴嬰兒」之個體，此為主要醫療問題之確定患者類別且現常鑑別為初期或早期哮喘患者。

【0339】 根據本發明之化合物適用於治療異種免疫疾病。此類異種免疫疾病之實例包括但不限於移植物抗宿主疾病、移植、輸注、過敏性休克、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型超敏反應、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎。

【0340】 哮喘治療之預防功效將由症狀發作、例如急性哮喘或支氣管收縮發作之頻率或嚴重程度下降、肺功能改善或呼吸道高反應性改善證明。其可進一步藉由對於其他症狀療法，諸如用於或意欲在症狀發作時限制或中止該症狀發作的療法，例如抗炎劑或支氣管擴張劑之需求減少來證

明。對哮喘之預防益處可能尤其在易於「早間發作」之個體中明顯。「早間發作」為公認之哮喘症候群，係相當大百分比之哮喘患者中常見的，且特徵在於例如在上午約4點至6點之間哮喘發作，亦即哮喘在通常離任何預先投與之對症哮喘療法相當遠之時間點發作。

【0341】 本發明之化合物可用於本發明適用之其他發炎性或阻塞性呼吸道疾病及病況，且該等疾病及病況包括急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺、氣管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療，特定言之其他吸入藥物治療所致之呼吸道高反應性的惡化。本發明亦適用於治療任何類型或成因之支氣管炎，包括但不限於急性、花生仁吸入性、卡他性(catarrhal)、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎。本發明適用之其他發炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何類型或成因之塵肺症(一種發炎性、通常職業性肺部疾病，經常伴有呼吸道阻塞，無論慢性抑或急性，且由重複吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沈著病、炭末沈著病、石棉沈著病、石末沈著病、睫毛脫落、鐵末沈著病、矽肺病、菸草中毒及棉屑沈著病。

【0342】 關於其抗炎活性，尤其關於對嗜酸性球活化之抑制，本發明之化合物亦適用於治療嗜酸性球相關病症，例如嗜酸性球增多症，尤其呼吸道之嗜酸性球相關病症(例如涉及肺部組織之病理性嗜酸性球滲入)，包括嗜酸性球過多，因為其影響呼吸道及/或肺；以及例如伴隨或隨呂氏症候群(Loffler's syndrome)發生之呼吸道之嗜酸性球相關病症、嗜酸性球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜酸性球增多症)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss

syndrome))、嗜酸性球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響呼吸道的嗜酸性球相關病症。

【0343】本發明之化合物亦適用於治療皮膚之發炎性或過敏性病況，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、尋常性天疱瘡、落葉型天疱瘡、伴腫瘤性天疱瘡、後天性水皰性表皮鬆解症、尋常痤瘡及其他發炎性或過敏性皮膚病況。

【0344】本發明之化合物亦可用於治療其他疾病或病況，諸如具有發炎成分之疾病或病況，例如治療眼部疾病及病況，諸如眼部過敏、結膜炎、乾性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及自體免疫反應牽涉或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多軟骨炎；硬皮病；韋格納肉牙腫病(Wegener granulomatosis)；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))；腸激躁症候群；乳糜瀉；牙周炎；玻璃膜病；腎病；腎小球疾病；酒精肝病；多發性硬化症；內分泌眼病變；格雷氏病(Grave's disease)；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化；葡萄膜炎(前部及後部)；薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；乾性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；肺間質纖維化；牛皮癬性關節炎；全身型幼年特發性關節炎；隱熱蛋白相關週期性症

候群；腎炎；血管炎；憩室炎；間質性膀胱炎；腎小球腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；慢性肉芽腫病；子宮內膜異位；鉤端螺旋體病腎病；青光眼；視網膜疾病；衰老；頭痛；疼痛；複雜區域疼痛症候群；心肥大；肌肉萎縮；分解代謝病症；肥胖；胎兒生長遲緩；高膽固醇血症；心臟病；慢性心衰竭；間皮瘤；無汗性外胚層發育不良；白塞氏病(Behcet's disease)；色素失禁症；佩吉特氏病(Paget's disease)；胰臟炎；遺傳性週期性發熱症候群；哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管及運動誘發)；急性肺損傷；急性呼吸窘迫症候群；嗜酸性球增多症；過敏反應；過敏性休克；鼻竇炎；眼部過敏；二氧化矽誘發之疾病；COPD（減輕損傷、呼吸道發炎、支氣管高反應性、重塑或疾病進展)；肺病；囊性纖維化；酸誘發性肺損傷；肺高血壓；多發性神經病；白內障；與全身性硬化癥結合之肌肉發炎；包涵體肌炎；重症肌無力；甲狀腺炎；阿狄森氏病(Addison's disease)；扁平苔癬；1型糖尿病或2型糖尿病；闌尾炎；異位性皮膚炎；哮喘；過敏；瞼炎；細支氣管炎；支氣管炎；滑囊炎；子宮頸炎；膽管炎；膽囊炎；慢性移植排斥反應；結腸炎；結膜炎；克羅恩氏病；膀胱炎；淚腺炎；皮膚炎；皮肌炎；腦炎；心內膜炎；子宮內膜炎；腸炎；小腸結腸炎；上髁炎；附睪炎；筋膜炎；纖維組織炎；胃炎；腸胃炎；亨舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)；肝炎；化膿性汗腺炎；免疫球蛋白A腎病變；間質性肺病；喉炎；乳房炎；腦膜炎；脊髓炎心肌炎；肌炎；腎炎；卵巢炎；睾丸炎；骨炎；耳炎；胰臟炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；靜脈炎；局部肺炎；肺炎；多發性肌炎；直腸炎；前列腺炎；腎盂腎炎；鼻炎；輸卵管炎；鼻竇炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱

炎；扁桃腺炎；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；陰道炎；血管炎；或外陰炎。

【0345】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病為皮膚疾病。在一些實施例中，皮膚之發炎性疾病係選自接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉型天疱瘡、伴腫瘤性天疱瘡、後天性水皰性表皮鬆解症及皮膚之其他發炎性或過敏性病況。

【0346】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身性幼年型特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期症候群(CAPS)及骨關節炎。

【0347】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病為TH17介導之疾病。在一些實施例中，TH17介導之疾病係選自全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

【0348】 在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之發炎性疾病係選自：薛格連氏症候群；過敏性病症；骨關節炎；諸如眼過敏、結膜炎、乾性角膜結膜炎及春季結膜炎之眼部病況；及影響鼻部之疾病，諸如過敏性鼻炎。

【0349】 可根據本發明之方法治療之心血管病包括但不限於再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風、充血性心臟衰竭、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈閉塞症、肺栓塞及深度靜脈血塞。

【0350】在一些實施例中，可根據本發明之方法治療之神經退化性疾病包括但不限於阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、大腦缺血及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性、低氧症、癲癇症、糖尿病治療、代謝症候群、肥胖、器官移植及移植物抗宿主疾病引起之神經退化性疾病。

【0351】IRAK4功能之缺失導致阿茲海默氏病之活體內鼠模型中之Aβ含量減小且與老化小鼠中減少之小膠質細胞增生及膠質化相關。自成年小鼠腦部分離之微神經膠質細胞之分析顯示與微神經膠質細胞表型之變化相關之基因表現的改變模式，微神經膠質細胞表型之變化與控管微神經膠質細胞表型之IRF轉錄因子之表現相關。另外，IRAK4功能之缺失亦促進澱粉狀蛋白清除機制，包括胰島素降解酶之較高表現。最後，阻斷IRAK功能使嗅覺特性恢復(Cameron等人「Loss of Interleukin Receptor-Associated Kinase 4 Signaling Suppresses Amyloid Pathology and Alters Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease」Journal of Neuroscience (2012) 32(43), 15112-15123。

【0352】在一些實施例中，本發明提供一種治療、預防阿茲海默氏病或減輕其嚴重程度的方法，其包含向有需要患者投與所提供化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組合物。

【0353】在一些實施例中，本發明提供一種治療發生通常與移植有關之疾病或病況的方法。在一些實施例中，發生通常與移植有關之疾病或病況係選自器官移植、器官移植排斥及移植物抗宿主疾病。

【0354】在一些實施例中，本發明提供一種治療代謝疾病的方法。

在一些實施例中，代謝疾病係選自1型糖尿病、2型糖尿病、代謝症候群及肥胖症。

【0355】 在一些實施例中，本發明提供一種治療病毒性疾病的方法。在一些實施例中，病毒感染為HIV感染。

【0356】 此外，本發明提供根據本文之定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物的用途，其用於製備治療增生性疾病、發炎性疾病、阻塞性呼吸道疾病、心血管疾病、代謝疾病、神經疾病、神經退化性疾病、病毒性疾病或發生通常與移植有關之病症的藥物。

組合療法

【0357】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療彼病況之其他治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所用，通常投與以治療特定疾病或病況之其他治療劑稱作「適於所治療之疾病或病況」。

【0358】 在某些實施例中，所提供之組合或其組合物係與另一治療劑組合投與。

【0359】 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病況之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及同時或依序共同投與有效量之一或多種其他治療劑，諸如本文所描述之彼等治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與一種其他治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與兩種其他治療劑。在一些實施例中，所揭示之化合物與一或多種其他治療劑之組合協同作用。

【0360】 亦可與本發明之組合進行組合的藥劑之實例包括但不限

於：用於阿茲海默氏病之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及阿曼他丁(amantadine)；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇(albuterol)及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；抗炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫調節及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑及斯他汀(statin)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺(cholestyramine)、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮康唑(ketoconazole)及利托那韋)，用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

【0361】 在某些實施例中，本發明之組合療法或其醫藥學上可接受

之組合物係與單株抗體或siRNA治療劑組合投與。

【0362】 彼等其他藥劑可與所提供之組合療法分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案的一部分投與，那麼兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在五小時以內)提供。

【0363】 如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以分開的單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。

【0364】 存在於本發明之組合物中之其他治療劑的量將不超過通常會以包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物投與的量。目前所揭示之組合物中其他治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%的範圍內。

【0365】 一或多種其他治療劑可與本發明之化合物或組合物分開投與，作為多次給藥方案之一部分。或者，一或多種其他治療劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起在單一組合物中混合。若作為多次給藥方案投與，則一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物可同時、依次或彼此間隔一定時間段(例如彼此間隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23或24小時內)投與。在一些實施例中，一或多種其他治療劑及本發明之化合物或組合物係間隔超過24小時內以多次給藥方案投與。

【0366】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含所提供

化合物及一或多種其他治療劑。治療劑可與所提供之化合物一起投與，或可在投與所提供之化合物之前或之後投與。適合之治療劑更詳細地描述於下文中。 在某些實施例中，所提供之化合物可在治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。在其他實施例中，所提供之化合物可在治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與。

【0367】 在另一實施例中，本發明提供一種藉由向有需要之患者投與所提供化合物及一或多種其他治療劑來治療發炎性疾病、病症或病況的方法。此類其他治療劑可為小分子或重組生物藥劑且包括：例如乙醯胺酚；非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)；秋水仙鹼(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍、氫化可的松(hydrocortisone)及其類似物；丙磺舒(probenecid)；別嘌呤醇(allopurinol)；非布司他(febuxostat)(Uloric®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin)(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；

苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(leflunomide)(Arava®)；及「抗TNF」劑，諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及利納西普(rilonacept)(Arcalyst®)；卡那吉努單抗(canakinumab)(Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；諸如利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)之抗體；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)；「抗IL-6」劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)(Actemra®)；雙氯芬酸(diclofenac)；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate)(Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(alosetron)(Lotronex®)；魯比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如鎂乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)(Serevent®)及福莫特羅(formoterol)(Foradil®)；抗

膽鹼劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)(Atrovent®)及噻托銨(tiotropium)(Spiriva®)；吸入性皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide)(Aerobid®)；Afviar®；Symbicort®；Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(didanosine)(Videx®)、恩曲他濱(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®)；非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如迪拉韋啶(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz)(Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine)(Viramune®)及依曲韋林(etravirine)(Intelence®)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(tenofovir)(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir)(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、達盧那韋(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韋(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc)(Selzentry®)；整合

酶抑制劑，諸如勞特雷韋(raltegravir)(Isentress®)；阿黴素(Hydrodaunorubicin®)；長春新鹼(Oncovin®)；硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)；及地塞米松(dexamethasone)(Decadron®)與來那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)之組合，或其任何組合。

【0368】在另一實施例中，本發明提供一種治療痛風的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；秋水仙鹼(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松及其類似物；丙磺舒；別嘌呤醇；及非布司他(Uloric®)。

【0369】在另一實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可體松及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢靈(Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」劑，諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素(Kineret®)及利納西普

(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

【0370】在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：乙醯胺酚；非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

【0371】在一些實施例中，本發明提供一種治療狼瘡的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：乙醯胺酚；非類固醇抗炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍、氫化可的松及其類似物；抗瘧疾藥，諸如羥氯喹(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

【0372】在一些實施例中，本發明提供一種治療發炎性腸病的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：美沙拉嗪(mesalamine)(Asacol®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate)(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺；阿洛司瓊(Lotronex®)；魯比前列酮(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如鎂乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；及抗膽鹼劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(Bentyl®)；抗TNF療法；類固醇；及抗生素，諸如甲硝噠唑(Flagyl)或

環丙沙星(ciprofloxacin)。

【0373】在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；吸入性皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

【0374】在一些實施例中，本發明提供一種治療COPD的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼劑，諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；吸入性皮質類固醇，諸如潑尼松、潑尼松龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲

安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

【0375】在一些實施例中，本發明提供一種治療HIV的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(Retrovir®)、阿巴卡韋(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(Trizivir®)、地達諾新(Videx®)、恩曲他濱(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)及紮西他濱(Hivid®)；非核苷反轉錄酶抑制劑，諸如迪拉韋啶(Rescriptor®)、依法韋侖(Sustiva®)、奈韋拉平(Viramune®)及依曲韋林(Intelence®)；核苷酸反轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(Agenerase®)、阿紮那韋(Reyataz®)、達盧那韋(Prezista®)、夫沙那韋(Lexiva®)、茚地那韋(Crixivan®)、洛匹那韋及利托那韋(Kaletra®)、奈非那韋(Viracept®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(Fuzeon®)及馬拉維若(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如勞特雷韋(Isentress®)；及其組合。

【0376】在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制

劑、SYK抑制劑及其組合。

【0377】 在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0378】 在另一實施例中，本發明提供一種治療血液科惡性病的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及刺蝟(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，血液科惡性病為DLBCL (Ramirez等人「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012)，7月17日在線公開，且全部內容以引用之方式併入本文中)。

【0379】 在另一實施例中，本發明提供一種治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、阿黴素(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、潑尼松、刺蝟信號傳導抑制劑及其組合。

【0380】 在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑與來那度胺(Revlimid®)之組合。

【0381】在另一實施例中，本發明提供一種治療華氏巨球蛋白血症的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：苯丁酸氮芥(Leukeran®)、環磷醯胺(Cytoxan®、Neosar®)、氟達拉賓(fludarabine)(Fludara®)、克拉屈濱(cladribine)(Leustatin®)、利妥昔單抗(Rituxan®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0382】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為刺蝟路徑拮抗劑。可用於本發明中之經批准刺蝟路徑抑制劑包括索尼得吉(sonidegib)(Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；及維莫德吉(vismodegib)(Erivedge®，Genentech)，皆用於治療基底細胞癌。

【0383】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。在一些實施例中，PARP抑制劑係選自奧拉帕尼(olaparib)(Lynparza®，AstraZeneca)；盧卡帕尼(rucaparib)(Rubraca®，Clovis Oncology)；尼拉帕尼(niraparib)(Zejula®，Tesaro)；拉唑帕尼(talazoparib)(MDV3800/BMN 673/LT00673，Medivation/Pfizer/Biomarin)；維利帕尼(veliparib)(ABT-888，AbbVie)；及BGB-290 (BeiGene, Inc.)。

【0384】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑。在一些實施例中，HDAC抑制劑係選自伏立諾他(vorinostat)(Zolinza®，Merck)；羅米地辛(romidepsin)(Istodax®，Celgene)；帕比司他(panobinostat)(Farydak®，Novartis)；貝林司他(belinostat)(Beleodaq®，Spectrum Pharmaceuticals)；恩替司他

(entinostat)(SNDX-275，Syndax Pharmaceuticals)(NCT00866333)；以及西達本胺(chidamide)(Epidaza®，HBI-8000，Chipscreen Biosciences, China)。

【0385】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為CDK抑制劑，諸如CDK4/CDK6抑制劑。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑係選自帕博西尼(palbociclib)(Ibrance®，Pfizer)；瑞博西尼(ribociclib)(Kisqali®，Novartis)；玻瑪西尼(abemaciclib)(Ly2835219，Eli Lilly)；以及曲拉西尼(trilaciclib)(G1T28，G1 Therapeutics)。

【0386】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為葉酸抑制劑。適用於本發明中之經批准葉酸抑制劑包括培美曲塞(pemetrexed)(Alimta®，Eli Lilly)。

【0387】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為CC趨化介素受體4 (CCR4)抑制劑。可適用於本發明中之正在研究之CCR4抑制劑包括莫格利珠單抗(mogamulizumab)(Poteligeo®，Kyowa Hakko Kirin，Japan)。

【0388】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之IDH抑制劑包括AG120 (Celgene；NCT02677922)；AG221 (Celgene，NCT02677922；NCT02577406)；BAY1436032 (Bayer，NCT02746081)；IDH305 (Novartis，NCT02987010)。

【0389】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為精胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之精胺酸酶抑制劑包括AEB1102 (聚乙二醇化重組精胺酸酶，Aeglea Biotherapeutics)，其正在針對急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(NCT02732184)及實體腫瘤(NCT02561234)之1

期臨床試驗中進行研究；及CB-1158 (Calithera Biosciences)。

【0390】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為麩醯胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之麩醯胺酸酶抑制劑包括CB-839 (Calithera Biosciences)。

【0391】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為結合於腫瘤抗原，亦即在腫瘤細胞之細胞表面上表現之蛋白質的抗體。可用於本發明中的結合於腫瘤抗原的經批准抗體包括利妥昔單抗 (Rituxan®，Genentech/BiogenIdec)；奧伐木單抗(ofatumumab) (抗CD20，Arzerra®，GlaxoSmithKline)；奧比珠單抗(obinutuzumab) (抗CD20，Gazyva®，Genentech)；替伊莫單抗(ibritumomab) (抗CD20及釔-90，Zevalin®，Spectrum Pharmaceuticals)；達雷木單抗(daratumumab) (抗CD38，Darzalex®，Janssen Biotech)；達妥昔單抗(dinutuximab) (抗糖脂GD2，Unituxin®，United Therapeutics)；曲妥珠單抗(trastuzumab) (抗HER2，Herceptin®，Genentech)；曲妥珠單抗-美坦新結合物(ado-trastuzumab emtansine) (抗HER2，與美坦新稠合，Kadcyla®，Genentech)；及帕妥珠單抗(pertuzumab) (抗HER2，Perjeta®，Genentech)；以及本妥昔單抗-維多汀結合物(brentuximab vedotin) (抗CD30藥物結合物，Adcetris®，Seattle Genetics)。

【0392】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為拓樸異構酶抑制劑。適用於本發明之經批准拓樸異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (Onivyde®，Merrimack Pharmaceuticals)；拓朴替康(topotecan) (Hycamtin®，GlaxoSmithKline)。可用於本發明中之正在研究之拓樸異構酶抑制劑包括匹杉瓊(pixantrone) (Pixuvri®，CTI Biopharma)。

【0393】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗凋亡蛋白，諸如BCL-2之抑制劑。可用於本發明中之經批准抗細胞凋亡劑包括維奈托克(venetoclax) (Venclexta®，AbbVie/Genentech)及布林莫單抗(blinatumomab) (Blincyto®，Amgen)。經過臨床測試且可用於本發明中之靶向細胞凋亡蛋白之其他治療劑包括納維托克(navitoclax) (ABT-263，Abbott)，一種BCL-2抑制劑(NCT02079740)。

【0394】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為雄激素受體抑制劑。適用於本發明之經批准雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide) (Xtandi®，Astellas/Medivation)；經批准之雄激素合成抑制劑包括阿比特龍(abiraterone) (Zytiga®，Centocor/Ortho)；經批准之促性腺激素釋放激素(GnRH)受體之拮抗劑(degaralix，Firmagon®，Ferring Pharmaceuticals)。

【0395】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，其干擾雌激素之合成或活性。適用於本發明之經批准SERM包括雷諾昔芬(raloxifene) (Evista®，Eli Lilly)。

【0396】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為骨骼再吸收抑制劑。抑制骨骼再吸收之經批准治療劑為德諾單抗(Denosumab) (Xgeva®，Amgen)，一種結合於RANKL、防止與其受體RANK之結合、發現於蝕骨細胞、其前驅體及蝕骨細胞樣巨細胞之表面上的抗體，其調節有骨性轉移之實體腫瘤中之骨骼病理學。抑制骨骼再吸收之其他批准治療劑包括雙膦酸鹽，諸如唑來膦酸(Zometa®，Novartis)。

【0397】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為兩種原代p53抑制蛋白MDMX及MDM2之間的相互作用的抑制劑。可用於本發明中之正

在研究的p53抑制蛋白之抑制劑包括ALRN-6924 (Aileron)，一種等位結合於MDMX及MDM2且干擾MDMX及MDM2與p53之相互作用的切段肽。ALRN-6924當前正在針對AML、晚期骨髓發育不良症候群(MDS)及周邊T細胞淋巴瘤(PTCL) (NCT02909972；NCT02264613)之治療的臨床試驗中進行評估。

【0398】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為轉型生長因子β(TGF-β或TGFβ)之抑制劑。可用於本發明中之正在研究之TGF-β蛋白抑制劑包括NIS793 (Novartis)，一種在臨床中針對包括乳癌、肺癌、肝細胞癌、大腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌及腎癌之各種癌症(NCT 02947165)之治療進行測試的抗TGF-β抗體。在一些實施例中，TGF-β蛋白抑制劑為福萊索單抗(fresolimumab) (GC1008；Sanofi-Genzyme)，其正針對黑色素瘤(NCT00923169)、腎細胞癌(NCT00356460)及非小細胞肺癌(NCT02581787)進行研究。另外，在一些實施例中，其他治療劑為諸如描述於Connolly等人(2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978中之TGF-β捕獲劑。目前針對實體腫瘤之治療進行的臨床試驗中的一種治療性化合物為M7824 (Merck KgaA-原稱MSB0011459X)，其為一種雙特異性抗PD-L1/TGFβ捕獲化合物(NCT02699515)；以及(NCT02517398)。M7824包含針對與人類TGF-β受體II之細胞外域融合之PD-L1的完全人類IgG1抗體，其用作TGFβ「捕獲劑」。

【0399】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑係選自格雷巴單抗維多汀結合物-單甲基奧瑞他汀E (glembatumumab vedotin-monomethyl auristatin E，MMAE)(Celldex)，一種連接至細胞毒性MMAE之抗糖蛋白NMB(gpNMB)抗體(CR011)。gpNMB為由與癌症細胞之轉移能力相關的

多個腫瘤類型過度表現之蛋白質。

【0400】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為抗增生化合物。此類抗增生化合物包括但不限於：芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白去乙醯酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林促效劑(gonadorelin agonist)；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；紡錘體驅動蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZd$_6$244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。

【0401】在一些實施例中，本發明提供一種治療阿茲海默氏病的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及選自以下之一或多種其他治療劑：多奈哌齊(donepezil)(Aricept®)、雷斯替明

(rivastigmine)(Excelon®)、加蘭他敏(galantamine)(Razadyne®)、他可林(tacrine)(Cognex®)及美金剛(memantine)(Namenda®)。

【0402】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為紫杉烷(taxane)化合物，其引起微管之破壞，此為細胞分裂所必需的。在一些實施例中，紫杉烷化合物係選自太平洋紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®，Bristol-Myers Squibb)、多西他賽(docetaxel)(Taxotere®，Sanofi-Aventis；Docefrez®，Sun Pharmaceutical)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇(Abraxane®；Abraxis/Celgene)、卡巴他賽(cabazitaxel)(Jevtana®，Sanofi-Aventis)及SID530 (SK Chemicals, Co.)(NCT00931008)。

【0403】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為核苷抑制劑，或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或以其他方式抑制快速增殖之細胞的治療劑。

【0404】在一些實施例中，核苷抑制劑係選自曲貝替定(trabectedin)(胍烷化劑，Yondelis®，Janssen Oncology)；甲氮芥(烷化劑，Valchlor®，Aktelion Pharmaceuticals)；長春新鹼(Oncovin®，Eli Lilly；Vincasar®，Teva Pharmaceuticals；Marqibo®，Talon Therapeutics)；替莫唑胺(烷化劑5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲醯胺(MTIC)之前藥Temodar®，Merck)；阿糖胞苷注射劑(ara-C，抗代謝胞苷類似物，Pfizer)；洛莫司汀(烷化劑，CeeNU®，Bristol-Myers Squibb；Gleostine®，NextSource Biotechnology)；阿紮胞苷(胞苷之嘧啶核苷類似物，Vidaza®，Celgene)；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)(三尖杉鹼酯)(蛋白質合成抑制劑，Synribo®；Teva Pharmaceuticals)；天冬醯胺酶菊歐文菌(*Erwinia chrysanthemi*)(消耗天

冬醯胺之酶，Elspar®，Lundbeck；Erwinaze®，EUSA Pharma)；甲磺酸艾瑞布林(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Halaven®，Eisai)；卡巴他賽(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Jevtana®，Sanofi-Aventis)；卡帕塞春(capacetrine)(胸苷酸合成酶抑制劑，Xeloda®，Genentech)；苯達莫司汀(bendamustine)(雙官能甲氮芥衍生物，咸信形成股間DNA交聯，Treanda®，Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(ixabepilone)(埃博黴素B之半合成類似物，微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Ixempra®，Bristol-Myers Squibb)；奈拉濱(去氧鳥苷類似物之前藥，核苷代謝抑制劑，Arranon®，Novartis)；氯伐拉濱(clorafabine)(核糖核苷酸還原酶抑制劑之前藥，去氧胞苷之競爭性抑制劑，Clolar®，Sanofi-Aventis)；以及曲氟尿苷(trifluridine)及替吡嘧啶(tipiracil)(基於胸苷之核苷類似物及胸苷磷酸化酶抑制劑，Lonsurf®，Taiho Oncology)。

【0405】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為激酶抑制劑或VEGF-R拮抗劑。適用於本發明之經批准VEGF抑制劑及激酶抑制劑包括：貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin®，Genentech/Roche)，一種抗VEGF單株抗體；雷莫蘆單抗(ramucirumab)(Cyramza®，Eli Lilly)，一種抗VEGFR-2抗體；及阿柏西普(ziv-aflibercept)，亦稱為VEGF捕獲劑(Zaltrap®；Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib)(Stivarga®，Bayer)；凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa®，AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib)(Inlyta®，Pfizer)；以及樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®，Eisai)；Raf抑制劑，諸如索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®，Bayer AG及Onyx)；達拉非尼(dabrafenib) (Tafinlar®，

Novartis)；及維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf®，Genentech/Roche)；MEK抑制劑，諸如卡比替尼(cobimetanib) (Cotellic®，Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib) (Mekinist®，Novartis)；Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®，Novartis)；尼羅替尼(nilotinib) (Tasigna®，Novartis)；達沙替尼(dasatinib) (Sprycel®，BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif®，Pfizer)；及普納替尼(ponatinib) (Inclusig®，Ariad Pharmaceuticals)；Her2及EGFR抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib) (Iressa®，AstraZeneca)；埃羅替尼(erlotinib) (Tarceeva®，Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®，Novartis)；阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®，Boehringer Ingelheim)；奧希替尼(osimertinib) (靶向活化EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)；及布加替尼(brigatinib) (Alunbrig®，Ariad Pharmaceuticals)；c-Met及VEGFR2抑制劑，諸如卡博替尼(cabozanitib) (Cometriq®，Exelexis)；以及多重激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®，Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib) (Votrient®，Novartis)；ALK抑制劑，諸如克卓替尼(crizotinib) (Xalkori®，Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia®，Novartis)；及艾樂替尼(alectinib) (Alecenza®，Genentech/Roche)；布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)，諸如依魯替尼(ibrutinib)(Imbruvica®，Pharmacyclics/Janssen)；以及Flt3受體抑制劑，諸如米哚妥林(midostaurin) (Rydapt®，Novartis)。

【0406】處於研發中且可用於本發明中的其他激酶抑制劑及VEGF-R拮抗劑包括替沃紮尼(tivozanib)(Aveo Pharmaecuticals)；凡塔藍尼

(vatalanib) (Bayer/Novartis)；魯西坦布(lucitanib) (Clovis Oncology)；多韋替尼(dovitinib) (TKI258，Novartis)；西奧羅尼(Chiauanib) (Chipscreen Biosciences)；CEP-11981 (Cephalon)；立尼法尼(linifanib) (Abbott Laboratories)；來那替尼(neratinib) (HKI-272，Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib) (Supect®，IY5511，Il-Yang Pharmaceuticals，S. Korea)；盧佐替尼(ruxolitinib) (Jakafi®，Incyte公司)；PTC299 (PTC Therapeutics)；CP-547,632 (Pfizer)；弗雷替尼(foretinib) (Exelexis，GlaxoSmithKline)；喹雜替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)及莫替沙尼(motesanib) (Amgen/Takeda)。

【0407】在另一實施例中，本發明提供一種治療器官移植排斥或移植物抗宿主疾病的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及一或多種選自以下之額外治療劑：類固醇、環孢素、FK506、雷帕黴素、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/pan-JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑及SYK抑制劑。

【0408】在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及BTK抑制劑，其中疾病係選自發炎性腸病；關節炎；全身性紅斑狼瘡(SLE)；血管炎；特發性血小板減少性紫癜(ITP)；類風濕性關節炎；牛皮癬性關節炎；骨關節炎；史迪爾氏病(Still's disease)；幼年型關節炎；糖尿病；重症肌無力；橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)；格雷氏病；自體免疫甲狀腺炎；薛格連氏症候群；多發性硬化症；全身性硬化症；萊姆神經螺旋體病(Lyme neuroborreliosis)；格-巴二氏症候群；急性瀰漫性腦脊髓炎；阿狄森氏病；眼陣攣肌陣攣症候群；

僵直性脊柱炎；抗磷脂抗體症候群；再生障礙性貧血；自體免疫性肝炎；自體免疫性胃炎；惡性貧血；乳糜瀉；古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)；特發性血小板減少性紫癜；視神經炎；硬皮病；原發性膽汁性肝硬化；萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)；高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)；顳動脈炎；暖性自體免疫溶血性貧血；韋格納氏肉芽腫病；牛皮癬；普禿；白塞氏病；慢性疲勞；自主神經障礙；膜性腎小球腎病；子宮內膜異位；間質性膀胱炎；尋常性天疱瘡；大皰性類天疱瘡；神經肌強直；硬皮病；外陰疼痛；過度增生性疾病；移植器官或組織排斥；後天免疫缺陷症候群(AIDS，亦稱為HIV)；1型糖尿病；移植物抗宿主疾病；移植；輸注；過敏性休克；過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、蟲毒、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)；I型超敏反應；過敏性結膜炎；過敏性鼻炎及異位性皮膚炎；哮喘；闌尾炎；異位性皮膚炎；哮喘；過敏；瞼緣炎；細支氣管炎；支氣管炎；滑囊炎；子宮頸炎；膽管炎；膽囊炎；慢性移植排斥反應；結腸炎；結膜炎；克羅恩氏病；膀胱炎；淚腺炎；皮膚炎；皮肌炎；腦炎；心內膜炎；子宮內膜炎；腸炎；小腸結腸炎；上髁炎；附睾炎；筋膜炎；纖維組織炎；胃炎；腸胃炎；亨舍二氏紫癜；肝炎；化膿性汗腺炎；免疫球蛋白A腎病變；間質性肺病；喉炎；乳房炎；腦膜炎；脊髓炎心肌炎；肌炎；腎炎；卵巢炎；睾丸炎；骨炎；耳炎；胰臟炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；靜脈炎；局部肺炎；肺炎；多發性肌炎；直腸炎；前列腺炎；腎盂腎炎；鼻炎；輸卵管炎；鼻竇炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱炎；扁桃腺炎；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；陰道炎；血管炎或外陰炎；B細胞增生性病症，例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤；濾泡性淋巴瘤；慢性淋巴球性淋巴瘤；慢性淋巴

球性白血病；急性淋巴球性白血病；B細胞前淋巴球性白血病；淋巴漿細胞淋巴瘤/華氏巨球蛋白血症；脾緣帶淋巴瘤；多發性骨髓瘤(亦稱為漿細胞骨髓瘤)；非霍奇金氏淋巴瘤；霍奇金氏淋巴瘤；漿細胞瘤；結外緣帶B細胞淋巴瘤；結緣帶B細胞淋巴瘤；套細胞淋巴瘤；縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤；血管內大B細胞淋巴瘤；原發性滲出性淋巴瘤；伯基特氏淋巴瘤/白血病或類淋巴瘤肉芽腫；乳癌；前列腺癌或肥大細胞癌(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身性肥大細胞增多症)；骨癌；大腸直腸癌；胰臟癌；骨及關節之疾病，包括但不限於類風濕性關節炎、血清陰性脊椎關節病變(包括僵直性脊柱炎、牛皮癬性關節炎及萊特爾氏病)；白塞氏病；薛格連氏症候群；全身性硬化症；骨質疏鬆症；骨癌；骨轉移；血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈旁路後再閉塞、主動脈冠狀動脈旁路後再狹窄、中風、暫時性局部缺血、周邊動脈閉塞症、肺栓塞、深度靜脈血塞)；發炎性骨盆疾病；尿道炎；皮膚曬傷；鼻竇炎；局部肺炎；腦炎；腦膜炎；心肌炎；腎炎；骨髓炎；肌炎；肝炎；胃炎；腸炎；皮膚炎；齒齦炎；闌尾炎；胰臟炎；膽囊炎；無γ球蛋白血症；牛皮癬；過敏；克羅恩氏病；腸激躁症候群；潰瘍性結腸炎；薛格連氏病；組織移植排斥；超急性移植器官排斥；哮喘；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病(COPD)；自體免疫性多腺疾病(亦稱為自體免疫性多腺症候群)；自體免疫性禿頭症；惡性貧血；腎小球腎炎；皮肌炎；多發性硬化症；硬皮病；血管炎；自身免疫溶血性及血小板減少性病狀；古巴士德氏症候群；動脈粥樣硬化；阿狄森氏病；帕金森氏病；阿茲海默氏病；糖尿病；敗血性休克；全身性紅斑狼瘡(SLE)；類風濕性關節炎；牛皮癬性關節炎；幼年型

關節炎；骨關節炎；慢性特發性血小板減少性紫癜；華氏巨球蛋白血症；重症肌無力；橋本氏甲狀腺炎；異位性皮膚炎；退化性關節病；白斑病；自體免疫性垂體機能減退；格-巴二氏症候群；白塞氏病；硬皮病；蕈狀肉芽腫；急性發炎反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及局部缺血/再灌注損傷)；及格雷氏病。

【0409】 在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症及CNS病症。

【0410】 在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度的方法，其包含向有需要之患者投與所提供之化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自良性或惡性腫瘤；以下之癌瘤或實體腫瘤：腦、腎(例如腎細胞癌(renal cell carcinoma；RCC))、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮內膜、宮頸、睾丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨或甲狀腺；肉瘤、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌(尤其結腸癌或大腸直腸腺瘤)；或頸部及頭部之腫瘤、表皮過度增生、牛皮癬、前列腺增生、瘤形成、上皮特徵之瘤形成、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、淋巴瘤(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-

Hodgkin's Lymphoma；NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(亦稱為霍奇金氏病或霍奇金氏病))、乳癌、濾泡癌、未分化性瘤、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤或白血病；包括考登症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜多斯病(Lhermitte-Dudos disease)及潘納揚-佐納納氏症候群(Bannayan-Zonana syndrome)之疾病；或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病；任何類型或成因之哮喘，包括內源性(非過敏性)哮喘及外源性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)、成人/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺、氣管或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物治療，尤其是其他吸入藥物治療所致之呼吸道高反應性的惡化；任何類型或成因之支氣管炎，包括但不限於急性、花生性支氣管炎、卡他性(catarrhal) 支氣管炎、格魯布性(croupus)支氣管炎、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(一種發炎性、通常職業性肺部疾病，經常伴有呼吸道阻塞，無論慢性抑或急性，且因重複吸入灰塵引起)，包括例如鋁質沈著病、炭末沈著病、石棉沈著病、石末沈著病、睫毛脫落、鐵末沈著病、矽肺病、菸草中毒及棉屑沈著病；呂氏症候群、嗜酸性球性肺炎、寄生蟲(尤其後生動物)感染(包括熱帶嗜酸性球增多症)、支氣管肺麴黴病、結節性多動脈炎(包括查格-施特勞斯症候群)、嗜酸性球性肉芽腫及由藥物反應引起之影響呼吸道的嗜酸性球相關病症；牛皮癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮膚炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、天疱瘡、後天性水皰性表皮鬆解症；結膜炎、乾性角膜結膜炎及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包

括過敏性鼻炎；及自體免疫反應牽涉或具有自體免疫成分或病源學之發炎性疾病，包括自體免疫血液病症(例如溶血性貧血、再生不全性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少症)；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多軟骨炎；硬皮病；韋格納肉牙腫病；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群；特發性口炎性腹瀉；自體免疫發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)；內分泌眼病變；格雷氏病；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化；葡萄膜炎(前部及後部)；乾性角膜結膜炎及春季角膜結膜炎；肺間質纖維化；牛皮癬性關節炎及腎小球腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；再狹窄、心肥大、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、缺血性中風及充血性心臟衰竭；阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌肉萎縮性側索硬化、亨廷頓氏病及大腦缺血；及因創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧症引起之神經退化性疾病。

【0411】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。在一些實施例中，PI3K抑制劑係選自艾德昔布(idelalisib)(Zydelig®，Gilead)、艾培昔布(alpelisib)(BYL719，Novartis)、泰尼昔布(taselisib)(GDC-0032，Genentech/Roche)、皮克昔布(pictilisib)(GDC-0941，Genentech/Roche)、考班昔布(copanlisib)(BAY806946，Bayer)、杜維昔布(duvelisib)(原稱IPI-145，Infinity Pharmaceuticals)、PQR309 (Piqur Therapeutics，Switzerland)以及TGR1202 (原稱RP5230，TG Therapeutics)。

【0412】根據本發明之方法之化合物及組合物可使用對於治療癌症、自體免疫性病症、增生性病症、發炎性疾病、神經退化性或神經病

症、精神分裂症、骨相關病症、肝病或心臟病症或減輕其嚴重程度有效的任何量及任何投與途徑來投與。所需精確量將隨各個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素而定。較佳以單位劑型調配本發明之化合物以實現投與便利性及劑量均一性。如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應理解，本發明之化合物及組合物的每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括待治療病症及病症嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所用特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0413】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之疾病或病症之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、作為經口或經鼻噴霧或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明之化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg及較佳約1 mg至約25 mg之劑量水準經口或非經腸投與，一天一或多次以獲得所需治療效果。

【0414】 用於經口投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有：此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其棉籽油、花生油、玉米

油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0415】 可根據已知技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如1,3-丁二醇中之溶液。可接受之媒劑及溶劑可採用水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，習知地採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油酯或二甘油酯。另外，在製備可注射劑時使用脂肪酸，諸如油酸。

【0416】 可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式之滅菌劑來將可注射調配物滅菌。

【0417】 為延長本發明之化合物之作用，通常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。可注射積存形式係藉由在可生物降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製得。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包含聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質

體或微乳液中來製備。

【0418】 用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明之化合物與在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物之適合非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

【0419】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑及顆粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物可與以下混合：至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；g)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。就膠囊、錠劑及丸劑而言，劑型亦可包含緩衝劑。

【0420】 亦可採用類似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用賦形劑，諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包含聚合物質及蠟。亦可採用類似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中

之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及類似物。

【0421】 活性化合物亦可呈具有一或多種如上文所指出之賦形劑之微膠囊化形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可製備有包衣及殼層，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在一般實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。就膠囊、錠劑及丸劑而言，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包含聚合物質及蠟。

【0422】 用於局部或經皮投與本發明之化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。亦將眼科調配物、滴耳劑和滴眼劑考慮在本發明之範疇內。另外，本發明考慮經皮貼片之用途，該等經皮貼片具有向身體受控遞送化合物之附加優勢。此類劑型可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0423】 根據一個實施例，本發明係關於一種抑制蛋白激酶活性或降解生物樣本中之蛋白激酶的方法，其包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0424】 根據另一實施例，本發明係關於一種抑制或降解IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體在生物樣本中之活性的方法，其包含使該生物樣本與本發明之化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0425】 如本文所用，術語「生物樣本」包括但不限於細胞培養物或其提取物；由哺乳動物所獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其提取物。

【0426】 抑制及/或降解蛋白激酶或選自IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4或其突變體之蛋白激酶在生物樣本中之活性適用於熟習此項技術者所知之各種目的。此類目的之實例包括但不限於輸血、器官移植、生物樣本儲存及生物分析。

【0427】 本發明之另一實施例係關於一種降解患者之蛋白激酶及/或抑制蛋白激酶活性的方法，其包含向該患者投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

【0428】 根據另一實施例，本發明係關於一種降解患者之IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者或其突變體及/或抑制其活性的方法，其包含向該患者投與本發明之化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種用於治療有需要患者的由IRAK-1、IRAK-2及/或IRAK-4中之一或多者或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症詳細描述於本文中。

【0429】 視待治療之特定病況或疾病而定，通常投與以治療彼病況之其他治療劑亦可存在於本發明之組合物中。如本文所用，通常投與以治療特定疾病或病況之其他治療劑稱作「適於所治療之疾病或病況」。

【0430】本發明之化合物亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用。此類抗增生化合物包括但不限於：芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白去乙醯酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林促效劑(gonadorelin agonist)；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、降低或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；紡錘體驅動蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。

【0431】如本文所用之術語「芳香酶抑制劑」係指一種抑制雌激素產生，例如受質雄烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括但不限於類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特

(aminoglutethimide)、羅穀亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾內酯(testolactone)、酮康唑(ketoconazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦係以商品名Aromasin™銷售。福美司坦係以商品名Lentaron™銷售。法屈唑係以商品名Afema™銷售。阿那曲唑係以商品名Arimidex™銷售。來曲唑係以商品名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特係以商品名Orimeten™銷售。包含作為芳香酶抑制劑之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0432】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為mTOR抑制劑，其抑制細胞增殖、血管生成及葡萄糖吸收。在一些實施例中，mTOR抑制劑為依維莫司(everolimus)(Afinitor®，Novartis)、坦羅莫司(temsirolimus)(Torisel®，Pfizer)及西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®，Pfizer)。

【0433】在一些實施例中，一或多種其他治療劑為芳香酶抑制劑。在一些實施例中，芳香酶抑制劑係選自依西美坦(Aromasin®，Pfizer)；阿那曲唑(Arimidex®，AstraZeneca)及來曲唑(Femara®，Novartis)。

【0434】如本文所用之術語「抗雌激素」係指在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷諾昔芬及雷諾昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬係以商品名Nolvadex™銷售。雷諾昔芬鹽酸鹽係以商品名Evista™銷售。可投與商品名為Faslodex™之氟維司群。包含作為抗雌激素之化學治療劑的本發明之組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0435】 如本文所用之術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質且包括但不限於比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所用之術語「性腺釋素促效劑」包括但不限於阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。可投與商品名為Zoladex™之戈舍瑞林。

【0436】 如本文所用之術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括但不限於拓樸替康、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康、喜樹鹼及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼結合物PNU-166148。伊立替康可例如以其例如以商標Camptosar™銷售之形式投與。拓朴替康係以商品名Hycamptin™銷售。

【0437】 如本文所用之術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括但不限於蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿黴素(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)，及鬼臼毒素依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷係以商品名Etopophos™銷售。替尼泊苷係以商品名VM 26-Bristol銷售。阿黴素係以商品名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星係以商品名Farmorubicin™銷售。艾達黴素係以商品名Zavedos™銷售。米托蒽醌係以商品名Novantron銷售。

【0438】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括但不限於紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多西他賽；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼

(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇係以商品名Taxol™銷售。多西他賽係以商品名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼係以商品名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商品名Farmistin™銷售。

【0439】 如本文所用之術語「烷化劑」包括但不限於環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺係以商品名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商品名Holoxan™銷售。

【0440】 術語「組蛋白去乙醯酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白去乙醯酶且具有抗增生活性之化合物。此化合物包括但不限於辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA)。

【0441】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括但不限於5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(諸如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱係以商品名Xeloda™銷售。吉西他濱係以商品名Gemzar™銷售。

【0442】 如本文所用之術語「鉑化合物」包括但不限於卡鉑、順鉑(cis-platin/cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其例如以商標Carboplat™銷售之形式投與。奧沙利鉑可例如以其例如以商標Eloxatin™銷售之形式投與。

【0443】 如本文所用之術語「Bcl-2抑制劑」包括但不限於對B細胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括但不限於ABT-199、

ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、Ascenta之pan-Bcl-2抑制劑、薑黃素(及其類似物)、Bcl-2/Bcl-xL雙重抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(及其類似物；參見WO2008118802)、納維托克(及其類似物，參見US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧布托克(obatoclax) (及其類似物，參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ. of Michigan)及維奈托克。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為肽模擬物。

【0444】 如本文所用之術語「靶向蛋白質或脂質激酶/降低其活性或靶向蛋白質或脂質磷酸酶活性/降低其活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括但不限於：蛋白酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向PDGFR、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向纖維母細胞生長因子受體(FGFR)、降低或抑制其活性的化合物；c)靶向似胰島素生長因子受體I (IGF-IR)、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向IGF-IR、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之細胞外域的抗體；d)靶向Trk受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物，或肝配蛋白(ephrin) B4抑制劑；e)靶向AxI受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物；f)靶向Ret受體酪胺酸激酶、降低或抑制其活性的化合物；g)靶向Kit/SCFR受體酪胺酸激

酶、降低或抑制其活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向C-kit受體酪胺酸激酶(其為PDGFR家族之部分)、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向c-Kit受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向c-Abl家族、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之成員、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向c-Abl家族成員及其基因融合產物、降低或抑制其活性的化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物(諸如伊馬替尼或尼羅替尼(AMN107))、PD180970、AG957、NSC 680410、來自ParkeDavis之PD173955或達沙替尼(BMS-354825)；j)靶向絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白激酶C (PKC)及Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族之成員及/或週期蛋白依賴型激酶家族(CDK)之成員、降低或抑制其活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物,諸如米哚妥林；其他化合物之實例包括UCN-01、，(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚抑素(Bryostatin) 1、哌立福新(Perifosine)、伊莫福新(llmofosine)、RO 318220及RO 320432、GO 6976、lsis 3521、LY333531/LY379196、異喹啉(isochinoline)化合物、FTIs、PD184352或QAN697 (一種P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向蛋白質酪胺酸激酶抑制劑、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向蛋白質酪胺酸激酶抑制劑、降低或抑制其活性的化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)，諸如泰福斯汀A23/RG-50810、AG 99、泰福斯汀AG 213、泰福斯汀AG 1748、泰福斯汀AG 490、泰福斯汀B44、泰福斯汀B44 (+)對映異構體、泰福斯汀AG 555、AG 494、泰福斯汀AG 556、AG957及阿達斯汀(adaphostin)(4-{[(2,5-二

羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l)靶向受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族(EGFR，ErbB2、ErbB3、ErbB4，呈均二聚體或異二聚體形式)及其突變體、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向表皮生長因子受體家族、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員(諸如EGF受體ErbB2、ErbB3及ErbB4)或結合於EGF或EGF相關配體的化合物、蛋白質或抗體、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180、曲妥珠單抗 (Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、Iressa、Tarceva、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向c-Met受體、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向c-Met、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性的化合物，或靶向c-Met之細胞外域或結合於HGF的抗體；n)靶向一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包括但不限於PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)；o)靶向PI3激酶(PI3K)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包括但不限於ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；及q)靶向刺蝟蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑、降低或抑制其信號傳導作用的化合物，包括但不限於環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉、伊曲康唑、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926

(薩瑞德吉(saridegib))。

【0445】 靶向蛋白質或脂質磷酸酶、降低或抑制其活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0446】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為生長因子拮抗劑，諸如血小板衍生生長因子(PDGF)或表皮生長因子(EGF)或其受體(EGFR)之拮抗劑。可用於本發明中之經批准PDGF拮抗劑包括奧拉單抗(olaratumab)(Lartruvo®；Eli Lilly)。可用於本發明中之經批准EGFR拮抗劑包括西妥昔單抗(Erbitux®，Eli Lilly)；萊西單抗(necitumumab)(Portrazza®，Eli Lilly)；帕尼單抗(panitumumab)(Vectibix®，Amgen)；及奧希替尼(靶向活化EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)。

【0447】 如本文所用之術語「PI3K抑制劑」包括但不限於對磷脂醯肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶具有抑制活性之化合物，該等酶包括但不限於PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括但不限於ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

【0448】 如本文所用之術語「BTK抑制劑」包括但不限於對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase；BTK)具有抑制活性之化合物，包括但不限於AVL-292及依魯替尼。

【0449】 如本文所用之術語「SYK抑制劑」包括但不限於對脾酪胺

酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括但不限於PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

【0450】 BTK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病況的其他實例可見於WO2008039218及WO2011090760中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0451】 SYK抑制化合物及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況的其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0452】 PI3K抑制化合物及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況的其他實例可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0453】 JAK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病況的其他實例可見於WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0454】 其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關之活性)之化合物，例如沙立度胺(thalidomide)(Thalomid™)及TNP-470。

【0455】 適用於與本發明之化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括但不限於硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食

子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素(salinosporamide) A、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0456】 靶向蛋白質或脂質磷酸酶、降低或抑制其活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸或其衍生物。

【0457】 誘導細胞分化過程之化合物包括但不限於視黃酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚、或α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

【0458】 如本文所用之術語環加氧酶抑制劑包括但不限於Cox-2抑制劑、經5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布(lumiracoxib)。

【0459】 如本文所用之術語「雙膦酸鹽」包括但不限於依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸係以商品名Didronel™銷售。氯膦酸係以商品名Bonefos™銷售。替魯膦酸係以商品名Skelid™銷售。帕米膦酸係以商品名Aredia™銷售。阿侖膦酸係以商品名Fosamax™銷售。伊班膦酸係以商品名Bondranat™銷售。利塞膦酸係以商品名Actonel™銷售。唑來膦酸係以商品名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物之雷帕黴素標靶(mammalian target of rapamycin；mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(Rapamune®)、依維莫司(Certican™)、CCI-779

及ABT578。

【0460】 如本文所用之術語「肝素酶抑制劑」係指靶向硫酸肝素、降低或抑制其降解之化合物。該術語包括但不限於PI-88。如本文所用之術語「生物反應調節劑」係關於淋巴介質或干擾素。

【0461】 如本文所用之術語「Ras致癌同功異型物(諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras)之抑制劑」係指靶向Ras、降低或抑制其致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)」，諸如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所用之術語「端粒酶抑制劑」係指靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0462】 如本文所用之術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物包括但不限於苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0463】 如本文所用之術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物。靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物包括但不限於硼替佐米(Velcade™)、卡非唑米(Kyprolis®，Amgen)及依薩佐米(ixazomib)(Ninlaro®，Takeda)，及MLN 341。

【0464】 如本文所用之術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括但不限於膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普利司他

(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0465】 如本文所用之術語「用於治療血液科惡性病之化合物」包括但不限於FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，其為靶向、減少或抑制退行性淋巴瘤激酶之化合物。

【0466】 靶向FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0467】 如本文所用之術語「HSP90抑制劑」包括但不限於靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶(ATPase)活性，經由泛蛋白-蛋白酶體路徑降解、靶向、減少或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG) (一種格爾德黴素衍生物)、其他格爾德黴素相關化合物、根赤殼菌素(radicicol)及HDAC抑制劑。

【0468】 如本文所用之術語「抗增生抗體」包括但不限於曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(Rituxan®)、PRO64553 (抗CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體以及抗體片段，只要其展現所需生物活性即可。

【0469】 為治療急性骨髓性白血病(AML)，本發明之化合物可與標

準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。詳言之，本發明之化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、艾達黴素、卡鉑及PKC412組合投與。

【0470】 其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其為去氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA)之組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、降低或抑制其活性之化合物抑制稱為組蛋白去乙醯基酶之酶的活性。特定的HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228（原稱FR901228)、曲古黴素A(Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括但不限於N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用之體抑素受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制體抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞損傷方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射提供於(但不限於)輻射療法中且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita等人編,第4版,第1卷,第248-275頁(1993)。

【0471】 亦包括EDG結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所用之術語「EDG結合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸

如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，其包括但不限於氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

【0472】 亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔哄或其醫藥學上可接受之鹽；1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)呔哄丁二酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab；VEGF適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0473】 如本文所用之光動力療法係指使用某些稱為光敏化合物之化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括使用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物的治療。

【0474】 如本文所用之血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫化可體松、11-α-表氫化皮質醇(11-α-epihydrocotisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17-羥基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、去氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮及地塞米松。

【0475】 含有皮質類固醇之植入物係指諸如氟新龍(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

【0476】 其他化學治療化合物包括但不限於植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴介質或干擾素；反義寡聚核苷酸或寡聚核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

【0477】 本發明之化合物亦適用作輔助治療化合物，用於與諸如抗炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物之其他藥物物質組合，尤其用於治療諸如上文所提及之彼等阻塞性或發炎性呼吸道疾病，例如作為此類藥物之治療活性增強劑或作為減少此類藥物之所需劑量或潛在副作用的方法。本發明之化合物可與其他藥物物質以固定醫藥組合物形式混合或其可分開地在其他藥物物質之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文描述之本發明之化合物與抗炎藥物物質、支氣管擴張藥物物質、抗組胺藥物物質或止咳藥物物質之組合，本發明之該化合物及該藥物物質之醫藥組成相同或不同。

【0478】 適合之抗炎藥包括類固醇，尤其糖皮質類固醇，諸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta

Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID (TM)CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(albuterol/salbutamol)、間羥異丙腎上腺素、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeterol)、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其福莫特羅(formoterol)及其醫藥學上可接受之鹽。適合之支氣管擴張藥物包括抗膽鹼能或抗毒蕈鹼化合物，特定言之異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

【0479】適合之抗組胺藥物物質包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

【0480】本發明之化合物與抗炎藥之其他適用組合為與趨化介素受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特定言之CCR-5拮抗劑，諸如先靈葆雅拮抗劑(Schering-Plough antagonist)SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑(Takeda antagonist)，諸如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-氯

化銨(TAK-770)之彼等組合。

【0481】 以編碼序號、類屬或商標名鑑別之活性化合物之結構可自正版標準概要「摩克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如專利國際組織(Patents International)(例如IMS世界公開案(IMS World Publications))獲得。

【0482】 本發明之化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對於放射線療法展現不良敏感性之腫瘤。

【0483】 本發明之化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用固定組合形式或交錯或彼此獨立地提供本發明之化合物及一或多種其他治療化合物之投與，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可此外或另外投與本發明之化合物，尤其與化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或此等之組合進行組合以用於腫瘤治療。如上文所描述，如其他治療策略之情形下之輔助療法一般，長期療法同樣為可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀態之療法，或甚至為例如針對有風險之患者的化學預防療法。

【0484】 彼等其他藥劑可作為多次給藥方案之一部分與含有本發明化合物之組合物分開投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，與本發明之化合物一起混合成單一組合物。若作為多次給藥方案的一部分投與，那麼兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一定時間段(通常彼此間隔在五小時以內)提供。

【0485】 如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之化

合物可與另一治療劑以分開的單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投與。因此，本發明提供一種包含本發明之化合物、其他治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

【0486】 可與載劑材料組合產生單一劑型的本發明化合物及其他治療劑(在包含如上文所描述之其他治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明之組合物以使得可投與劑量介於0.01-100毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

【0487】 在包含其他治療劑的彼等組合物中，彼其他治療劑及本發明之化合物可協同作用。因此，此類組合物中其他治療劑之量將小於僅利用彼治療劑之單一療法中所需之量。在此類組合物中，可投與劑量介於0.01-1,000微克/公斤體重/天之間的其他治療劑。

【0488】 存在於本發明之組合物中之一或多種其他治療劑的量將不超過通常會以包含彼治療劑作為唯一活性劑之組合物投與的量。較佳地，本發明所揭示之組合物中一或多種其他治療劑之量將在包含彼藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%範圍內。在一些實施例中，一或多種其他治療劑之投與劑量為通常投與彼藥劑之量的約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。如本文所用，片語「通常投與」意謂經FDA批准之治療劑經過批准以根據FDA標籤插頁給藥的量。

【0489】 本發明之化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活

化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等有害效應。用本發明之化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。

例示性免疫腫瘤學藥劑

【0490】 在一些實施例中，一或多種其他治療劑為免疫腫瘤學藥劑。如本文所用，術語「免疫腫瘤學藥劑」係指有效增強、刺激及/或上調個體之免疫反應的藥劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑與本發明之化合物一起投與在治療癌症方面具有協同作用。

【0491】 免疫腫瘤學藥劑可為例如小分子藥物、抗體或生物分子或小分子。生物免疫腫瘤學藥劑之實例包括但不限於癌症疫苗、抗體及細胞介素。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，單株抗體為人類化或人類抗體。

【0492】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為(i)刺激(包括共刺激)受體之促效劑或(ii) T細胞上抑制(包括共同抑制)信號之拮抗劑，兩者均引起擴大抗原特異性T細胞反應。

【0493】 某些刺激及抑制分子為免疫球蛋白超家族(IgSF)成員。結合於共刺激或共抑制受體之膜結合配體之一個重要家族為B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合於共刺激或共抑制受體之另一膜結合配體家族為結合於同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、

RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

【0494】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制T細胞活化之細胞介素(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF及其他免疫抑制性細胞介素)或刺激T細胞活化以便刺激免疫反應之細胞介素。

【0495】在一些實施例中，本發明之化合物與免疫腫瘤學藥劑之組合可刺激T細胞反應。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如免疫檢查點抑制劑)，諸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；或(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之促效劑，諸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

【0496】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為NK細胞上之抑制受體的拮抗劑或NK細胞上之活化受體的促效劑。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為KIR之拮抗劑，諸如利瑞路單抗(lirilumab)。

【0497】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為抑制或耗竭巨噬細胞或單核球之藥劑，包括但不限於CSF-1R拮抗劑，諸如CSF-1R拮抗性抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、

WO13/87699 、 WO13/119716 、 WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249、WO13169264、WO14/036357)。

【0498】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自：連接陽性共刺激受體之促效劑；減弱經由抑制受體、拮抗劑及系統地增加抗腫瘤T細胞頻率之一或多種藥劑進行信號傳導的阻斷劑；克服腫瘤微環境內之獨特免疫抑制路徑(例如阻斷抑制受體接合(例如PD-L1/PD-1相互作用)、耗竭或抑制Tregs (例如使用抗CD25單株抗體(例如達利珠單抗)或藉由離體抗CD25珠粒耗竭)、抑制諸如IDO之代謝酶或逆轉/預防T細胞能量或耗竭)的藥劑；及觸發先天免疫活化及/或腫瘤位點處之發炎的藥劑。

【0499】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，CTLA-4拮抗劑為拮抗CTLA-4抗體。 在一些實施例中，拮抗CTLA-4抗體為YERVOY (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美單抗(tremelimumab)。

【0500】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-1拮抗劑。在一些實施例中，PD-1拮抗劑係藉由輸注投與。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為特異性結合於程式性死亡-1 (PD-1)受體且抑制PD-1活性之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，PD-1拮抗劑為拮抗PD-1抗體。在一些實施例中，拮抗PD-1抗體為OPDIVO (納武單抗(nivolumab))、KEYTRUDA (派立珠單抗(pembrolizumab))或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑可為皮立珠單抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為由PD-L2之細胞外域(B7-DC)與IgG1之Fc部分融合構成之重組蛋白，稱為AMP-224。

【0501】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為PD-L1拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為拮抗PD-L1抗體。在一些實施例中，PD-L1抗體為MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

【0502】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為LAG-3拮抗劑。在一些實施例中，LAG-3拮抗劑為拮抗LAG-3抗體。在一些實施例中，LAG3抗體為BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601、WO009/44273)。

【0503】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD137 (4-1BB)促效劑。在一些實施例中，CD137 (4-1BB)促效劑為促效CD137抗體。在一些實施例中，CD137抗體為烏瑞魯單抗(urelumab)或PF-05082566 (WO12/32433)。

【0504】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為GITR促效劑。在一些實施例中，GITR促效劑為促效GITR抗體。在一些實施例中，GITR抗體為BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)或MK-4166 (WO11/028683)。

【0505】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為吲哚胺(2,3)-二氧酶(IDO)拮抗劑。在一些實施例中，IDO拮抗劑係選自艾卡哚司他(epacadostat)(INCB024360，Incyte)；因多莫得(indoximod)(NLG-8189，NewLink Genetics Corporation)；卡博替尼(capmanitib)(INC280，Novartis)；GDC-0919 (Genentech/Roche)；PF-06840003 (Pfizer)；BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb)；

Phy906/KD108 (Phytoceutica)；分解犬尿胺酸之酶(Kynase，Kyn Therapeutics)；及NLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)。

【0506】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40促效劑。在一些實施例中，OX40促效劑為促效OX40抗體。在一些實施例中，OX40抗體為MEDI-6383或MEDI-6469。

【0507】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為OX40L拮抗劑。在一些實施例中，OX40L拮抗劑為拮抗OX40抗體。在一些實施例中，OX40L拮抗劑為RG-7888 (WO06/029879)。

【0508】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40促效劑。在一些實施例中，CD40促效劑為促效CD40抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD40拮抗劑。在一些實施例中，CD40拮抗劑為拮抗CD40抗體。在一些實施例中，CD40抗體為魯卡木單抗(lucatumumab)或達西珠單抗(dacetuzumab)。

【0509】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為CD27促效劑。在一些實施例中，CD27促效劑為促效CD27抗體。在一些實施例中，CD27抗體為瓦里木單抗(varlilumab)。

【0510】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為MGA271 (針對B7H3) (WO11/109400)。

【0511】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿托珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿特珠單抗(atezolimab)、阿維

魯單抗(avelumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡妥索單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗、艾卡哚司他、依帕珠單抗(epratuzumab)、因多莫得、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊匹單抗、伊薩妥昔單抗(isatuximab)、蘭利珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧比珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗、奧拉他單抗(olatatumab)、派立珠單抗、皮立珠單抗、利妥昔單抗、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)或曲美單抗。

【0512】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為免疫刺激劑。舉例而言，阻斷PD-1及PD-L1抑制軸之抗體可釋放活化之腫瘤反應性T細胞且已在臨床試驗中顯示在數目增加之腫瘤組織結構(包括習知尚未認為對免疫療法敏感之一些腫瘤類型)中誘導持久抗腫瘤反應。參見例如Okazaki, T.等人 (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou等人 (2016) Sci. Transl. Med. 8。抗PD-1抗體納武單抗(Opdivo®，Bristol-Myers Squibb，亦稱為ONO-4538、MDX1106及BMS-936558)已顯示提高在事先抗血管生成療法期間或之後經歷疾病進展之RCC患者的總存活率之潛能。

【0513】 在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性地誘導腫瘤細胞之細胞凋亡。可用於本發明中之經批准免疫調節治療劑包括泊利度胺(pomalidomide) (Pomalyst® ， Celgene) ； 來那度胺(lenalidomide) (Revlimid® ， Celgene) ； 巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato®，LEO Pharma)。

【0514】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge® ，

Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，已批准其用於治療無症狀或最少症狀之轉移性耐去勢(激素難治性)前列腺癌；以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec) (Imlygic®，BioVex/Amgen，先前稱為T-VEC)，一種批准用於治療黑色素瘤中不可切除之皮膚、皮下及結節病變的經基因修飾之溶瘤病毒療法。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自溶瘤病毒療法，諸如派替德瓦(pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594，SillaJen/原稱Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現GM-CSF的用於肝細胞癌(NCT02562755)及黑色素瘤(NCT00429312)的缺乏胸苷激酶(TK)之痘瘡病毒；派拉瑞普(pelareorep) (Reolysin®，Oncolytics Biotech)，一種在包括大腸直腸癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、頭頸部鱗狀細胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)及非小細胞肺癌(NSCLC) (NCT 00861627)之多種癌症中於未經RAS活化之細胞中不複製的呼腸孤病毒(reovirus)之變體；恩那希瑞(enadenotucirev) (NG-348，PsiOxus，以前稱為ColoAd1)，一種在卵巢癌(NCT02028117)、轉移性或晚期上皮腫瘤(諸如大腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌及唾液腺癌)(NCT02636036)中的經工程改造以表現對T細胞受體CD3蛋白具有特異性之全長CD80及抗體片段的腺病毒；ONCOS-102 (Targovax/原稱Oncos)，一種黑色素瘤(NCT03003676)及腹膜疾病、大腸直腸癌或卵巢癌(NCT02963831)中經工程改造以表現GM-CSF之腺病毒；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153，Genelux GmbH)，在腹膜癌病(NCT01443260)、輸卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究的經工程改造以分別表現β-半乳糖苷酶(β-gal)/β葡萄糖醛酸苷酶或β-gal/人類鈉碘共載子(human sodium iodide symporter；hNIS)的痘瘡病毒；或

CG0070 (Cold Genesys)，一種在膀胱癌(NCT02365818)中經工程改造以表現GM-CSF的腺病毒。

【0515】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自JX-929 (SillaJen/原稱Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現胞嘧啶脫胺酶之缺乏TK及痘瘡生長因子之痘瘡病毒，其能夠將前藥5-氟胞嘧啶轉化成細胞毒性藥物5-氟尿嘧啶；TG01及TG02 (Targovax/原稱Oncos)，靶向難以治療之RAS突變的基於肽之免疫治療劑；及TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，一種經工程改造之腺病毒，其稱為：Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20；以及VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經工程改造以表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可進一步經工程改造以表現經設計以產生抗原特異性$CD8^+$ T細胞反應之抗原。

【0516】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為經工程改造以表現嵌合抗原受體或CAR之T細胞。經工程改造以表現此類嵌合抗原受體之T細胞稱為CAR-T細胞。

【0517】已構築如下CAR，其由可來源於天然配體之結合域、來源於對細胞表面抗原具有特異性之單株抗體的單鏈可變片段(scFv)與作為T細胞受體(TCR)之功能末端的胞內域、諸如能夠在T淋巴細胞中產生活化信號之來自TCR之CD3-ζ信號傳導域融合組成。在抗原結合時，此類CAR連接至效應細胞中之內源性信號傳導路徑且產生類似於由TCR複合物引發之活化信號的活化信號。

【0518】舉例而言，在一些實施例中，CAR-T細胞為描述於美國專利8,906,682(6月；以全文引用之方式併入本文中)中之彼等細胞中之一

者，該專利揭示經工程改造以包含具有與T細胞抗原受體複合物ζ鏈(諸如CD3ζ)之胞內信號傳導域融合的抗原結合域(諸如結合於CD19之域)的細胞外域的CAR-T細胞。當在T細胞中表現時，CAR能夠基於抗原結合特異性重新引導抗原識別。就CD19而言，抗原表現於惡性B細胞上。當前超過200個在各種適應症中採用CAR-T之臨床試驗正在進展中。[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

【0519】在一些實施例中，免疫刺激劑為視黃酸受體相關孤兒受體γ (RORγt)之活化劑。RORγt為一種在CD4+ (Th17)及CD8+ (Tc17) T細胞之類型17效應亞群的分化及維持以及表現IL-17之先天性免疫細胞亞群(諸如NK細胞)之分化中起關鍵作用之轉錄因子。在一些實施例中，RORγt之活化劑為LYC-55716 (Lycera)，當前正在用於治療實體腫瘤(NCT02929862)之臨床試驗中對其進行評估。

【0520】在一些實施例中，免疫刺激劑為鐸樣受體(TLR)之促效劑或活化劑。適合之TLR活化劑包括TLR9之促效劑或活化劑，諸如SD-101 (Dynavax)。SD-101為一種免疫刺激CpG，正針對B細胞、濾泡性及其他淋巴瘤(NCT02254772)對其進行研究。可用於本發明中之TLR8之促效劑或活化劑包括莫托莫特(motolimod) (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)，正針對頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)對其進行研究。

【0521】可用於本發明中之其他免疫腫瘤學藥劑包括烏瑞魯單抗(BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)，一種抗CD137單株抗體；瓦里木單抗(CDX-1127，Celldex Therapeutics)，一種抗CD27單株抗體；BMS-

986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗OX40單株抗體；利瑞路單抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma，Bristol-Myers Squibb)，一種抗KIR單株抗體；莫納珠單抗(monalizumab)(IPH2201，Innate Pharma，AstraZeneca)，一種抗NKG2A單株抗體；安德西單抗(andecaliximab) (GS-5745，Gilead Sciences)，一種抗MMP9抗體；MK-4166 (Merck & Co.)，一種抗GITR單株抗體。

【0522】在一些實施例中，免疫刺激劑係選自埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、鐸樣受體之促效劑或活化劑及RORγt之活化劑。

【0523】在一些實施例中，免疫刺激治療劑為重組人介白素15 (rhIL-15)。rhIL-15已在臨床中作為黑色素瘤及腎細胞癌(NCT01021059及NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之療法進行測試。在一些實施例中，免疫刺激劑為重組人類介白素12 (rhIL-12)。在一些實施例中，IL-15類免疫治療劑為異二聚體IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune)，一種由內源性IL-15之合成形式與可溶性IL-15結合蛋白IL-15受體α鏈複合構成之融合複合物(IL15:sIL-15RA)，已在1期臨床試驗中針對黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02452268)進行測試。在一些實施例中，重組人類介白素12 (rhIL-12)為NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724或NCT02542124。

【0524】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Jerry L. Adams等人，「Big opportunities for small moleculesin immuno-oncology,」Cancer Therapy 2015, 第14卷, 第603-622頁中所描述之免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤

學藥劑係選自Jerry L. Adams等人之表1中所描述之實例。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為選自Jerry L. Adams等人之表2中列出之彼等靶向免疫腫瘤學目標之小分子的小分子。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為選自Jerry L. Adams等人之表2中列出之彼等小分子藥劑的小分子藥劑。

【0525】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Peter L. Toogood,「Small molecule immuno-oncology therapeutic agents」, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, 第28卷, 第319-329頁中所描述之小分子免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為靶向如Peter L. Toogood中所描述之路徑的藥劑。

【0526】在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑係選自Sandra L. Ross等人,「Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing」, PLoS ONE 12(8): e0183390中所描述之免疫腫瘤學藥劑，該文獻之內容以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為CD19/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體為EGFR/CD3雙特異性抗體構築體。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，釋放誘導旁鄰細胞上細胞間黏附分子1 (ICAM-1)及FAS之上調的細胞介素。在一些實施例中，雙特異性T細胞接合子(BiTE®)抗體構築體活化T細胞，誘導旁鄰細胞溶解。在一些實施例中，旁鄰細胞在實體腫瘤中。在一些實施例中，溶

解之旁鄰細胞接近BiTE®活化之T細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含腫瘤相關抗原(TAA)陰性癌細胞。在一些實施例中，旁鄰細胞包含EGFR陰性癌細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為阻斷PD-L1/PD1軸及/或CTLA4之抗體。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為離體擴增之腫瘤浸潤T細胞。在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為將T細胞與腫瘤相關之表面抗原(TAA)直接連接的雙特異性抗體構築體或嵌合抗原受體(CAR)。

例示性免疫檢查點抑制劑

【0527】 在一些實施例中，免疫腫瘤學藥劑為如本文所描述之免疫檢查點抑制劑。

【0528】 如本文所用之術語「檢查點抑制劑」係指適用於防止癌細胞避開患者之免疫系統的藥劑。抗腫瘤免疫破壞之主要機制之一稱為「T細胞耗盡」，其由長期暴露於引起抑制受體之上調的抗原引起。此等抑制受體用作免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0529】 PD-1以及諸如細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)、B及T淋巴細胞衰減因子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴細胞活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他受體之共抑制受體常常稱為檢查點調控因子。其充當允許細胞外資訊指示細胞週期進程及其他細胞內信號傳導過程是否將繼續的分子「守門因子(gatekeeper)」。

【0530】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為對抗PD-1之抗體。PD-1結合於程式化細胞死亡1受體(PD-1)以預防受體結合於抑制性配體PDL-1，因此超越腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0531】 在一個態樣中，檢查點抑制劑為生物治療劑或小分子。在另一態樣中，檢查點抑制劑為單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融

合蛋白或其組合。在另一態樣中，檢查點抑制劑抑制選自以下之檢查點蛋白：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一其他態樣中，檢查點抑制劑與選自以下之檢查點蛋白之配體相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一態樣中，檢查點抑制劑為免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在另一態樣中，介白素為IL-7或IL-15。在一特定態樣中，介白素為糖基化IL-7。在一態樣中，疫苗為樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0532】 檢查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑的任何藥劑。此類抑制劑可包括小分子抑制劑，或可包括結合於免疫檢查點受體且阻斷或抑制免疫檢查點受體之抗體或其抗原結合片段，或結合於免疫檢查點受體配體且阻斷或抑制該等配體之抗體。可靶向以進行阻斷或抑制的說明性檢查點分子包括但不限於CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之CD2家族且表現於所有NK、γδ及記憶$CD8^+$ (αβ) T細胞上)、CD160 (亦稱作BY55)、CGEN-15049、CHK 1及CHK2激酶、A2aR及各種B-7家族配體。B7家族配體包括但不限於B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6及B7-H7。檢查點抑制劑包括抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白、生物治療劑或小分子，其結合於以下中之一或多者且阻斷或抑制其活性：

CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160及CGEN-15049。說明性免疫檢查點抑制劑包括曲美單抗(CTLA-4阻斷抗體)、抗OX40、PD-L1單株抗體(抗B7-H1；MEDI4736)、MK-3475 (PD-1阻斷劑)、納武單抗(抗PD1抗體)、CT-011 (抗PD1抗體)、BY55單株抗體、AMP224 (抗PDL1抗體)、BMS-936559 (抗PDL1抗體)、MPLDL3280A (抗PDL1抗體)、MSB0010718C (抗PDL1抗體)及伊匹單抗(抗CTLA-4檢查點抑制劑)。檢查點蛋白配體包括但不限於PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及TIM-3。

【0533】在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑及CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：納武單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及派立珠單抗(Keytruda®)。在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自納武單抗(抗PD-1抗體，Opdivo®，Bristol-Myers Squibb)；派立珠單抗(抗PD-1抗體，Keytruda®，Merck)；伊匹單抗(抗CTLA-4抗體，Yervoy®，Bristol-Myers Squibb)；德瓦魯單抗(抗PD-L1抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)；及阿特珠單抗(抗PD-L1抗體，Tecentriq®，Genentech)。

【0534】在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：蘭利珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、皮立珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利瑞路單抗、IPH2101、派立珠單抗(Keytruda®)及曲美單抗。

【0535】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為REGN2810 (Regeneron)，一種在患有基底細胞癌(NCT03132636)、NSCLC

(NCT03088540)、皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)及黑色素瘤(NCT03002376)之患者中測試之抗PD-1抗體；皮立珠單抗(CureTech)，亦稱為CT-011，一種在臨床試驗中用於瀰漫性大型B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤的結合於PD-1之抗體；阿維魯單抗(Bavencio®，Pfizer/Merck KGaA)，亦稱為MSB0010718C)，一種臨床試驗中用於非小細胞肺癌、梅克爾細胞癌、間皮瘤、實體腫瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌及胃癌之完全人類IgG1抗PD-L1抗體；或PDR001(Novartis)，一種在臨床試驗中用於非小細胞肺癌、黑色素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體腫瘤的結合於PD-1之抑制性抗體。曲美單抗(CP-675,206；Astrazeneca)為已在針對多種適應症之臨床試驗中進行研究的針對CTLA-4之完全人類單株抗體，該等適應症包括：間皮瘤、大腸直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰管腺癌、胰臟癌、生殖細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝臟中之轉移癌、肝癌、大B細胞淋巴瘤、卵巢癌、子宮頸癌、轉移性退行性甲狀腺癌、尿道上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑色素瘤。AGEN-1884 (Agenus)為在針對晚期實體腫瘤(NCT02694822)之1期臨床試驗中研究的抗CTLA4抗體。

【0536】在一些實施例中，檢查點抑制劑為含有蛋白質-3之T細胞免疫球蛋白黏蛋白之抑制劑(TIM-3)。可用於本發明中之TIM-3抑制劑包括TSR-022、LY3321367及MBG453。TSR-022 (Tesaro)為在實體腫瘤(NCT02817633)中進行研究之抗TIM-3抗體。LY3321367 (Eli Lilly)為在實體腫瘤(NCT03099109)中進行研究之抗TIM-3抗體。MBG453(Novartis)為在晚期惡性病(NCT02608268)中進行研究之抗TIM-3抗體。

【0537】在一些實施例中，檢查點抑制劑為具有Ig域及ITIM域之T細胞免疫受體或TIGIT (一種在某些T細胞及NK細胞上之免疫受體)的抑制劑。可用於本發明中之TIGIT抑制劑包括BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗TIGIT單株抗體(NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；以及抗TIGIT單株抗體(NCT03119428)。

【0538】在一些實施例中，檢查點抑制劑為淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之LAG-3抑制劑包括BMS-986016及REGN3767以及IMP321。在神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中研究BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗LAG-3抗體。REGN3767 (Regeneron)亦為抗LAG-3抗體且在惡性病(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)為LAG-3-Ig融合蛋白，在黑色素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

【0539】可用於本發明中之檢查點抑制劑包括OX40促效劑。臨床試驗中研究之OX40促效劑包括：PF-04518600/PF-8600 (Pfizer)，一種轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中之促效抗OX40抗體；GSK3174998 (Merck)，一種1期癌症試驗(NCT02528357)中之促效抗OX40抗體；MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca)，一種晚期實體腫瘤(NCT02318394及NCT02705482)中之促效抗OX40抗體；MEDI6469，一種患有大腸直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之患者中的促效抗OX40抗體(Medimmune/AstraZeneca)；以及BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，

一種晚期癌症(NCT02737475)中之促效抗OX40抗體。

【0540】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD137 (亦稱作4-1BB)促效劑。臨床試驗中研究的CD137促效劑包括：烏圖木單抗(utomilumab)(PF-05082566，Pfizer)，一種瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812及NCT05082566)中之促效抗CD137抗體；烏瑞魯單抗(BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)，一種黑色素瘤及皮膚癌(NCT02652455)以及神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中之促效抗CD137抗體。

【0541】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD27促效劑。臨床試驗中研究之CD27促效劑包括：瓦里木單抗(CDX-1127，Celldex Therapeutics)，一種頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌、大腸直腸癌、腎細胞癌及神經膠母細胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)以及神經膠質瘤及星形細胞瘤(NCT02924038)中之促效抗CD27抗體。

【0542】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。臨床試驗中研究之GITR促效劑包括：TRX518 (Leap Therapeutics)，一種惡性黑色素瘤及其他惡性實體腫瘤(NCT01239134及NCT02628574)中之促效抗GITR抗體；GWN323 (Novartis)，一種實體腫瘤及淋巴瘤(NCT 02740270)中之促效抗GITR抗體；INCAGN01876 (Incyte/Agenus)，一種晚期癌症(NCT02697591及NCT03126110)中之促效抗GITR抗體；MK-4166 (Merck)，一種實體腫瘤(NCT02132754)中之促效抗GITR抗體；及MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca)，一種晚期實體腫瘤(NCT02583165)中之具有人類IgG1 Fc域之促效六聚GITR配體分子。

【0543】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括誘導性T細胞共刺激劑(ICOS，亦稱為CD278)促效劑。臨床試驗中研究之ICOS促效劑包括：MEDI-570 (Medimmune)，一種淋巴瘤(NCT02520791)中之促效抗ICOS抗體；GSK3359609 (Merck)，一種1期(NCT02723955)中之促效抗ICOS抗體；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，一種1期(NCT02904226)中之促效抗ICOS抗體。

【0544】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括殺手IgG樣受體(KIR)抑制劑。臨床試驗中研究之KIR抑制劑包括：利瑞路單抗(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)，一種白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中之抗KIR抗體；骨髓瘤(NCT01222286及NCT01217203)中之IPH2101 (1-7F9，Innate Pharma)；以及IPH4102 (Innate Pharma)，一種淋巴瘤(NCT02593045)中之結合於長細胞質尾區之三個域的抗KIR抗體(KIR3DL2)。

【0545】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD47與信號調節蛋白α (SIRPa)之間的相互作用之CD47抑制劑。臨床試驗中研究之CD47/SIRPa抑制劑包括：ALX-148 (Alexo Therapeutics)，一種1期(NCT03013218)中結合於CD47且防止CD47/SIRPa介導之信號傳導的(SIRPa)之拮抗性變體；TTI-621 (SIRPa-Fc，Trillium Therapeutics)，一種1期臨床試驗(NCT02890368及NCT02663518)中的藉由連接SIRPa之CD47結合域之N端與人類IgG1之Fc域而產生、藉由結合人類CD47而起作用且預防其遞送其「不許吞噬(do not eat)」信號至巨噬細胞的可溶性重組融合蛋白；CC-90002 (Celgene)，一種白血病(NCT02641002)中之抗

CD47抗體；以及大腸直腸贅瘤及實體腫瘤(NCT02953782)、急性骨髓性白血病(NCT02678338)以及淋巴瘤(NCT02953509)中之Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.)。

【0546】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CD73抑制劑。臨床試驗中研究之CD73抑制劑包括MEDI9447 (Medimmune)，一種實體腫瘤(NCT02503774)中之抗CD73抗體；以及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)，一種實體腫瘤(NCT02754141)中之抗CD73抗體。

【0547】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括干擾素基因蛋白刺激劑(STING，亦稱為跨膜蛋白173或TMEM173)之促效劑。臨床試驗中研究之STING之促效劑包括：MK-1454 (Merck)，一種淋巴瘤(NCT03010176)中之促效合成環狀二核苷酸；以及ADU-S100 (MIW815，Aduro Biotech/Novartis)，一種1期(NCT02675439及NCT03172936)中之促效合成環狀二核苷酸。

【0548】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括CSF1R抑制劑。臨床試驗中研究之CSF1R抑制劑包括：吡昔替尼(pexidartinib)(PLX3397，Plexxikon)，一種大腸直腸癌、胰臟癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)以及黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸基質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中之CSF1R小分子抑制劑；以及IMC-CS4 (LY3022855，Lilly)，一種胰臟癌(NCT03153410)、黑色素瘤(NCT03101254)及實體腫瘤(NCT02718911)中之抗CSF-1R抗體；以及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-甲酸甲基醯胺，Novartis)，一種晚期實體腫瘤(NCT02829723)中之CSF1R之經口有效抑制劑。

【0549】 可用於本發明中之檢查點抑制劑包括NKG2A受體抑制劑。臨床試驗中研究之NKG2A受體抑制劑包括莫納珠單抗(IPH2201，Innate Pharma)，一種頭頸贅瘤(NCT02643550)及慢性淋巴球性白血病(NCT02557516)中之抗NKG2A抗體。

【0550】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗、派立珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

範例

【0551】 **縮寫**

Ac：乙醯基

AcOH：乙酸

ACN：乙腈

Ad：金剛烷基

AIBN：2,2'-偶氮基雙異丁腈

Anhyd：無水

Aq：水溶液

B_2Pin_2：雙(頻哪醇根基)二硼-4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼喃)

BINAP：2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基

BH_3：硼烷

Bn：苯甲基

Boc：三級丁氧羰基

Boc_2O：二碳酸二-三級丁酯

BPO：過氧化苯甲醯

^{n}BuOH：正丁醇

CDI：羰基二咪唑

COD：環辛二烯

d：天

DABCO：1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷

DAST：三氟化二乙基胺基硫

dba：二苯亞甲基丙酮

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

DCE：1,2-二氯乙烷

DCM：二氯甲烷

DEA：二乙胺

DHP：二氫哌喃

DIBAL-H：氫化二異丁基鋁

DIPA：二異丙胺

DIPEA或DIEA：N,N-二異丙基乙胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DME：1,2-二甲氧基乙烷

DMAP：4-二甲基胺基吡啶

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMP：戴斯-馬丁高碘烷

DMSO-二甲亞碸

DPPA：疊氮磷酸二苯酯

dppf：1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵

EDC或EDCI：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

ee：對映異構過量

ESI：電噴霧電離

EA：乙酸乙酯

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

FA：甲酸

h或hr：小時

HATU：N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎓六氟磷酸鹽

HCl：鹽酸

HPLC：高效液相層析

HOAc：乙酸

IBX：2-碘氧基苯甲酸

IPA：異丙醇

KHMDS：六甲基二矽氮化鉀

K_2CO_3：碳酸鉀

LAH：氫化鋰鋁

LDA：二異丙胺基鋰

m-CPBA：間氯過氧苯甲酸

M：莫耳

MeCN：乙腈

MeOH：甲醇

Me_2S：二甲硫

MeONa：甲醇鈉

MeI：碘甲烷

min：分鐘

mL：毫升

mM：毫莫耳

mmol：毫莫耳

MPa：兆帕斯卡

MOMCl：甲基氯甲基醚

MsCl：甲磺醯氯

MTBE：甲基三級丁基醚

nBuLi：正丁基鋰

$NaNO_2$：亞硝酸鈉

NaOH：氫氧化鈉

Na_2SO_4：硫酸鈉

NBS：N-溴丁二醯亞胺

NCS：N-氯丁二醯亞胺

NFSI：N-氟苯磺醯亞胺

NMO：N-甲基嗎啉N-氧化物

NMP：N-甲基吡咯啶

NMR：核磁共振

℃：攝氏度

Pd/C：鈀/碳

$Pd(OAc)_2$：乙酸鈀

PBS：磷酸鹽緩衝生理鹽水

PE：石油醚

$POCl_3$：氧氯化磷

PPh_3：三苯基膦

PyBOP：六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鏻

Rel：相對

R.T.或rt：室溫

sat：飽和

SEMCl：氯甲基-2-三甲基矽烷基乙基醚

SFC：超臨界流體層析

$SOCl_2$：二氯化硫

tBuOK：三級丁醇鉀

TBAB：溴化四丁基銨

TBAI：碘化四丁基銨

TEA：三乙胺

Tf：三氟甲烷磺酸酯

TfAA、TFMSA或Tf_2O：三氟甲烷磺酸酐

TFA：三氟乙酸

TIPS：三異丙基矽烷基

THF：四氫呋喃

THP：四氫哌喃

TLC：薄層層析

TMEDA：四甲基乙二胺

pTSA：對甲苯磺酸

wt：重量

Xantphos：4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并哌喃

【0552】 *通用合成方法*

【0553】 以下實例意欲說明本發明，且不應解釋為對其進行限制。溫度以攝氏度為單位給出。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下，較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg之間(= 20-133毫巴)進行。最終產物、中間物及起始物質之結構藉由標準分析方法(例如微量分析)及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)來確認。所用縮寫為此項技術中習知的縮寫。

【0554】 用於合成本發明之化合物之所有起始物質、建構嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售的或可藉由一般熟習此項技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)來產生。此外，本發明之化合物可藉由如以下實例中所示的一般熟習此項技術者已知之有機合成方法來產生。

【0555】 除非另外說明，否則所有反應均在氮氣或氬氣下進行。

【0556】 質子NMR (^{1}H NMR)為在氘化溶劑中進行。在本文所揭示之某些化合物中，一或多個^{1}H位移重疊，伴隨殘餘蛋白溶劑信號；此等信號尚未報導在下文所提供之實驗中。

分析儀器

LCMS	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200系列MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200系列MS: LC/MSD VL
NMR	BRUKER AVANCE III/400；頻率(MHz) 400.13；核：1H；瞬變數目：8
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

GCMS	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
分析型cSFC	Agilent Technologies 1290 Infinity
製備型cSFC	Waters SFC Prep 80

【0557】對於酸性LCMS資料：在Agilent 1200系列LC/MSD或Shimadzu LCMS2020上記錄LCMS，其配備有電噴霧電離及四極MS偵測器[ES+ve得到MH^+]且配備有Chromolith Flash RP-18e 25×2.0 mm，用0.0375 vol% TFA/水(溶劑A)及0.01875 vol% TFA/乙腈(溶劑B)溶離。在與Agilent 6120 Mass偵測器附接之Agilent 1290 Infinity RRLC上記錄其他LCMS。所使用之管柱為BEH C18 50×2.1 mm，1.7微米。管柱流量為0.55 ml/min，且使用移動相(A) 2 mM乙酸銨於0.1%甲酸/水中及(B) 0.1%甲酸/乙腈。

【0558】對於鹼性LCMS資料：在Agilent 1200系列LC/MSD或Shimadzu LCMS 2020上記錄LCMS，其配備有電噴霧電離及四極MS偵測器[ES+ve得到MH^+]且配備有裝填有5 mm C18塗佈之二氧化矽的Xbridge C18，2.1×50 mm管柱或裝填有5 mm C18塗佈之二氧化矽的Kinetex EVO C18 2.1×30 mm管柱，用0.05 vol% $NH_3 \cdot H_2O$/水(溶劑A)及乙腈(溶劑B)溶離。

【0559】HPLC分析方法：在X Bridge C18 150×4.6 mm，5微米上進行HPLC。管柱流量為1.0 ml/min且使用移動相(A) 0.1%氨水及(B) 0.1%氨/乙腈。

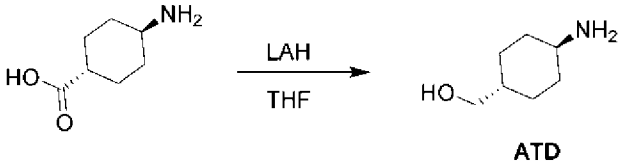
【0560】製備型HPLC分析方法：在Shimadzu LC-20AP及UV偵測器上純化化合物。使用之管柱為X-BRIDGE C18 (250×19) mm，5μ。管柱流量為16.0 ml/min。使用移動相(A) 0.1%甲酸/水及(B)乙腈，鹼性方法使用(A) 5 mM碳酸氫銨及0.1% NH3/水及(B)乙腈，或(A) 0.1%氫氧化銨/水及(B)乙腈。在202 nm及254 nm處記錄UV光譜。

【0561】 NMR方法：在Bruker Ultra Shield Advance 400 MHz/5 mm Probe (BBFO)上記錄1H NMR光譜。以百萬分率報導化學位移。

【0562】 如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管通用方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下通用方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

中間物

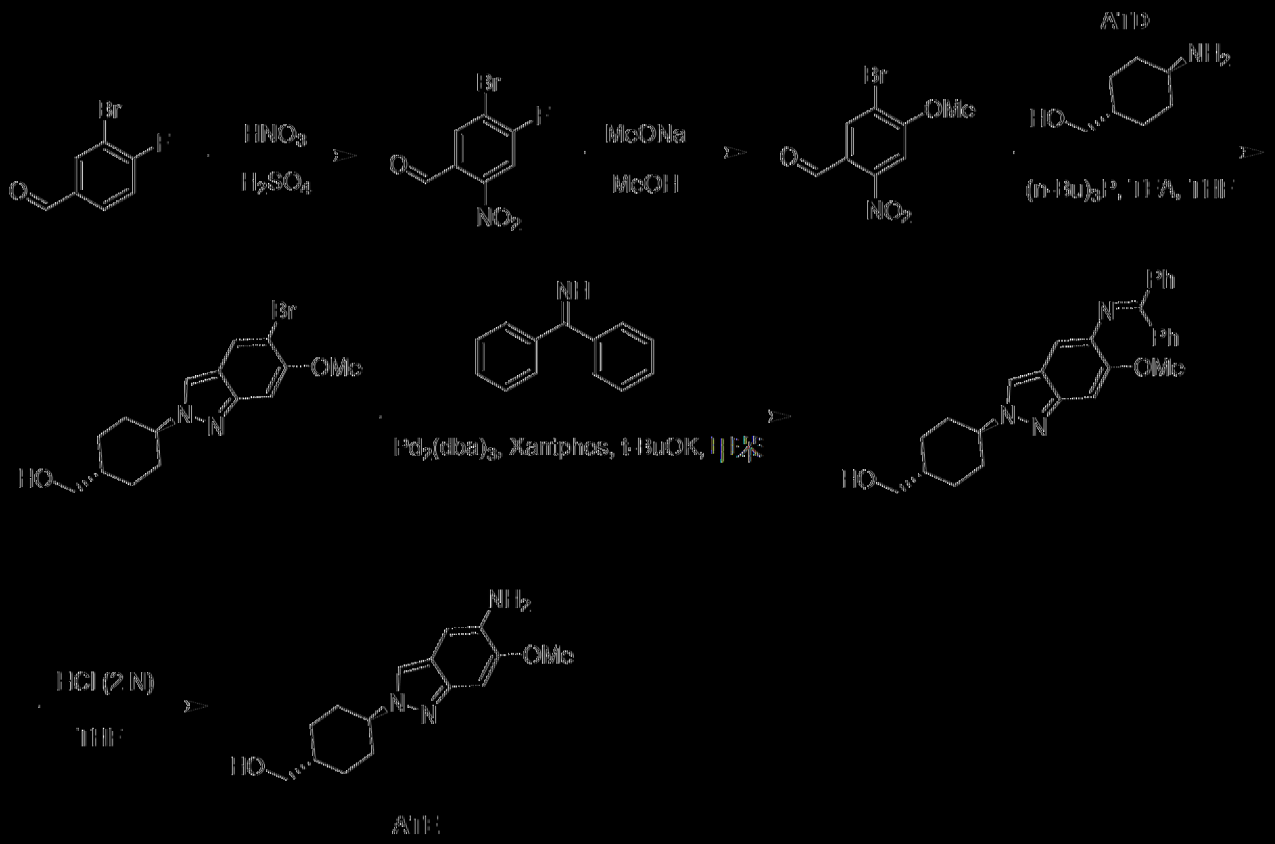
【0563】 (4-胺基環己基)甲醇(中間物ATD)



ATD

【0564】 在0℃向LAH (26.5 g，698 mmol)於THF (900 mL)中之溶液中逐滴添加4-胺基環己烷羧酸(50.0 g，349 mmol，CAS# 3685-25-4)。在70℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用水(28 mL)淬滅，接著用10% NaOH水溶液(80 mL)淬滅且過濾。用DCM/THF=1/2 (5×800 mL)洗滌濾餅。真空濃縮經合併之有機層，得到呈淡黃色固體之標題化合物(40.0 g，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.33 (br s, 1H), 3.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (tt, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.02 - 0.76 (m, 4H)。

【0565】 [4-(5-胺基-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇(中間物ATE)



[0566] 步驟1：5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛。在0℃向3-溴-4-氟苯甲醛(10.0 g，49.2 mmol，CAS# 77771-02-9)於H_2SO_4 (80 mL)中之溶液中逐滴添加HNO_3 (9.55 g，98.5 mmol，65%溶液)。在0至20℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物倒入水(600 mL)中且用EA (3 × 200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(PE: EA = 200: 1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(9.60 g，78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H)。

[0567] 步驟2：5-溴-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛。在0℃向5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(4.00 g，16.1 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加NaOMe (1.31 g，24.1 mmol)。在0至20℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用水(10 mL)淬滅，用水(60 mL)稀釋且過濾。真空乾燥濾餅，得到呈黃色固體之標題化合物(2.10 g，40%產率)。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。

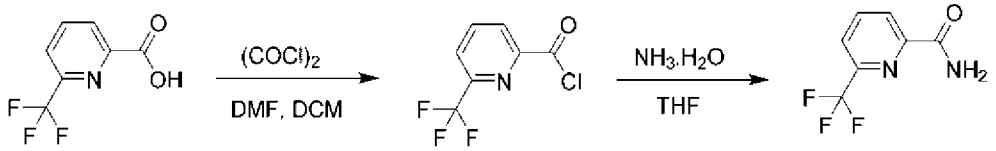
【0568】 步驟3 - [4-(5-溴-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇。在80℃攪拌5-溴-4-甲氧基-2-硝基-苯甲醛(1.90 g，7.31 mmol)及(4-胺基環己基)甲醇(1.04 g，8.04 mmol，中間物ATD)於IPA (20 mL)中之混合物3小時。接著將溶液冷卻至25℃，且添加三丁基膦烷(4.43 g，21.9 mmol)，且在80℃攪拌反應混合物16小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由矽膠層析(PE: EA=1: 1)純化殘餘物，得到不純產物。用PE (30 mL)濕磨不純產物，得到呈白色固體之標題化合物(1.50 g，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.21 - 1.05 (m, 2H)。

【0569】 步驟4 - [4-[5-(二苯亞甲基胺基)-6-甲氧基-吲唑-2-基]環己基]甲醇。反應分兩批同時進行：在氮氣下將[4-(5-溴-6-甲氧基 -吲唑-2-基)環己基]甲醇(500 mg、1.47 mmol)、二苯基甲亞胺(534 mg、2.95 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (134 mg、147 μmol)、Xantphos (170 mg、294 μmol)及t-BuOK (496 mg、4.42 mmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在80℃攪拌1小時。完成後，藉由甲醇(1 mL)淬滅合併之反應混合物，過濾，且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(PE: EA=1: 2)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(600 mg，11%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 440.2 $(M+H)^+$。

【0570】 步驟5 - [4-(5-胺基-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇。向[4-[5-(二苯亞甲基胺基)-6-甲氧基-吲唑-2-基]環己基]甲醇(650 mg，1.48 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(2 M於水中，18.7 mL)。

在20℃攪拌反應混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由逆相(0.1% $NH_3•H_2O$)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(180 mg，33%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 276.1 $(M+H)^+$。

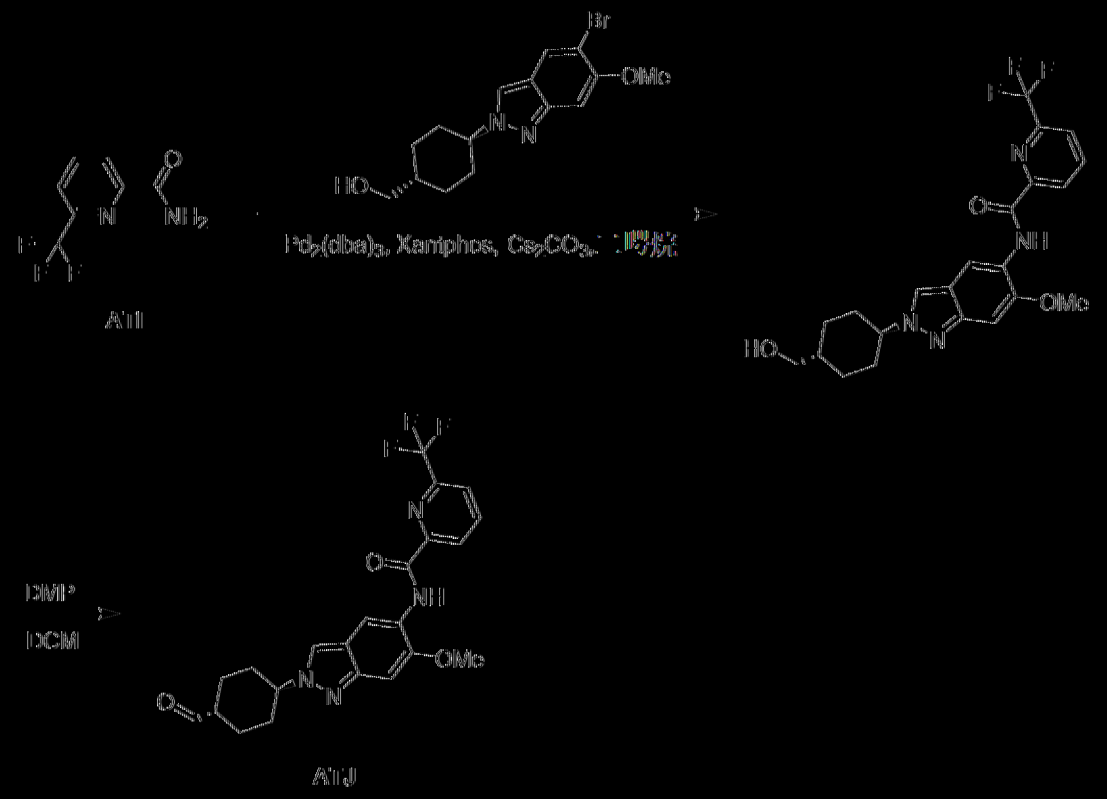
【0571】 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物ATI)



【0572】 步驟1 - 6-(三氟甲基)吡啶-2-碳醯氯。在0℃向6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(21.0 g，109 mmol，CAS# 131747-42-7)及DMF (401 mg，5.49 mmol)於DCM (300 mL)中之混合物中添加$(COCl)_2$ (27.9 g，219 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(22 g，95%產率)。

【0573】 步驟2 - 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在0℃向6-(三氟甲基)吡啶-2-碳醯氯(21.5 g，102 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加$NH_3·H_2O$ (143 g，1.03 mol，158 mL，25%溶液)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物以移除THF，且隨後過濾，得到呈淡黃色固體之標題產物的濾餅(19 g，90%產率)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 - 8.24 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.78 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 191.0 $(M+H)^+$。

【0574】 N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物ATJ)

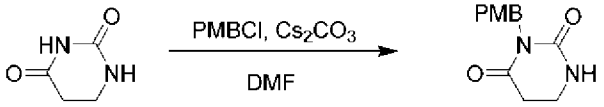


[0575] 步驟1：N-[2-[4-(羥甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向[4-(5-溴-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇(6.50 g，19.1 mmol，經由中間物ATE之步驟1至3合成)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (1.75 g，1.92 mmol)、Xantphos (2.22 g，3.83 mmol)、Cs_2CO_3 (12.4 g，38.3 mmol)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(4.01 g，21.0 mmol，中間物ATI)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應物過濾且真空濃縮，得到殘餘物。用DCM (150 mL)稀釋殘餘物，且用水(2×30 mL)洗滌。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，PE/EA：1/1)純化殘餘物，得到呈灰色固體之標題化合物(6.50 g，75%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77 - 4.26 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.06 (m,

2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H), 1.55 - 1.40 (m, 1H), 1.25 - 1.03 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 449.4 (M+H)$^+$。

【0576】 步驟2 - N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(6.70 g，14.9 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加DMP (7.60 g，17.9 mmol)。在25℃攪拌混合物2小時。完成後，將反應混合物用DCM (100 mL)稀釋且在0℃藉由和$Na_2S_2O_3$ (100 mL)及飽和$NaHCO_3$ (100 mL)淬滅。隨後在25℃攪拌混合物30分鐘。之後，分離有機層，隨後用飽和$NaHCO_3$ (100 mL)及飽和NaCl (100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。用(EA/DCM=10/1)濕磨殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(6.6 g，95%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 447.2 (M+H)$^+$。

【0577】 3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTJ)

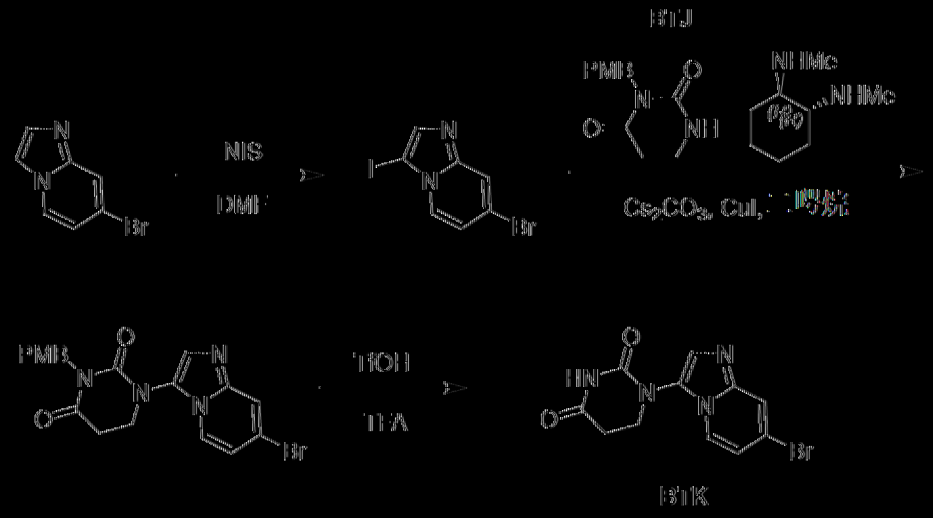


BTJ

【0578】 在25℃向六氫嘧啶-2,4-二酮(3.0 g，26.3 mmol，CAS# 504-07-4)於DMF (60 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (17.1 g，52.6 mmol)，隨後在25℃將1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(3.71 g，23.6 mmol)緩慢地逐滴添加

至混合物中。在25℃攪拌混合物2小時。完成後，過濾反應物且藉由EA (30 mL×2)洗滌濾餅。將濾液倒入水(150 mL)中且用EA (100 mL×2)萃取。用水(100 mL)及飽和鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮，得到粗產物。將粗產物懸浮於EA/PE (1/1，80 mL)中且攪拌0.5小時。過濾懸浮液，乾燥濾餅，得到呈白色固體之化合物(2.80 g，產率45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.42 - 7.30 (m, 2H), 6.90 - 6.62 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (dt, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

[0579] 1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTK)



[0580] 步驟1 - 7-溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶。在25℃向7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(9.50 g，48.2 mmol，CAS# 808744-34-5)於DMF (150 mL)中之溶液中添加NIS (13.0 g，57.8 mmol)。在100℃攪拌混合物1小時。完成後，將反應混合物倒入400 mL水中且用EtOAc (200 mL×2)萃取。將有機層用水(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由急驟矽膠層析(120 g管柱，溶離劑0至5%乙酸乙酯/石油醚梯度，150 mL/min)純化粗產物，得到呈黑棕色固體之化合物

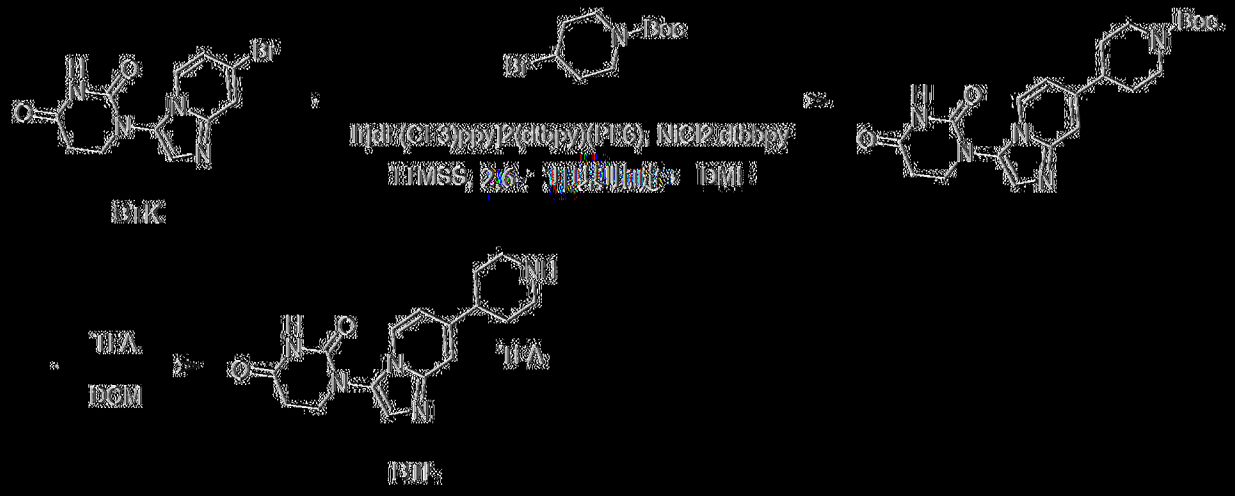
(11.6 g，產率74%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.0, 7.3 Hz, 1H)。

【0581】 步驟2 - 1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮。在N_2下，於25℃向3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(4 g，17.08 mmol，中間物BTJ)、7-溴-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶(6.62 g，20.49 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (11.1 g，34.1 mmol)、CuI (650 mg，3.42 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(485 mg，3.42 mmol，CAS# 68737-65-5)。隨後在80℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入200 mL水中且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用水(200 mL)及飽和鹽水(200 mL)洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由矽膠層析(用石油醚/乙酸乙酯= 10/1至0/1溶離)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(2.00 g，產率27%)。

【0582】 步驟3 - 1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。在65℃攪拌1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(2.30 g，5.36 mmol)於TfOH (1.5 mL)中之溶液4小時。完成後，濃縮混合物，得到殘餘物，隨後在0℃用TEA將殘餘物之pH調節至6-7。隨後濃縮混合物，得到殘餘物。將殘餘物懸浮於EtOAc (30 mL)中且攪拌0.5小時。接下來，過濾懸浮液且濃縮濾餅，得到呈白色固體之標題化合物(1.55 g，產率84%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* =

6.4 Hz, 2H)。

[0583] 1-[7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTL)

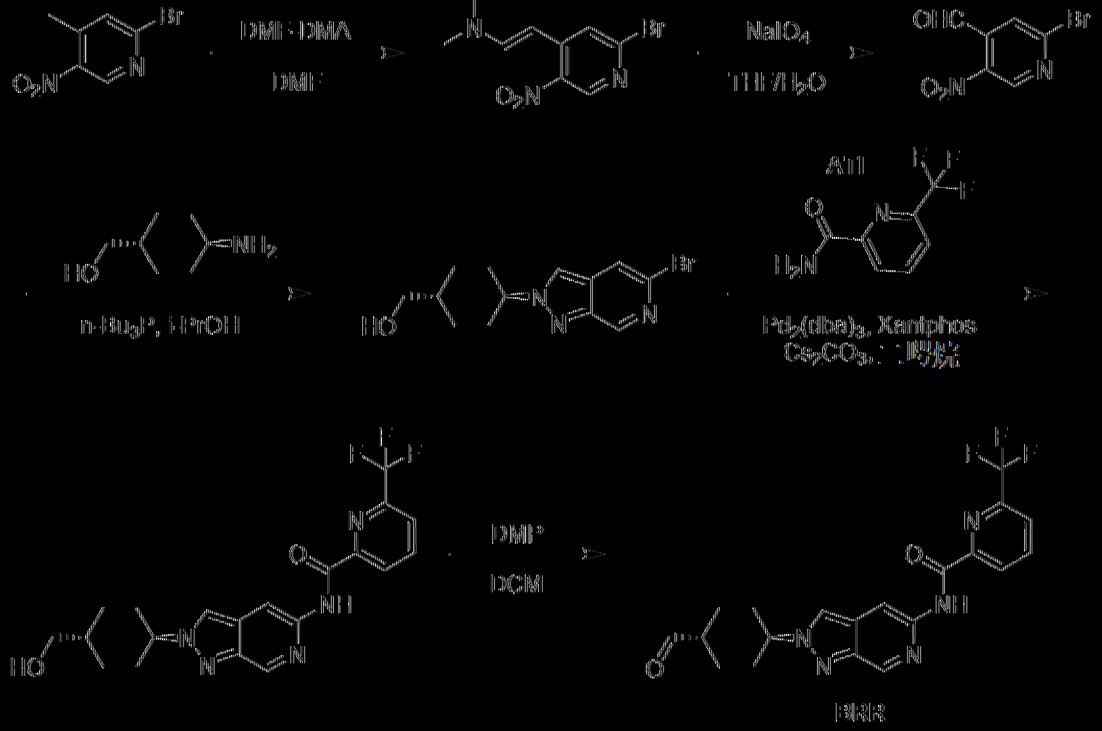


[0584] 步驟1 – 4-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-3,5-二甲基-2-側氧基-苯并咪唑并[1,4-a]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向配備有攪拌棒之8 mL小瓶中添加含1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(61.8 mg，0.20 mmol，中間物BTK)、4-溴哌啶-1-甲酸三級丁酯(68.7 mg，260 μmol，CAS# 180695-79-8)、Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy)(PF6) (2.24 mg，2.00 μmol)、$NiCl_2$.dtbbpy (398 ug、1.00 μmol)、TTMSS (49.7 mg，200 μmol，61.7 μL)、2,6-二甲基吡啶(42.9 mg，400 μmol，46.6 μL)之DME (2 mL)。將小瓶密封且置於氮氣下。隨後攪拌反應物且用34 W藍色LED燈(相距7 cm)照射，使用冷卻風扇以使反應溫度保持在25℃下14小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm；移動相：水(0.225% FA)-ACN]；B%：1%-30%，11.5 min]純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(25.0 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H),

2.83 – 2.77 (m, 5H), 1.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 9H); LCMS (ESI+) *m/z* 414.2 (M+H)+。

[0585] 步驟2 – 1-[7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(19.0 mg，45.9 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (292 mg，2.57 mmol，190 μL)。在25℃攪拌反應混合物0.5小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.55 mg，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 2H); LC-MS (ESI+) *m/z* 314.0 (M+H)+。

[0586] N-[2-(4-甲醯基環己基)吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BRR)



【0587】 步驟1 - (E)-2-(2-溴-5-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙胺。向2-溴-4-甲基-5-硝基-吡啶(10.0 g，46.0 mmol，CAS# 23056-47-5)於DMF (160 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (10.9 g，92.1 mmol)，且在60℃攪拌該混合物2小時。隨後用水(340 mL)稀釋反應物，且用EA (60 mL×3)萃取。用NaCl水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。將殘餘物用EA/PE (10/1，100 mL)濕磨，過濾，得到呈棕色固體之標題化合物(7.70 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H)。

【0588】 步驟2 - 2-溴-5-硝基-吡啶-4-甲醛。在20℃向(E)-2-(2-溴-5-硝基-4-吡啶基)-N,N-二甲基-乙胺(6.70 g，24.6 mmol)於THF (134 mL)及H_2O (134 mL)中之溶液中添加$NaIO_4$ (15.8 g，73.8 mmol)，持續16小時。完成時，向反應混合物中添加$Na_2S_2O_3$水溶液(50 mL)。隨後在25℃攪拌反應混合物10 min。在經由濾紙過濾之後，將濾液用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。用NaCl水溶液(50 mL)洗滌合併之有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析(PE/EA=100/1、50/1、30/1、0/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.00 g，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.51 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

【0589】 步驟3 - [4-(5-溴吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)環己基]甲醇。向2-溴-5-硝基-吡啶-4-甲醛(3.00 g，12.99 mmol)及(4-胺基環己基)甲醇(1.85 g，14.2 mmol)於i-PrOH (80 mL)中之溶液中添加三丁基膦烷(7.88 g，38.9 mmol，CAS# 1467-84-1)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，

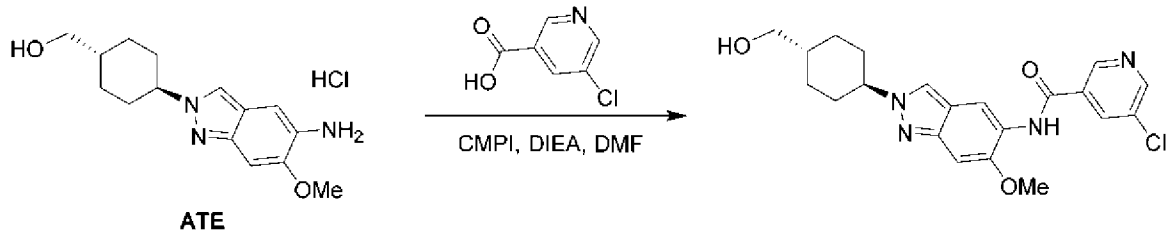
將反應混合物用水(200 mL)稀釋且用EA (50 mL×2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析(PE/EA=5/1、1/1、0/1)純化殘餘物，隨後用PE (2 mL)濕磨殘餘物30 min。獲得呈黃色固體之標題化合物(0.870 g，21%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 309.9 $(M+H)^+$。

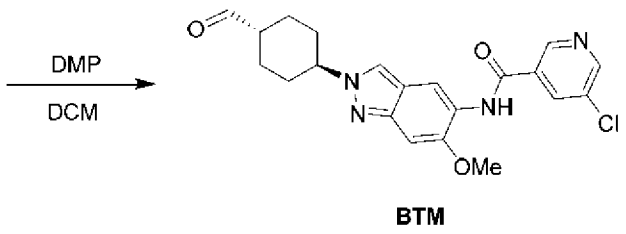
【0590】 步驟4 - N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在N_2下向[4-(5-溴吡唑并[3,4-c]吡啶-2-基)環己基]甲醇(500 mg，1.61 mmol)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(306 mg，1.61 mmol，中間物ATI)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (147 mg，161 μmol)、Xantphos (186 mg，322 μmol)及Cs_2CO_3 (1.58 g，4.84 mmol)。隨後在80℃攪拌混合物16小時。完成後，過濾反應混合物，且將濾液用水(50 mL)稀釋並用EA (20 ml×2)萃取。隨後用NaCl水溶液(10 mL)洗滌經合併之有機層。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析(PE/EA=10/1、5/1、1/1、0/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(180 mg，26.63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 2H), 8.15 - 7.88 (m, 3H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 5H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.44 - 1.42 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 1H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 420.3 $(M+H)^+$。

【0591】 步驟5 - N-[2-(4-甲醯基環己基)吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]-6-

(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(80.0 mg，190 μmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加DMP (121 mg，286 μmol，88.58 μL)。在0℃攪拌混合物6小時。完成後，過濾反應混合物，且將濾液用$NaHCO_3$ (5 mL)及$Na_2S_2O_3$ (5 mL)之水溶液洗滌並用DCM (10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(70.0 mg，87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.65 - 8.51 (m, 2H), 8.16 - 7.88 (m, 3H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 5H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.43 (s, 1H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 418.2 $(M+H)^+$。

【0592】 5-氯-N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺(中間物BTM)



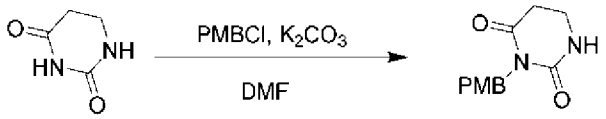


【0593】 步驟1 - 5-氯-N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺。向[4-(5-胺基-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇(200 mg，726 μmol，中間物ATE)於DMF (6 mL)中之溶液中添加含CMPI (167 mg，653 μmol)、5-氯吡啶-3-羧酸(103 mg，653 μmol，CAS# 22620-27-

5)及DIEA (375 mg，2.91 mmol)之DMF (6 mL)。隨後在25℃攪拌反應混合物1小時。完成後，減壓濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(220 mg，73%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 415.3 $(M+H)^+$。

【0594】 步驟2 - 5-氯-N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺。向5-氯-N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺(50.0 mg，120 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DMP (61.3 mg，144 μmol)。隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，在25℃用$Na_2S_2SO_3$水溶液(10 mL)及$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅反應混合物。隨後，將混合物用$NaHCO_3$水溶液(15 mL)稀釋且用DCM (10 mL×2)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體之粗標題產物(49.0 mg，98%產率)。

【0595】 3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物BRW)

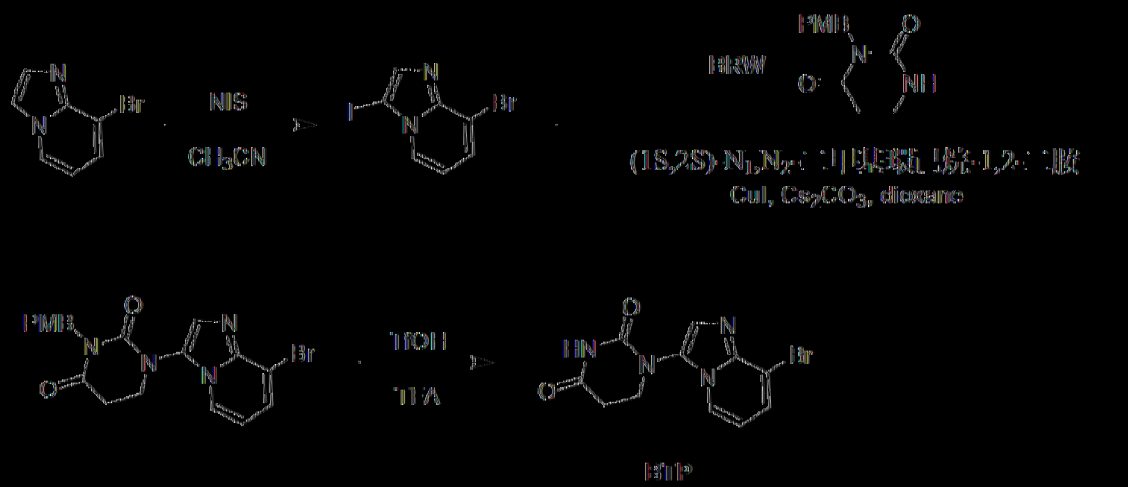


BRW

【0596】 在25℃向二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.0 g，87.6 mmol，CAS# 504-07-4)於DMF (100 mL)中之混合物中添加PMB-Cl (13.7 g，87.6 mmol，11.9 mL)、Cs_2CO_3 (28.5 g，87.6 mmol)。隨後在50℃攪拌混合物3小時。完成後，將反應混合物用水(100 mL)淬滅，且用EtOAc (3×50 mL)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由在25℃下自EA/PE (20 mL，v/v = 1/1)再結晶來純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(9.40 g，產率45%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81

(s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 – 3.20 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

[0597] 1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-氮螺[2,4]庚烷-1,3-二酮(中間物BTP)



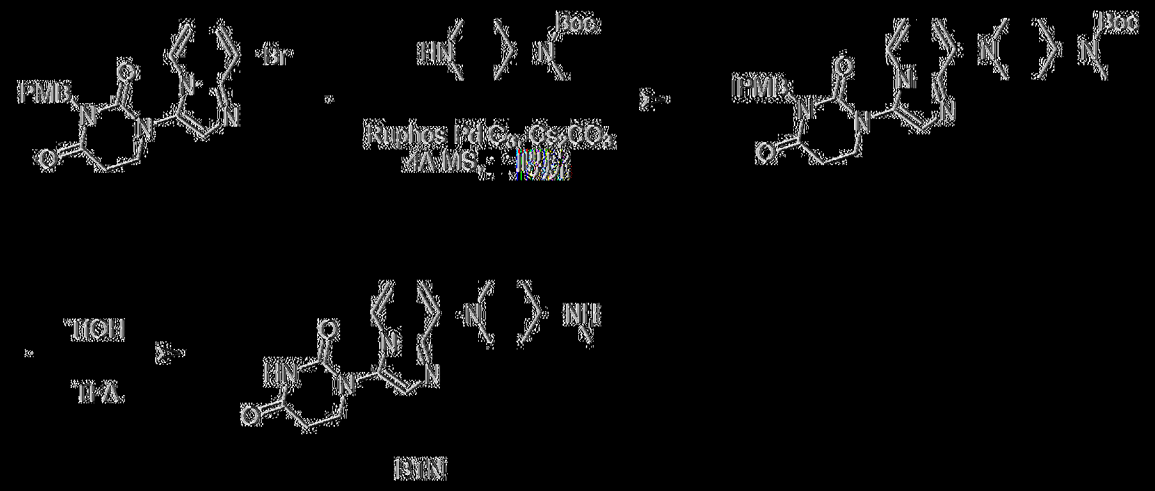
[0598] 步驟1 – 8-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶。在25℃向8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(5.00 g，25.3 mmol，CAS# 850349-02-9)於CH_3CN (30 mL)中之溶液中添加NIS (5.71 g，25.3 mmol)。在25℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由矽膠管柱純化混合物，得到呈淺綠色固體之標題化合物(7.30 g，產率89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

[0599] 步驟2 – 1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3-氮螺[2,4]庚烷-1,3-二酮。在N_2下，將8-溴-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(500 mg，1.55 mmol)、3-(4-甲氧基苯甲基)-3-氮螺[2,4]庚烷-1,3-二酮(362 mg，1.55 mmol，中間物BRW)、CuI (58.9 mg，309 μmol)、Cs_2CO_3 (1.01 g，3.10 mmol)及(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(44.0 mg，309 μmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物在60℃攪拌6小時。完

成後，經由矽藻土過濾混合物，且真空濃縮濾液。殘餘物係藉由逆相急驟(120 g閃蒸塔，Welch Ultimate XB_C18，20-40 μm；120 A，5%至35% MeCN/H_2O，0.5% FA/H_2O)純化，且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge，150 mm*25 mm*10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]；B%：22%-52%，10 min)進一步純化，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (dd, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.02 (s, 2H)。

【0600】步驟3 - 1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。將1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0 mg，116 μmol)於TFA (0.5 mL)及TfOH (0.01 mL)中之溶液在70℃攪拌2.5小時。完成後，真空濃縮混合物。殘餘物係藉由製備型HPLC (Waters xbridge，150 mm*25 mm*10 μm，水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN，1%至30% MeCN/H_2O，11 min)純化，且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18，150 mm*25 mm*10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-MeCN]；MeCN%：0%-20%，11 min)進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(3.19 mg，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.2 Hz, 2H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 308.9 $(M+H)^+$。

【0601】1-[8-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTN)

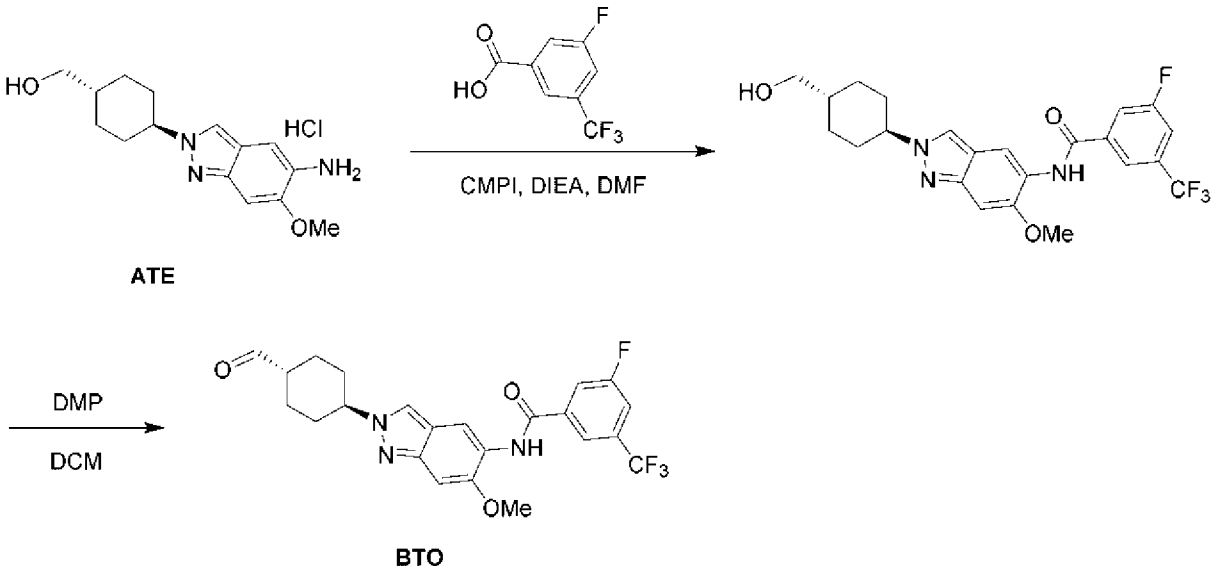


[0602] 步驟1：(1-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸[三級]丁酯。將1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200 mg，465 μmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)、甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸[三級]丁酯(199 mg，931 μmol、CAS# 108612-54-0)、RuPhos Pd G_3 (38.9 mg，46.5 μmol)、Cs_2CO_3 (455 mg，1.40 mmol)及4Å 分子篩(200 mg)於二噁烷(8 mL)中之混合物在100℃攪拌12小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相急驟(C18，10%至50% MeCN/H_2O，含有0.1% FA/H_2O)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(100 mg，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.82 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.42 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 5H), 1.96 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 563.3 (M+H)$^+$。

[0603] 步驟2：1-(8-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。將(1-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側

氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(100 mg，177 μmol)於TFA (1 mL)及TfOH (0.02 mL)中之溶液在60℃攪拌3小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相急驟(C18，10%至40% MeCN/H_2O，含有0.1% FA/H_2O)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(64.0 mg，90%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 343.0 $(M+H)^+$。

【0604】 3-氟-N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(中間物BTO)

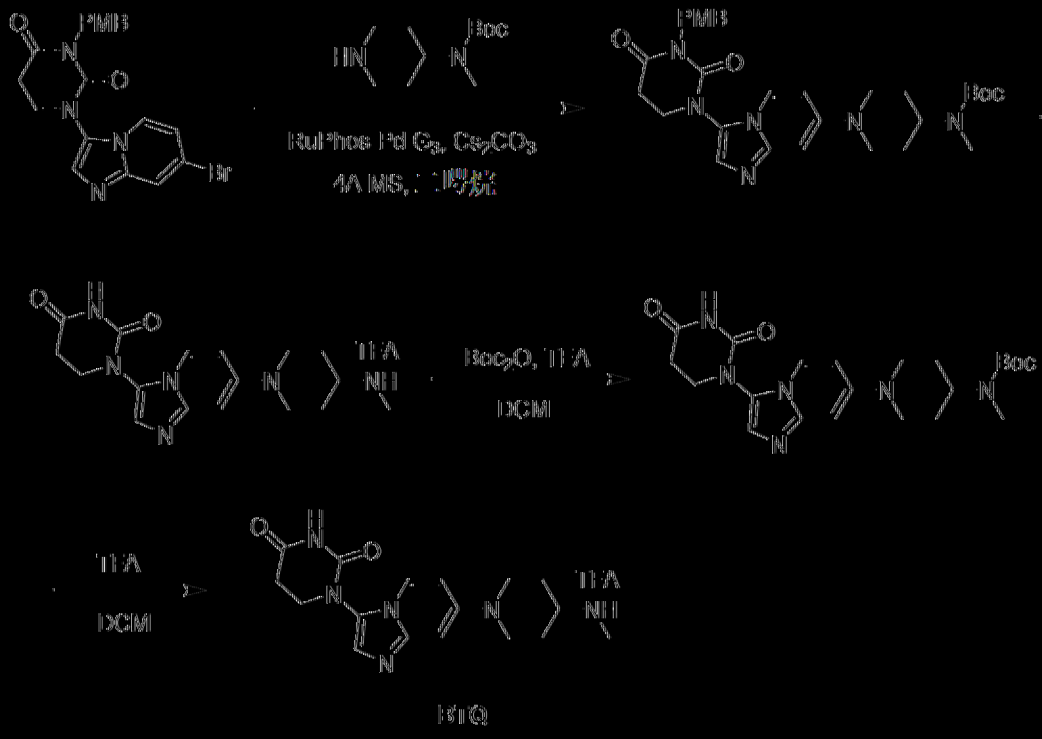


【0605】 步驟1 - 3-氟-N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-5-(三氟甲基)苯甲醯胺。向3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(146 mg，705 μmol，CAS# 161622-05-5)於DMF (3 mL)中之溶液中添加CMPI (180 mg，705 μmol)及DIEA (248 mg，1.92 mmol)，隨後在25℃攪拌混合物5 min。接下來，向上述混合物中添加[4-(5-胺基-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇(200 mg，641 μmol，HCl，中間物ATE)於DMF (2 mL)中之溶液，且在25℃攪拌反應物1小時。完成後，將反應混合物用水(0.05 mL)淬滅，且用EtOAc (30 mL)稀釋。用鹽水(2×10 mL)洗滌有機層。分離有機

層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(210 mg，70.34%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 466.4 (M+H)+。

[0606] 步驟2：3-氟-N-[2-(4-甲醯基環丁基)-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯甲醯胺。在25℃向3-氟-N-[2-[4-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，322 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMP (177 mg，418 μmol)，隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，將反應混合物用$Na_2S_2O_3$溶液(3 mL)淬滅，用DCM (20 mL)稀釋，且接著用$NaHCO_3$ (2×15 mL)洗滌。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(0.149 g，79%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 464.1 (M+H)+。

[0607] 1-[7-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTQ)



[0608] 步驟1：N-[1-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸[級]

酯　向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(400 mg，931 μmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)及N-甲基-N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(399 mg，1.86 mmol，CAS# 108612-54-0)於二噁烷(5 mL)中之混合物中添加RuPhos Pd G_3 (77.9 mg，93.1 μmol)、4Å分子篩(10 mg，931 μmol)及Cs_2CO_3 (910 mg，2.80 mmol)。隨後在100℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(100 mg，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 563.2 $(M+H)^+$。

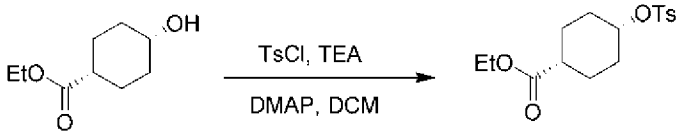
【0609】 步驟2 - 1-[7-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[1-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(90.0 mg，159 μmol)於TFA (2 mL)中之混合物中添加TfOH (0.1 mL)。在70℃攪拌反應混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(73.0 mg，99%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 343.2 $(M+H)^+$。

【0610】 步驟3 - N-[1-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-4- 哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯。向1-[7-[4-(甲基胺

基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(81.0 mg，177 μmol，TFA)於ACN (10 mL)中之混合物中添加Boc_2O (50.3 mg，230 μmol、53.0 μL)及TEA (53.8 mg，532 μmol、74.1 μL)。在25℃攪拌反應混合物12小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(78.0 mg，99%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 443.1 $(M+H)^+$。

【0611】 步驟4 - 1-[7-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[1-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(78.0 mg，176 μmol)於DCM (3 mL)中之混合物中添加TFA (770 mg，6.75 mmol，0.5 mL)。在25℃攪拌反應物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈淡黃色油狀物之標題化合物(78.0 mg，96%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$。

【0612】 4-(對甲苯磺醯氧基)環己烷甲酸乙酯(中間物AGK)

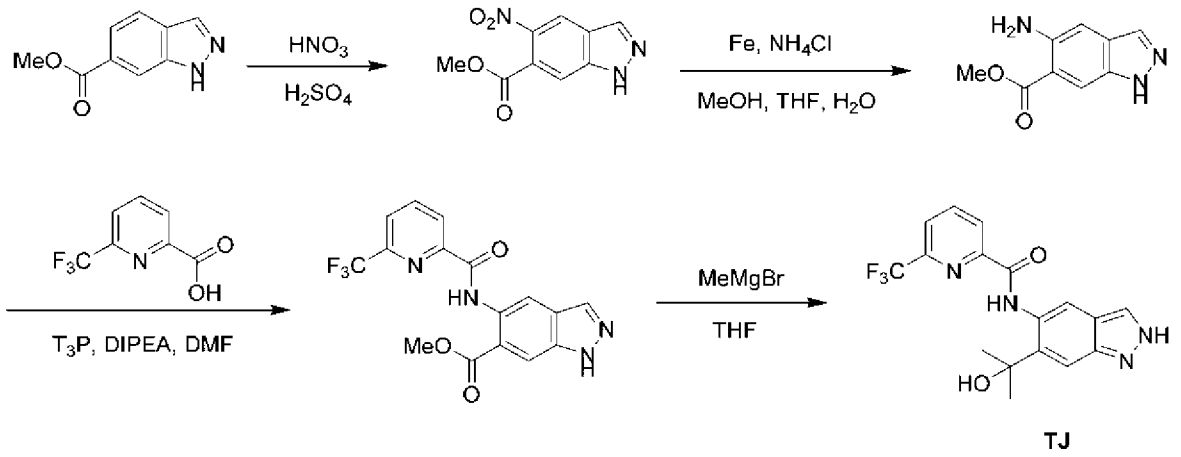


AGK

【0613】 在15℃向4-羥基環己烷甲酸乙酯(10.0 g，58.06 mmol，CAS# 75877-66-6)、DMAP (710 mg，5.81 mmol)及TEA (17.6 g，174 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中添加p-TsCl (22.1 g，116 mmol)。在15℃攪拌混合物16小時。完成後，用水(20 mL)淬滅反應物且分配混合物。真空濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(16.0 g，84%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.79 - 4.64 (m, 1H), 4.10 (q, *J* =

7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0614】 N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物TJ)



TJ

【0615】 步驟1 - 5-硝基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯。在-10℃至0℃在30分鐘內向1H-吲唑-6-甲酸甲酯(10.0 g，56.7 mmol)於H_2SO_4 (100 mL)中之溶液中添加HNO_3 (12.1 g，125 mmol，65%純度)於H_2SO_4 (20 mL)中之溶液。在-10℃至0℃攪拌混合物1小時。完成後，將混合物緩慢倒入冰/水(1.0 L)中。過濾混合物且用水(2×200 mL)洗滌濾餅。隨後收集濾餅且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(11.9 g，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0616】 步驟2 - 5-胺基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯。在25℃向5-硝基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(10.9 g，49.2 mmol)於MeOH (100 mL)及THF (60 mL) 中之溶液中添加NH_4Cl (26.3 g，492 mmol)於H_2O (100 mL)中之溶液。隨後在70℃分批添加Fe (13.7 g，245 mmol)至混合物中，且在70℃攪拌混合物1小時。完完成後，過濾混合物且用EA (200 mL)洗滌濾餅。真空濃縮濾液。用水(100 mL)洗滌殘餘物，且用EA (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得

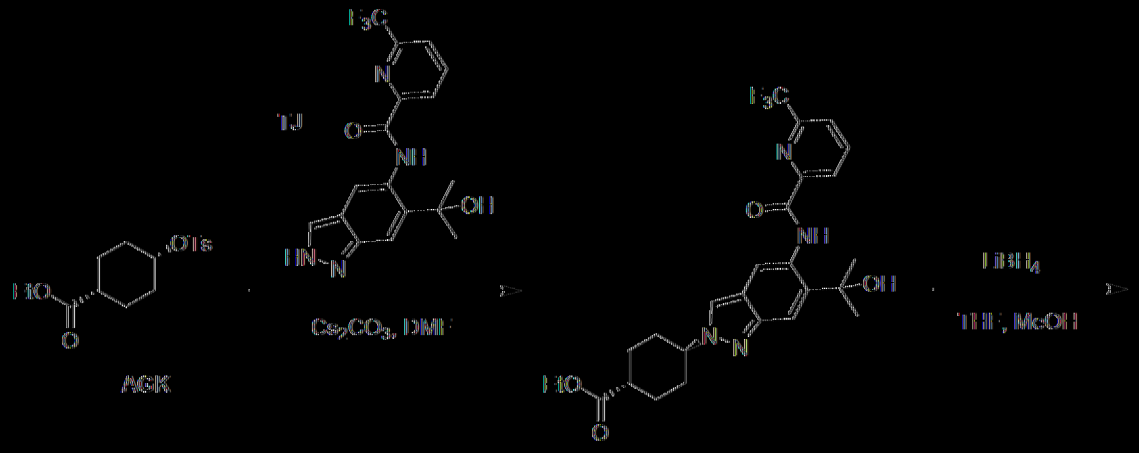
到呈黃色固體之標題化合物(7.30 g，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

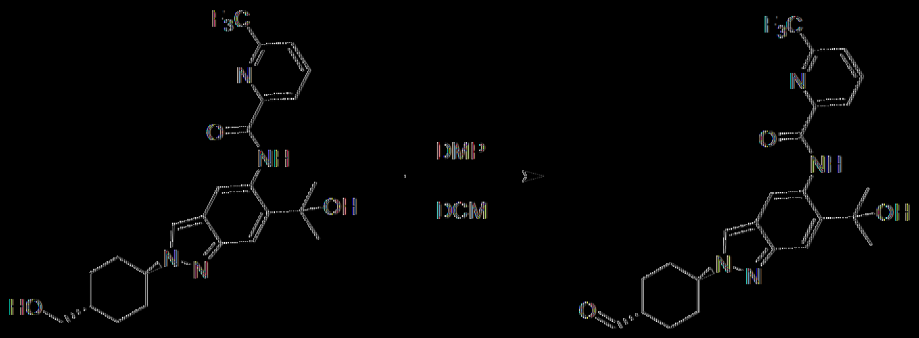
【0617】 步驟3 - 5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]-1H-吲唑-6-甲酸甲酯。在0℃向5-胺基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(7.20 g，37.6 mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(6.48 g，33.9 mmol，CAS# 131747-42-7)及DIPEA (7.35 g，56.8 mmol)於THF (70 mL)中之溶液中緩慢添加T_3P (47.9 g，44.8 mL，50 wt%)。隨後在0℃至5℃攪拌混合物2小時。完成後，用冷水(0.1 mL)淬滅反應物。用水(280 mL)稀釋混合物，且在25℃攪拌0.5小時。過濾混合物且用水(30 mL)洗滌濾餅。收集濾餅且真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(12.3 g，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0618】 步驟4 - N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在0℃向5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(4.00 g，10.9 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中緩慢添加MeMgBr-Et_2O溶液(3.0 M，29.3 mL)。在0至25℃攪拌混合物16小時。完成後，在0至10℃用飽和NH_4Cl (40 mL)緩慢淬滅反應物。用EA (3×40 mL)萃取混合物。真空濃縮合併之有機層。藉由逆相層析(FA條件)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.50 g，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s,

1H), 1.80 (s, 6H)。

[0619] N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物AGL)





[0620] 步驟1 - 4-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吡唑-2-基]環己烷甲酸乙酯。將N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(1.30 g，3.57 mmol，中間物TJ)、4-(對甲苯磺醯氧基)環己烷甲酸乙酯(2.33 g，7.14 mmol，中間物AGK)及Cs_2CO_3 (2.33 g，7.14 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物在80℃攪拌16小時。在15℃向混合物中添加4-(對甲苯磺醯氧基)環己烷甲酸乙酯(2.33 g，7.14 mmol)及Cs_2CO_3 (2.33 g，7.14 mmol)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，冷卻至15℃後，合併兩批之混合物，用水(100 mL)稀釋，且用EA (3×60 mL)萃取。將有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾

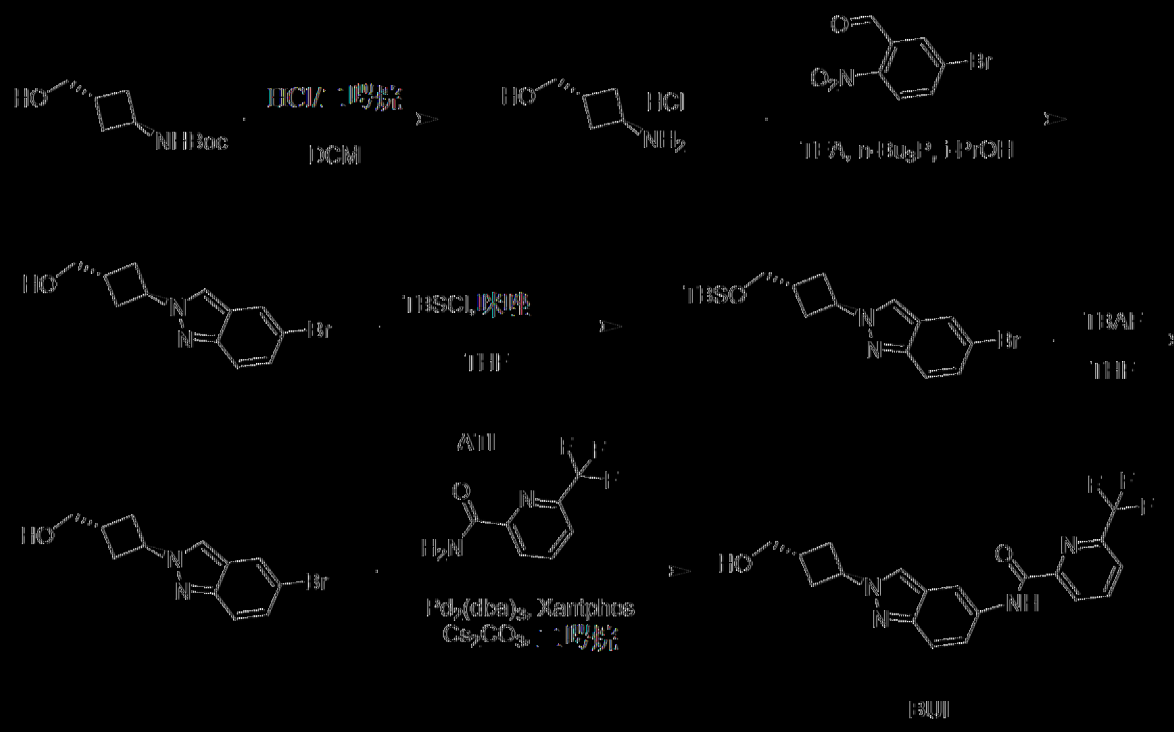
燥，過濾且真空濃縮。殘餘物係藉由逆相急驟及製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi Max-RP 150*50 mm*10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%: 52%-82%，11 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(530 mg，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.28 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.36 - 2.34 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0621】 步驟2 - N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在0℃向4-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環己烷甲酸乙酯(200 mg，385 μmol)於THF (3 mL)及MeOH (0.4 mL)中之溶液中添加$LiBH_4$ (21.0 mg，964 μmol)。在50℃攪拌混合物1小時。完成後，用NH_4Cl飽和水溶液(5 mL)淬滅反應物。用水(40 mL)稀釋混合物，隨後用EA (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淡黃色固體之標題化合物(180 mg，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.25 - 1.11 (m, 3H)。

【0622】 步驟3 - N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在0℃向N-[2-[4-(羥基甲基)環己

基]-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)吡唑-3-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(50.0 mg，104 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMP (89.0 mg，209 μmol)。在0至10℃攪拌混合物6小時。完成後，將反應物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(5 mL)淬滅，且用DCM (2×10 mL)萃取。將合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈淡黃色固體之標題化合物(49.0 mg，98%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 475.2 $(M+H)^+$。

[0623] N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]吡唑-3-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BUI)



BUI

[0624] 步驟1：(3-胺基環丁基)甲醇。在25℃向N-[3-(羥基甲基)環丁基]胺基甲酸三級丁酯(5.30 g，26.3 mmol；CAS# 167081-37-0)於DCM (30 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M，100 mL)，且在25℃攪拌混合物16小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之標題化合物(3.50 g，96%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.23 (s, 2H), 3.74

- 3.59 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 4.4, 8.9 Hz, 1H), 2.21 - 1.87 (m, 4H)。

【0625】 步驟2 - [3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲醇。在0℃向(3-胺基環丁基)甲醇(3.14 g，22.8 mmol)於i-PrOH (50 mL)中之溶液中添加Et_3N (7.70 g，76.0 mmol)。在0℃攪拌混合物0.5小時，隨後向該混合物中添加5-溴-2-硝基-苯甲醛(3.5 g，15.2 mmol，CAS# 20357-20-4)且在25℃攪拌2小時。接下來，將三丁基膦烷(9.24 g，45.6 mmol)添加至混合物中，且升溫至80℃並攪拌2小時。完成後，將反應混合物倒入50 mL水中且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，PE/EA=50: 1至EA)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(3.60 g，84%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 280.9 $(M+H)^+$。

【0626】 步驟3 - [3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷。在25℃向[3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲醇(3.00 g，10.6 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TBSCl (1.93 g，12.8 mmol)、咪唑(1.09 g，16.0 mmol)，隨後在25℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入50 mL水中且用EtOAc (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=100/1至50/1)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.00 g，23%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.2, 9.4 Hz, 1H), 5.08-5.16 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (td, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s,

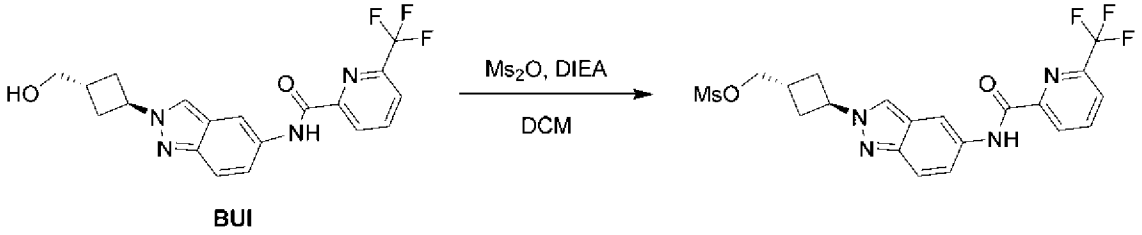
6H)。

【0627】 步驟4 - [3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲醇。向[3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲氧基-三級丁基-二甲基-矽烷(1.00 g，2.53 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M，2.78 mL)且在25℃攪拌1小時。完成時，將混合物倒入水(40 mL)中且用EA (20 mL×2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=100:1，5:1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(650 mg，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 2.8, Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 2H)。

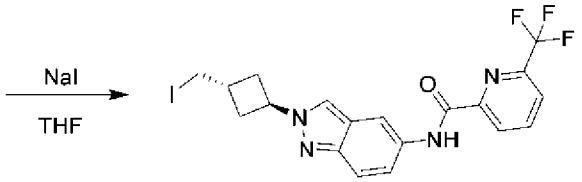
【0628】 步驟5 - N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。在N_2下，於25℃向[3-(5-溴吲唑-2-基)環丁基]甲醇(0.45 g，1.60 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(365 mg，1.92 mmol，中間物ATI)、Cs_2CO_3 (1.04 g，3.20 mmol)$Pd_2(dba)_3$ (146 mg，160 μmol)及二三級丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦烷(67.9 mg，160 μmol)。隨後在100℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物用水(20 mL)稀釋且用EA (20 mL×2)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=100:1至1/3)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(350 mg，56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 5.16-5.24 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.0

Hz, 2H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 2H)。

【0629】 N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-[4-(碘甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BUJ)



BUI



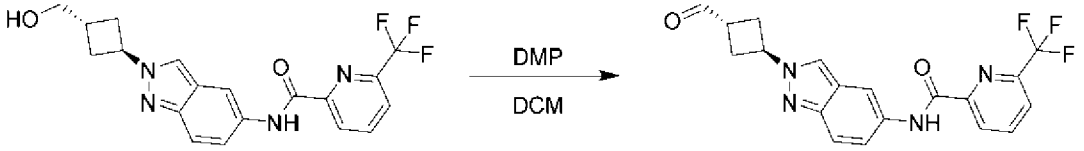
BUJ

【0630】 步驟1 - 甲烷磺酸[3-[5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁基]甲酯。向N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(0.06 g，153 μmol，中間物BUI)於THF (2 mL)中之溶液中添加甲烷磺酸甲基磺醯酯(80.3 mg，461 μmol)及DIEA (79.4 mg，614 μmol)。隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，將反應混合物倒入10 mL水中且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(68.0 mg，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (s, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 2H), 8.26 - 8.11 (m, 2H), 8.05 - 7.87 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H)。

【0631】 步驟2 - N-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-[4-(碘甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向甲烷磺酸[3-[5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁基]甲酯(66.0 mg，140 μmol)於THF (2

mL)中之溶液中添加NaI (95.0 mg，634 μmol)。隨後在65℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入10 mL水中且用EtOAc (10 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(65 mg，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 8.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 5.28 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 2H)。

【0632】 N-[2-(3-甲醯基環丁基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BTT)

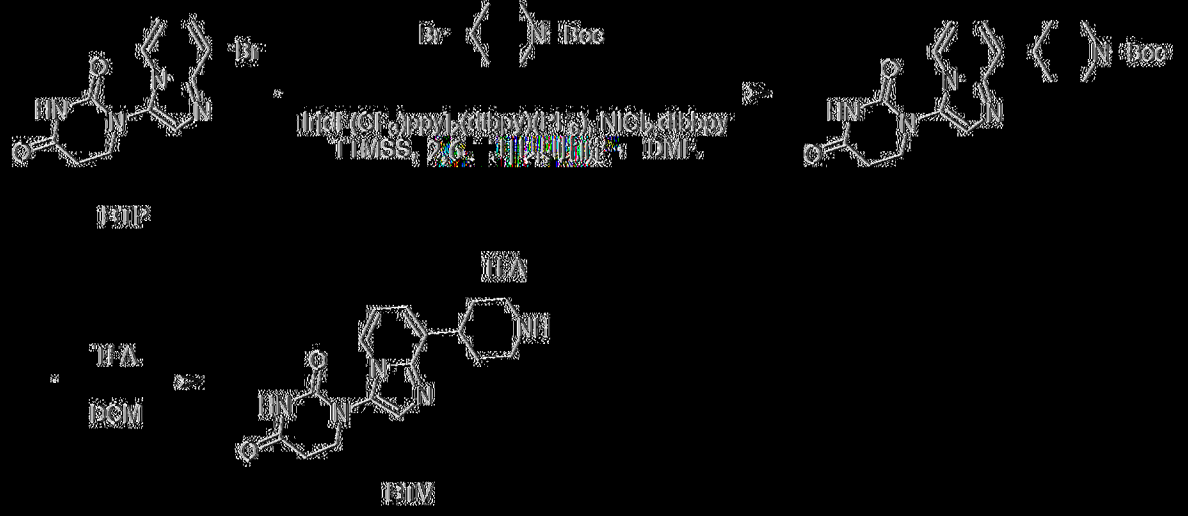


BUI　　BTT

【0633】 向N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(80.0 mg，205 μmol，中間物BUI)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DMP (104 mg，245 μmol)。在25℃攪拌混合物0.5小時。完成後，將混合物用DCM (5 mL)稀釋，隨後用飽和$NaHCO_3$ (15 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$ (15 mL)淬滅。隨後在25℃攪拌混合物0.5小時。接下來，用飽和$NaHCO_3$ (15 mL×3)洗滌有機層。分離有機層且用飽和NaCl (10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(79.0 mg，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 5.16

(1, J = 8.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 4H), 2.52 (s, 1H)。

[0634] 1-[8-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BTV)



[0635] 步驟1 - 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸[級]酯。向1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(0.90 g，2.91 mmol，中間物BTP)及4-溴哌啶-1-甲酸[級]酯(999 mg，3.78 mmol，CAS# 180695-79-8)於DME (2 mL)中之溶液中添加Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy)(PF6) (32.6 mg，29.1 μmol)、NiCl2.dtbbpy (5.79 mg，14.5 μmol)、TTMSS (723 mg，2.91 mmol)、2,6-二甲基吡啶(623 mg，5.82 mmol)。密封小瓶(15 mL)且置放在氮氣下，且攪拌反應物，並用10 W [455 nm]藍色LED燈(相距3 cm)照射，使用冷卻水以使反應溫度保持在25℃下16小時。完成後，用ACN (8 mL)稀釋混合物。隨後用水(40 mL)稀釋混合物且用EA (20 mL×2)萃取。合併之有機層經Na2SO4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物係藉由逆相(0.1% FA條件)及製備型HPLC (管柱：3_Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm；移動相：[水(10 mM NH4HCO3)-ACN]；B%: 20%-50%，10 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(130 mg，10%產率)。1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.05 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。LC-MS (ESI+) *m/z* 414.2 $(M+H)^+$。

[0636] 步驟2 – 1-[8-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸[三級]酯(70.0 mg，169 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (359 mg，3.15 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(70.0 mg，89%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) *m/z* 314.1 $(M+H)^+$。

[0637] 4-溴-2-碘-5-甲氧基苯胺(中間物BCT)

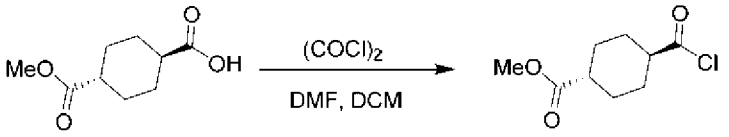


[0638] 步驟1 – 2-碘-5-甲氧基苯胺。向1-碘-4-甲氧基-2-硝基苯(12.5 g，44.8 mmol，CAS# 58755-70-7)於EtOH (200 ml)及H_2O (40 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (24.0 g，448 mmol)及Fe (15.0 g，269 mmol)。使混合物在80℃回流3小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(10.5 g，94%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[0639] 步驟2 – 4-溴-2-碘-5-甲氧基苯胺。向2-碘-5-甲氧基-苯胺(5.00 g，20.1 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加NBS (3.57 g，20.1 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物且藉由

管柱層析(SiO_2，PE:EA=10:1至5:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(6.30 g，96%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

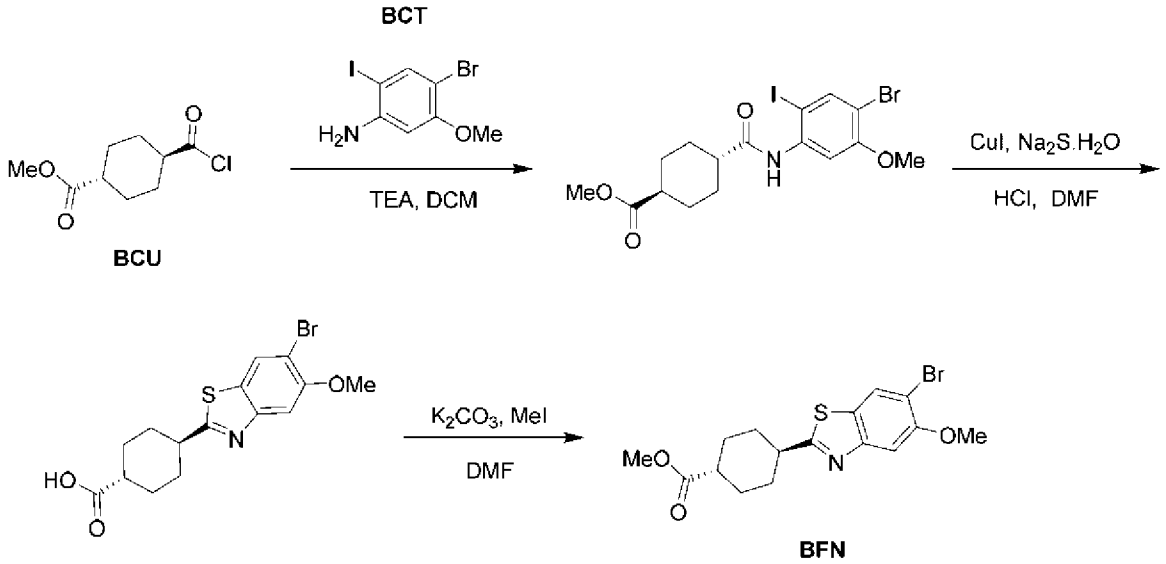
【0640】 (1R,4r)-4-(氯羰基)環己烷甲酸甲酯(中間物BCU)



BCU

【0641】 向4-甲氧基羰基環己烷羧酸(500 mg，2.69 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMF (19.6 mg，268 μmol，20.6 μL)及$(COCl)_2$ (511 mg，4.03 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(549 mg，99%產率)。

【0642】 4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)環己烷甲酸甲酯(中間物BFN)



BFN

【0643】 步驟1 - (1r,4r)-4-((4-溴-2-碘-5-甲氧基苯基)胺甲醯基)環己烷甲酸甲酯。向4-溴-2-碘-5-甲氧基-苯胺(880 mg，2.68 mmol，中間物BCT)及Et3N (814 mg，8.05 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加4-氯

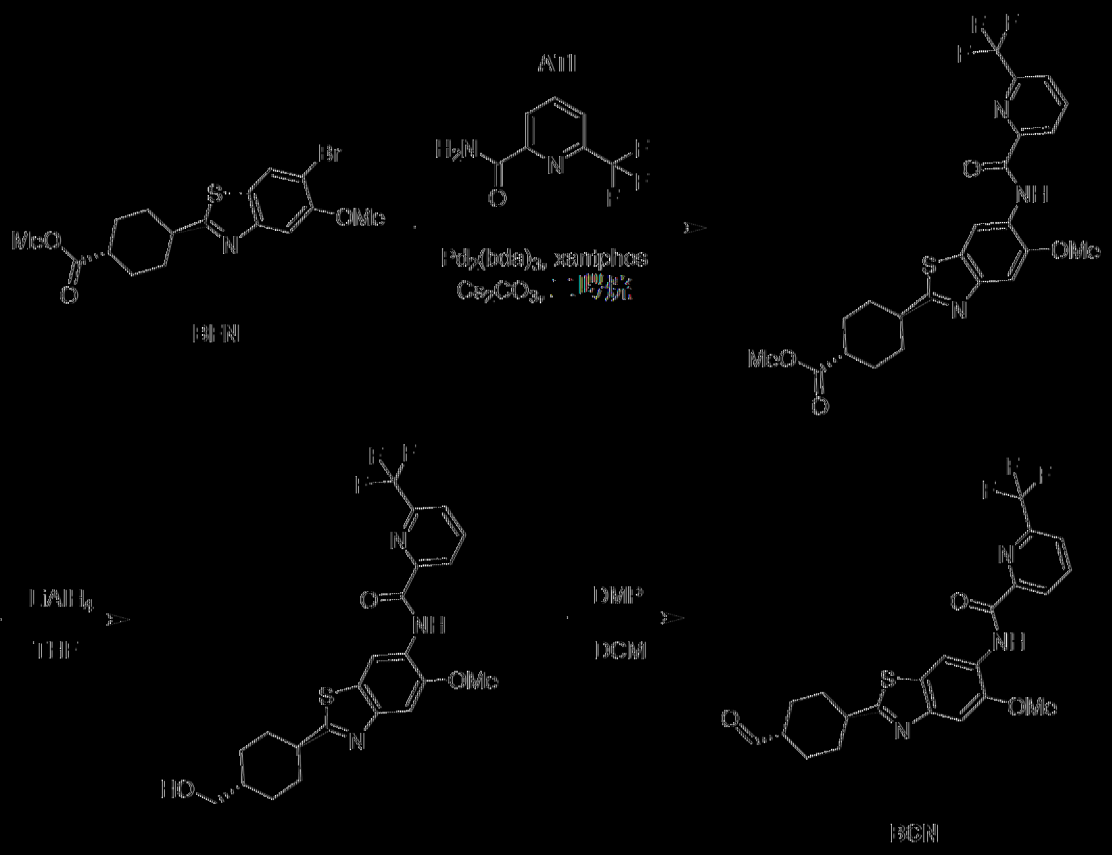
羰基環己烷甲酸甲酯(549 mg，2.68 mmol，中間物BCU)。在25℃攪拌混合物12小時。完成後，用水(50 mL)洗滌反應混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，並且用(PE:EA=3:1)濕磨殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，60%產率)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.15 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 1.69 - 1.49 (m, 4H)。

【0644】 步驟2 - (1R,4r)-4-(6-溴-5-羥基苯并[d]噻唑-2-基)環己烷羧酸。向4-[(4-溴-2-碘-5-甲氧基-苯基)胺甲醯基]環己烷甲酸甲酯(0.8 g，1.61 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加$Na_2S·9H_2O$ (774 mg，3.22 mmol)及CuI (61.4 mg，322 μmol)。在N_2下將混合物在80℃攪拌12小時。隨後將混合物冷卻至室溫且添加HCl (12 M，1.34 mL，36%溶液)。在25℃攪拌混合物5小時。完成後，將反應混合物用EA (100 mL)稀釋且用水(3 × 100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(570 mg，99%產率)。LC-MS (ESI^+) m/z 370.2 $(M+H)^+$。

【0645】 步驟3 - (1R,4r)-4-(6-溴-5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)環己烷甲酸甲酯。向4-(6-溴-5-羥基-1,3-苯并噻唑-2-基)環己烷羧酸(567 mg，1.59 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (440 mg，3.19 mmol)及MeI (678 mg，4.78 mmol)。在25℃攪拌混合物3小時。完成後，將反應混合物用EA (100 mL)稀釋且用水(3 × 100 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，並且藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)純化，得到呈白色固體之標題化合物(320 mg，47%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.71

(s, 3H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 4H)。

[0646] N-[2-(4-甲醯基環己基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BCN)



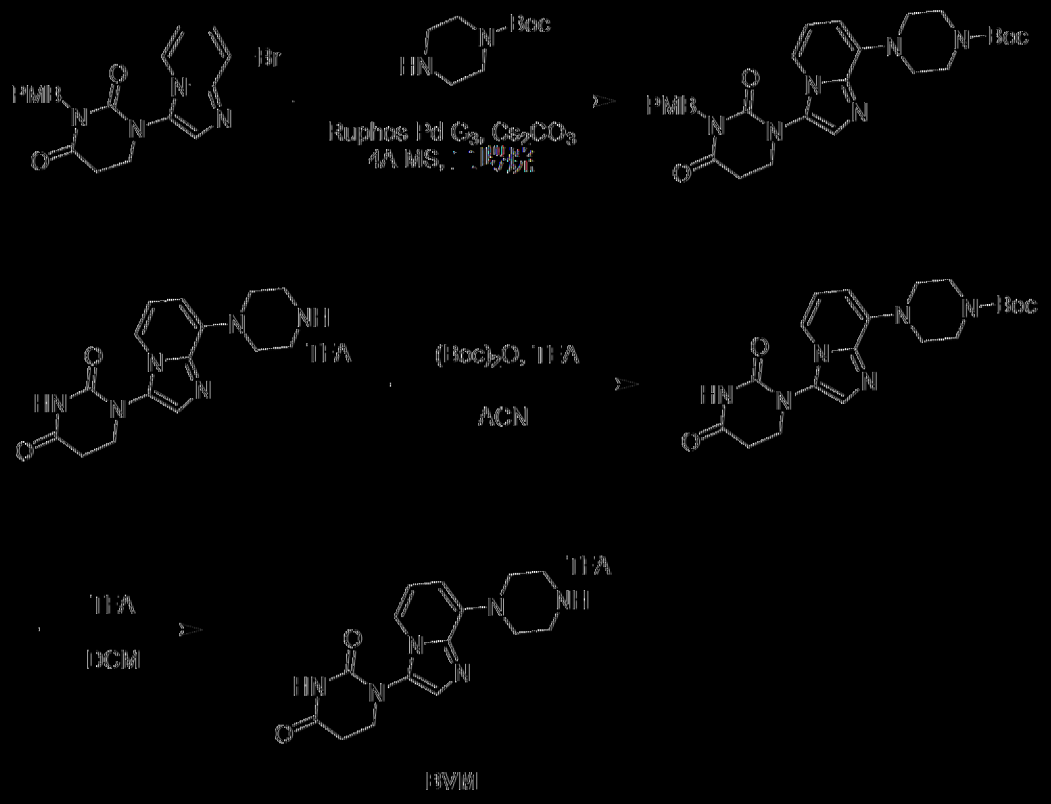
[0647] 步驟1 – (1R,4r)-4-(5-甲氧基-6-(6-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺基)苯并[d]噻唑-2-基)環己烷甲酸甲酯。向4-(6-溴-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)環己烷甲酸甲酯(300 mg，780 μmol，中間物BFN)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(163 mg，858 μmol，中間物ATD)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (71.4 mg，78.0 μmol)、Xantphos (90.3 mg，156 μmol)及Cs_2CO_3 (508 mg，1.56 mmol)。在N_2下將混合物在100℃攪拌6小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(300 mg，74%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.34 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.59 (m, 4H)。

【0648】 步驟2 - N-(2-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺。在0℃下向4-[5-甲氧基-6-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]-1,3- 苯并噻唑-2-基]環己烷甲酸甲酯(50.0 mg，101 μmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (3.85 mg，101 μmol)。在0℃攪拌混合物1小時。完成後，在0℃藉由水(0.05 mL)及NaOH (15%水溶液，0.05 mL)淬滅反應混合物。隨後混合物經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(47.0 mg，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 3.2, 13.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)。

【0649】 步驟3 - N-(2-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-5-甲氧基苯并[d]噻唑-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺。向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-6-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(47.0 mg，100 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DMP (51.4 mg，121 μmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，藉由添加$Na_2S_2O_3$ (水溶液3 mL)及$NaHCO_3$ (水溶液3 mL)淬滅反應混合物。隨後用DCM (2×20 mL)萃取混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(46.0 mg，98%產率)。LC-MS (ESI^+) m/z 464.1 $(M+H)^+$。

[0650] 1-(8-哌啶-1-基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVM)



BVM

[0651] 步驟1 – 4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸[級]丁酯。將1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)、哌啶-1-甲酸[級]丁酯(433 mg，2.33 mmol)、RuPhos Pd G3 (97.4 mg，116 μmol)、Cs_2CO_3 (1.14 g，3.49 mmol)、4Å分子篩(200 mg，2.33 mmol)於二㗁烷(8 mL)中之混合物用N_2吹掃三次且在100℃攪拌12小時。完成後，過濾混合物且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(400 mg，54%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 535.3 $(M+H)^+$。

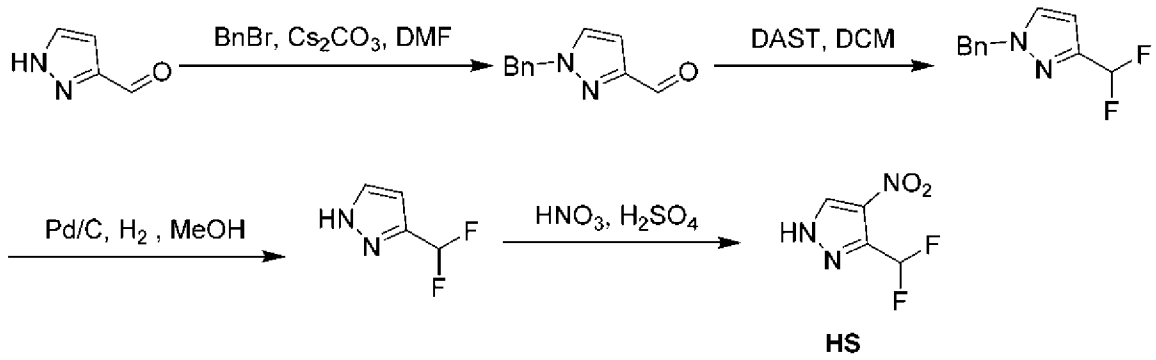
[0652] 步驟2 – 1-(8-哌啶-1-基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-

2,4-二酮。向4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(400 mg，748 μmol)於TFA (8 mL)中之混合物中添加TfOH (1.6 mL)。在70℃攪拌混合物3小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(300 mg，93%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI+) m/z 315.1 $(M+H)^+$。

【0653】 步驟3 - 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。在0℃向1-(8-哌啶-1-基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(300 mg，700 μmol，TFA鹽)於ACN (3 mL)中之混合物中添加TEA (70.8 mg，700 μmol)直至pH約7至8為止。接下來，添加含Boc_2O (229 mg，1.05 mmol)之ACN (3 mL)且在20℃攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，將合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物(290 mg，99%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 415.2 $(M+H)^+$。

【0654】 步驟4 - 1-(8-哌啶-1-基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，144 μmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加TFA (0.5 mL)。在20℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(62.0 mg，99%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI+) m/z 315.2 $(M+H)^+$。

【0655】 3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(中間物HS)



HS

【0656】 步驟1 - 1-苯甲基-1H-吡唑-3-甲醛。向1H-吡唑-3-甲醛(5.00 g，52.0 mmol，CAS#: 3920-50-1)及BnBr (9.34 g，54.6 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (42.4 g，130 mmol)。在25℃攪拌反應混合物1小時。完成後，將反應混合物用水稀釋，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化粗產物，得到呈無色油狀物之標題化合物(8.00 g，83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H)。

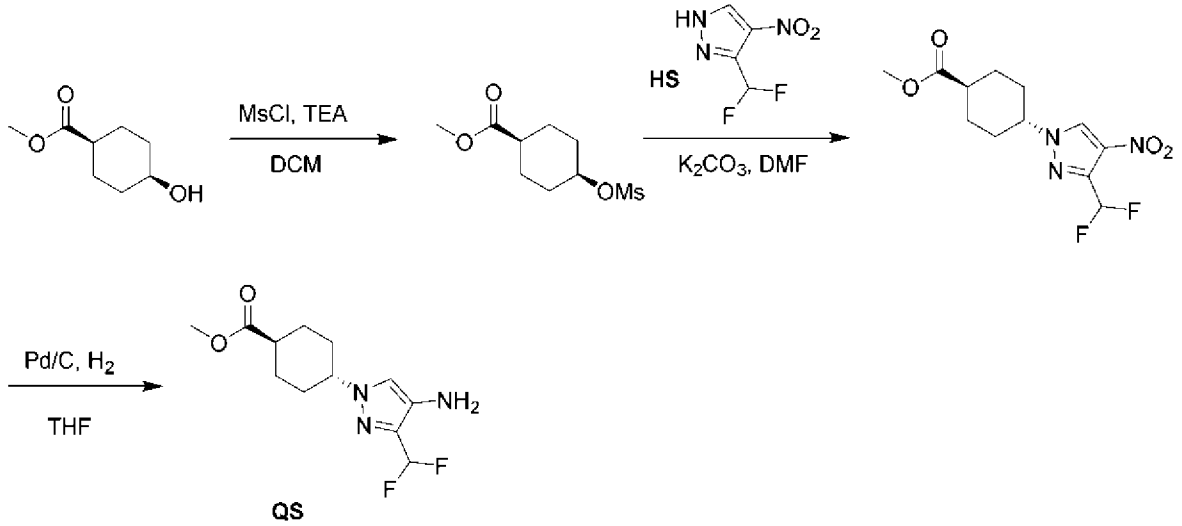
【0657】 步驟2 - 1-苯甲基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑。在0℃向1-苯甲基吡唑-3-甲醛(5.00 g，26.9 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DAST (17.3 g，107 mmol)。在25℃攪拌反應混合物5小時。完成後，在0℃用甲醇(30 mL)淬滅反應混合物。之後，真空濃縮混合物。藉由矽膠層析(石油醚:乙酸乙酯=20:1)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(3.30 g，59%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.91 - 6.57 (m, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 5.35 (s, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 209.1 $(M+H)^+$。

【0658】 步驟3 - 3-(二氟甲基)-1H-吡唑。在N_2氛圍下向1-苯甲基-3-(二氟甲基)吡唑(1.00 g，4.80 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加

$Pd(OH)_2/C$ (0.1 g，10%純度)。使懸浮液脫氣且用H_2吹掃3次。在H_2 (50 Psi)下在40℃攪拌混合物12小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(470 mg，83%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.14 - 6.82 (m, 1H), 6.52 (s, 1H)。

【0659】 步驟4 - 3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑。在0℃向3-(二氟甲基)-1H-吡唑(470 mg，3.98 mmol)於H_2SO_4 (5 mL)中之溶液中逐滴添加65% HNO_3溶液(965 mg，9.95 mmol)。在攪拌10分鐘之後，將反應混合物加熱至115℃且攪拌12小時。完成後，使反應混合物冷卻至25℃。隨後，將反應混合物倒於(100 mL)冰上，用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物(530 mg，82%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.41 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.50 - 7.17 (m, 1H), 7.50 - 7.17 (m, 1H)。

【0660】 4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯(中間物QS)



【0661】 步驟1 - 4-甲基磺醯氧基環己烷甲酸甲酯。在0℃向4-羥基環己烷甲酸甲酯(1.00 g，6.32 mmol，CAS# 3618-03-9)於DCM (10 mL)

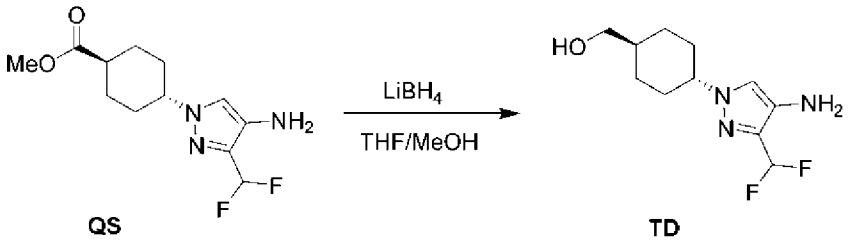
中之混合物中添加TEA (831 mg，8.22 mmol)及MsCl (1.09 g，9.48 mmol)，在0℃攪拌反應混合物2小時。完成後，將混合物倒入冰水(50 mL)中且用DCM (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.20 g，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 (t, *J* = 2.8, 5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.80 (t, *J* = 4.4, 9.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

【0662】 步驟2 - 4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯。向3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(555 mg，3.40 mmol，中間物HS)及4-甲基磺醯氧基環己烷甲酸甲酯(1.20 g，5.08 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中添加K_2CO_3 (2.11 g，15.2 mmol)。在80℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將混合物倒入水(50 mL)中。用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(2 × 40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(480 mg，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.25 - 6.96 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 2.40 (t, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H)。

【0663】 步驟3 - 4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯。在N_2下向4-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯(430 mg，1.42 mmol)於THF (20 mL)中之混合物中添加Pd/C (100 mg，10 wt%)。使懸浮液在真空下脫氣且用H_2氣體吹掃三次。在H_2 (15 psi)下在

25℃攪拌混合物12小時。完成後，過濾混合物且真空濃縮濾液，得到呈棕色固體之標題化合物(350 mg， 90%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 274.1 $(M+H)^+$。

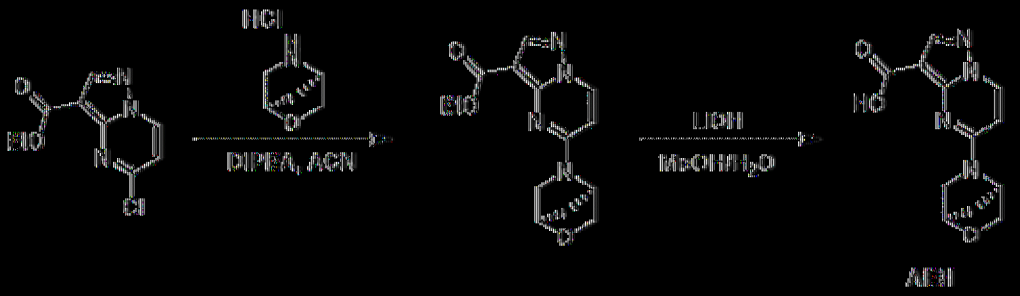
【0664】 [4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己基]甲醇(中間物TD)



QS TD

【0665】 在0℃向4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己烷甲酸甲酯(1.20 g，4.39 mmol，中間物QS)於THF (80 mL)及MeOH (10 mL)中之混合物中添加$LiBH_4$ (191 mg，8.78 mmol)，隨後在60℃攪拌混合物1小時。完成後，將反應混合物倒入水(120 mL)中，且用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取水相。將合併之有機相用鹽水(2×40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(860 mg，79%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.02 (s, 1H), 6.82 - 6.53 (m, 1H), 3.94 (tt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 3H), 1.69 (d, J = 3.6, 12.4 Hz, 2H), 1.56 (tt, J = 3.0, 6.4, 12.0 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H)。隨機指定絕對立體化學，化合物為反式異構體。

【0666】 5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(中間物AEH)

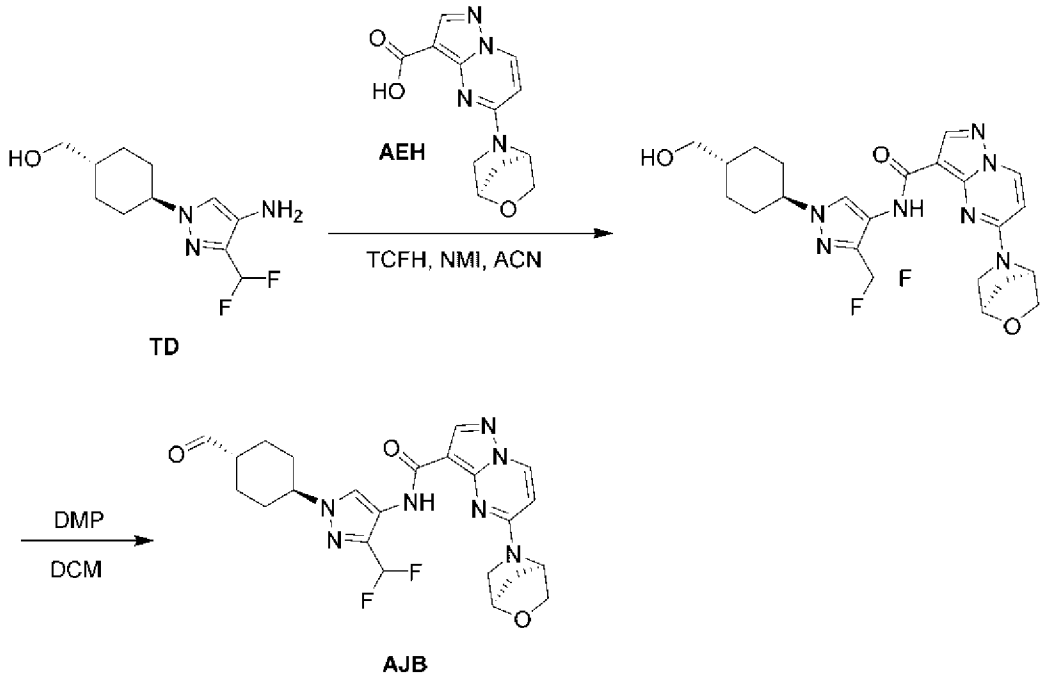


[0667] 步驟1 – 5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。向5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(200 mg，886 μmol，CAS# 1224944-77-7)及(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(144 mg，1.06 mmol，HCl鹽，CAS# 661470-56-0)於ACN (5.00 mL)中之溶液中添加DIPEA (343 mg，2.66 mmol)。在60℃攪拌混合物3小時。完成後，在空濃縮反應混合物，隨後用水(5 mL)稀釋且用EA (2 × 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(180 mg，產率70%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 – 8.18 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 – 3.87 (m, 2H), 3.75 – 3.38 (m, 2H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[0668] 步驟2 – 5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸。向5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(150 mg，520 μmol)於MeOH (10.0 mL)及H_2O (2.00 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (43.6 mg，1.04 mmol)。在60℃攪拌混合物16小時。完成後，用水(1 mL)淬滅反應混合物且真空濃縮以移除MeOH。隨後用HCl (1 N)酸化混合物直至pH = 5為止。用EA (3×5 mL)萃取水相。將合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(135 mg，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.31 – 9.30 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

8.28 (s, 1H), 6.44 - 6.12 (m, 1H), 5.29 - 4.58 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.77 - 3.49 (m, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 2H)。

【0669】 N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲醯基環己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(中間物AJB)

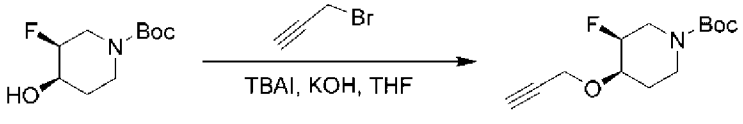


【0670】 步驟1 - N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羥基甲基)環己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。向5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(3.71 g，14.2 mmol，中間物AEH)於MeCN (75 mL)中之溶液中添加1-甲基咪唑(4.10 g，49.9 mmol，3.98 mL)、六氟磷酸[氯(二甲胺基)亞甲基]-二甲基-銨(4.80 g，17.1 mmol)。在20℃攪拌混合物30 min。隨後向混合物中添加[4-[4-胺基-3-(二氟甲基)吡唑-1-基]環己基]甲醇(3.5 g，14.2 mmol，中間物TD)，在20℃攪拌反應混合物2小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾餅，得到呈白色固體之標題化合物(3.80 g，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (dd,

J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.32 - 5.01 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 1.17 - 1.00 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 488.3 $(M+H)^+$。

【0671】 步驟2 - N-[3-(二氟甲基)-1-(4-甲醯基環己基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。向N-[3-(二氟甲基)-1-[4-(羥甲基)環己基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(3.80 g，7.79 mmol)於DCM (78 mL)中之溶液中添加DMP (3.64 g，8.57 mmol)，在20℃攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物用$Na_2S_2O_3$ (50 mL)淬滅且用DCM (2 × 60 mL)萃取。將合併之有機相用$NaHCO_3$及鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(3.30 g，87%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.27 - 6.94 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.30 - 5.02 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 2H)。

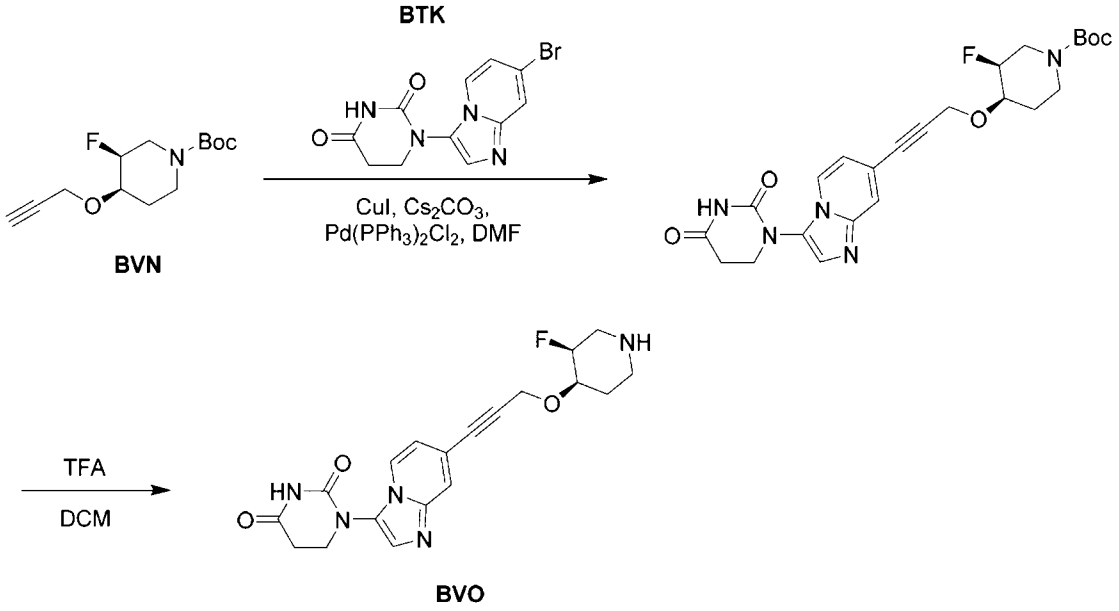
【0672】 (3S,4R)-3-氟-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物BVN)



BVN

【0673】 向(3S,4R)-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1 g，4.56 mmol，CAS# 1174020-40-6)及3-溴丙-1-炔(1.02 g，6.84 mmol，80%溶液，CAS# 106-96-7)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAI (168 mg，456 μmol)及KOH (383 mg，6.84 mmol)。在25℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物用H_2O (30 mL)稀釋，用EA (2×30 mL)萃取，用鹽水(2×30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈橙色固體之標題化合物(1.1 g，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.92 - 4.74 (m, 1H), 4.23 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.75 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)。

【0674】 1-[7-[3-[[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVO)

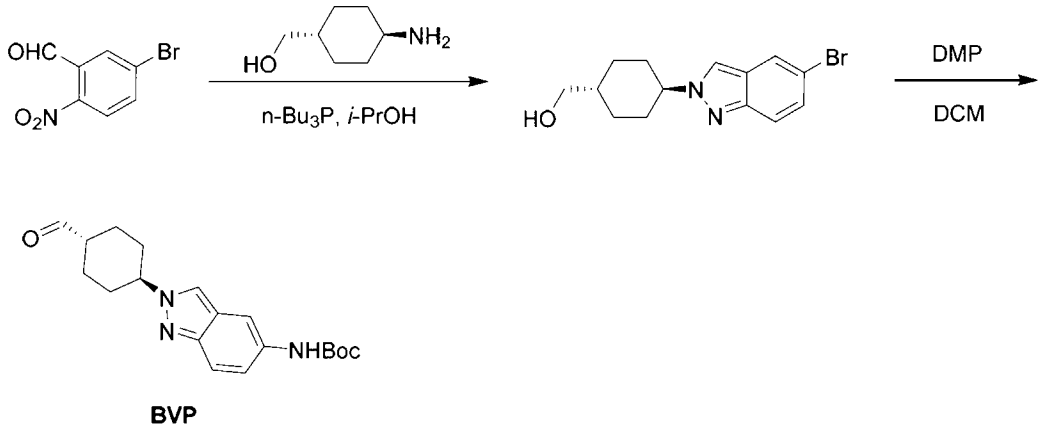


【0675】 步驟1 -(3S,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2- a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下，向(3S,4R)-3-氟-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(466 mg，1.81 mmol，中間物BVN)、1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮

(280 mg，905 μmol，中間物BTK)於DMF (6.00 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (885 mg，2.72 mmol)、4Å分子篩(300 mg)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63.5 mg，90.5 μmol)及CuI (17.2 mg，90.5 μmol)。在N_2下將混合物在80℃攪拌6小時。完成後，過濾混合物且真空濃縮濾液。藉由逆相(0.1% FA)純化混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(330 mg，75%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.31 - 8.47 (m, 1H), 8.34 - 7.40 (m, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 1H), 5.15 - 4.78 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.17 - 4.01 (m, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 4H), 3.51 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 1.87 - 1.59 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 486.3 $(M+H)^+$。

【0676】 步驟2 1-[7-[3-[[(3S,4R)-3-氟-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(3S,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，123 μmol)於DCM (3.00 mL)中之溶液中添加TFA (154 mg，1.35 mmol，0.1 mL)。在25℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(60 mg，97%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 386.4 $(M+H)^+$。

【0677】 N-[2-(4-甲醯基環己基)吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(中間物BVP)

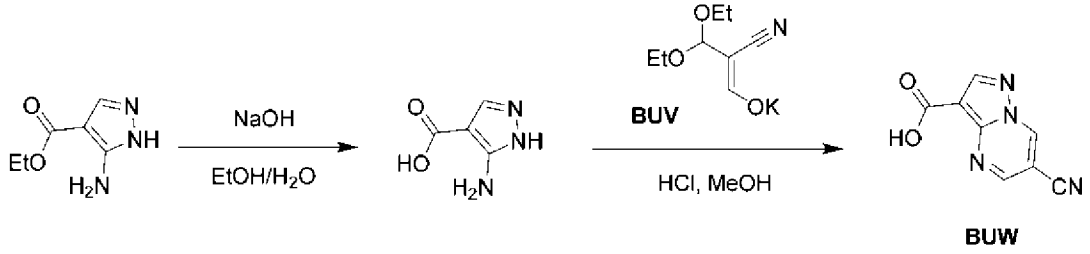


BVP

【0678】 步驟1 - [4-(5-溴吲唑-2-基)環己基]甲醇。向5-溴-2-硝基-苯甲醛(2.00 g，8.70 mmol，CAS# 20357-20-4)於i-PrOH (30 mL)中添加(4-胺基環己基)甲醇(1.24 g，9.56 mmol，CAS# 1467-84-1)。在80℃攪拌混合物5小時，隨後在25℃添加三丁基膦烷(5.28 g，26.0 mmol，6.44 mL)。接下來，在80℃攪拌反應混合物5小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由管柱層析純化殘餘物，隨後用PE (2 mL)濕磨殘餘物且過濾，得到呈黃色固體之標題化合物(1.00 g，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 0.4, 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 4H), 1.63 - 1.32 (m, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 309.1 $(M+H)^+$。

【0679】 步驟2 - N-[2-(4-甲醯基環己基)吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯。在0℃向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(600 mg，1.74 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加DMP (884 mg，2.08 mmol)。在20℃攪拌混合物2小時。完成後，將混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅，隨後用DCM (30 mL×3)萃取。將合併之有機相用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈粉色固體之標題化合物(580 mg，97%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 652.3 $(M+H)^+$。

【0680】 6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(中間物BUW)

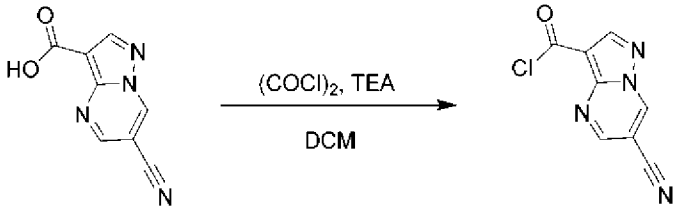


【0681】 步驟1 - 5-胺基-1H-吡唑-4-羧酸。向5-胺基-1H-吡唑-4-甲

酸乙酯(5.00 g，32.2 mmol，CAS# 6994-25-8)於EtOH (25 mL)及H_2O (25 mL)中之溶液中添加NaOH (2.58 g，64.4 mmol)，隨後在80℃攪拌混合物12小時。完成後，真空濃縮反應混合物且藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10:1至1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(4.00 g，28.3 mmol)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.70 (s, 2H)。

【0682】 步驟2 - 6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸。將AcOH (472 mg，7.87 mmol)緩慢添加至5-胺基-1H-吡唑-4-羧酸(50.0 mg，393 μmol)且在25℃攪拌混合物10 min。隨後添加[(E)-2-氰基-3,3-二乙氧基-丙-1-烯氧基]鉀(82.3 mg，393 μmol，中間物BUV)於EtOH (0.5 mL)中之溶液。在添加之後，在80℃攪拌反應混合物2小時。大量固體沈澱。過濾固體，得到呈白色固體之標題化合物(50.0 mg，265 μmol)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)。

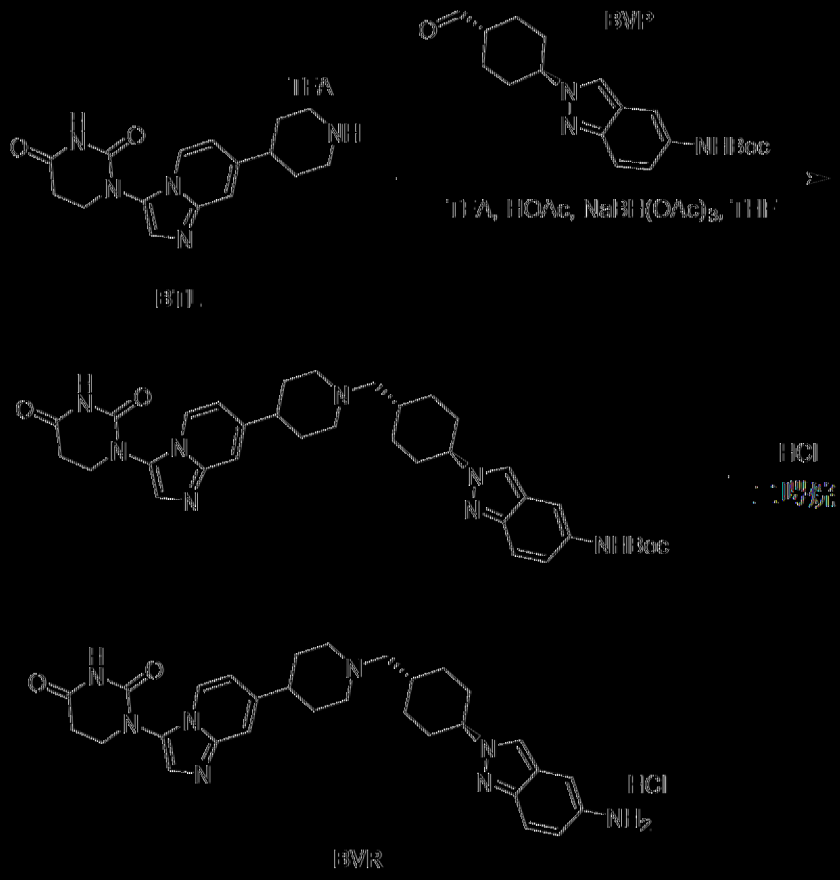
【0683】 6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳醯氯(中間物BVQ)



BUW　　BVQ

【0684】 向6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(60.0 mg，318 μmol，中間物BUW)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (32.2 mg，318 μmol)，隨後在0℃逐滴添加$(COCl)_2$ (40.4 mg，318 μmol)。隨後在20℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈棕色固體之標題化合物(65.0 mg，98%產率)。

[0685] 1-[7-[1-[[4-(5-胺基吡唑-2-基)環己基]甲基]-4-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVR)

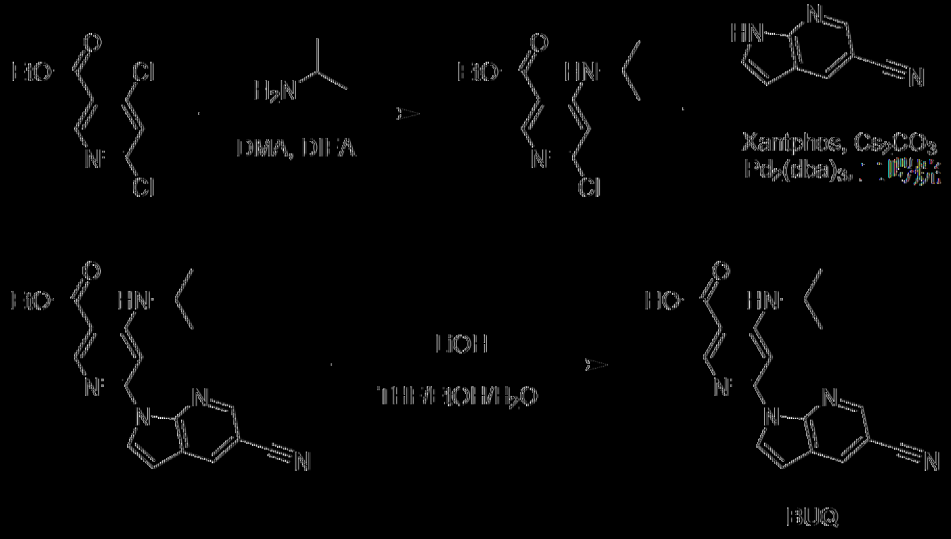


[0686] 步驟1 - N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲基]環己基]吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯。向1-[7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(98.5 mg，314 μmol，中間物BTL)於DMF (1.5 mL)中之混合物中添加TEA (31.8 mg，314 μmol)，直至pH穩定在8。在25℃攪拌混合物10 min，隨後冷卻混合物至15℃，且向溶液中添加HOAc (18.0 μL，314 μmol)直至pH穩定在5-6。接下來，向反應混合物中添加N-[2-(4-甲醯基環己基)吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(108 mg，314 μmol，中間物BVP)且攪拌溶液20 min。隨後，一次性添加$NaBH(OAc)_3$ (79.9 mg，377 μmol)。在15℃攪拌所得反應混合物1小時。完成後，用H_2O (0.5 mL)淬滅殘餘物。藉由逆

相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(180 mg，89%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 641.3 (M+H)+。

[0687] 步驟2：1-[7-[1-[[4-(5-胺基吡唑-2-基)環己基]甲基]-4-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲基]環己基]吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(80.0 mg，124 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M，1.25 mL)。在20℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈灰色油狀物之標題化合物(72.0 mg，99%產率，HCl)。LC-MS (ESI+) *m/z* 541.2 (M+H)+。

[0688] 6-(5-氟基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異內基胺基)吡啶-3-羧酸(中間物BUQ)



[0689] 步驟1：6-氯-4-(異內基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯。向4,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(1 g，4.54 mmol，CAS# 40296-46-6)於DMA (10 mL)中之溶液中添加DIEA (2.94 g，22.7 mmol，3.96 mL)及內-2-胺(537 mg，9.09 mmol，CAS# 4432-77-3)。在50℃攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且用水(50 mL×3)洗滌。有機相經

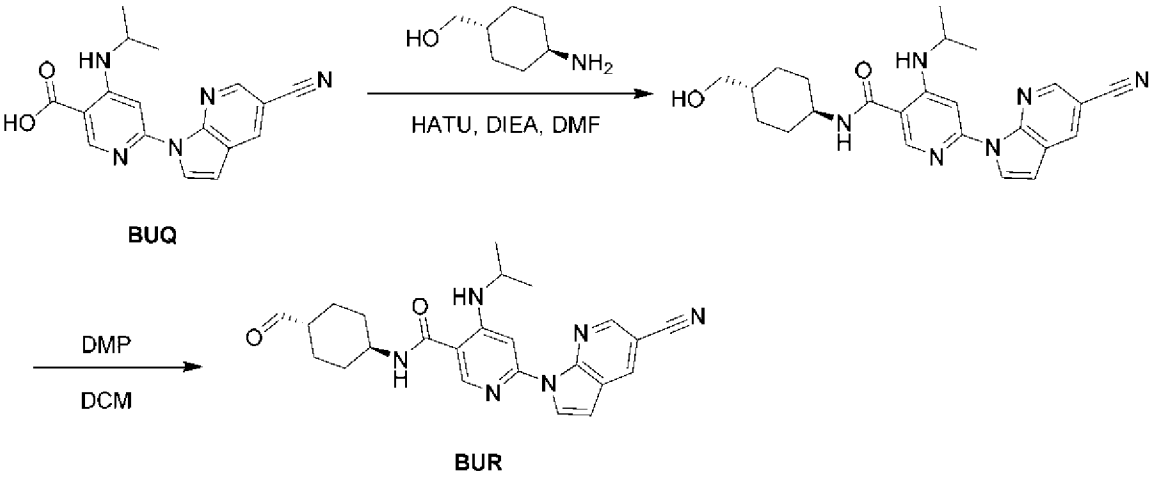
Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1，P1: R_f=0.5)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(0.968 g，87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0690】 步驟2 - 6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯。向6-氯-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯(868 mg，3.58 mmol)及1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(511 mg，3.58 mmol，CAS# 517918-95-5)於二噁烷(9 mL)中之溶液中添加Xantphos (206 mg，357 μmol)及Cs_2CO_3 (2.33 g，7.15 mmol)。用N_2氣體吹掃反應混合物若干次，然後添加$Pd_2(dba)_3$ (327 mg，357 μmol)，隨後再次用N_2吹掃混合物。在N_2下，於110℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1，P1:R_f=0.5)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(500 mg，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0691】 步驟3 - 6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-羧酸。向6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯(1 g，2.86 mmol)於EtOH (2 mL)、THF (8 mL)及H_2O (1.2 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$ (1.20 g，28.6 mmol)。在50℃攪拌混合物9小時。完成後，過濾反應混合物且用水(10 mL)稀釋。將水層用6 N HCl酸化至pH 5-6且凍乾。將產物溶解於DCM: MeOH=10:1 (22 mL)中且過濾。真

空濃縮濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(800 mg，86%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 - 13.11 (m, 1H), 9.53 - 9.52 (m, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

【0692】 6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-甲醯基環己基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺(中間物BUR)

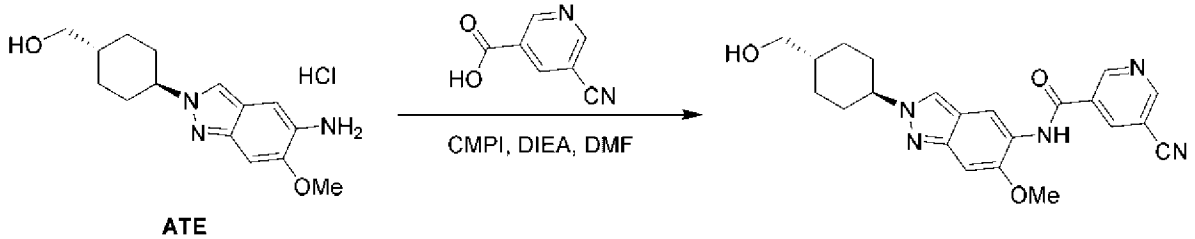


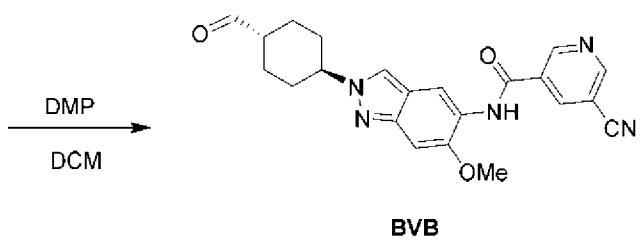
【0693】 步驟1 - 6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺。向6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-羧酸(100 mg，311 μmol，中間物BUQ)、(4-胺基環己基)甲醇(44.2 mg，342 μmol，CAS# 1467-84-1)及DIEA (80.4 mg，622 μmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (236 mg，622 μmol)。隨後在25℃攪拌反應物1小時。完成後，用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物。將有機層用水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=2/1至0/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(130 mg，96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J

= 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.04 - 0.91 (m, 2H)。

【0694】 步驟2 - 6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-(4-甲醯基環己基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺。向6-(5-氰基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)-N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺(75 mg，173 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DMP (95.6 mg，225 μmol)。隨後在25℃攪拌反應物1小時。完成後，用$Na_2S_2O_3$ (4 mL)及$NaHCO_3$ (5 mL)淬滅反應物且用DCM (20 mL)稀釋混合物。將合併之有機層用水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(60 mg，80產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 431.1 $(M+H)^+$。

【0695】 5-氰基-N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺(中間物BVB)





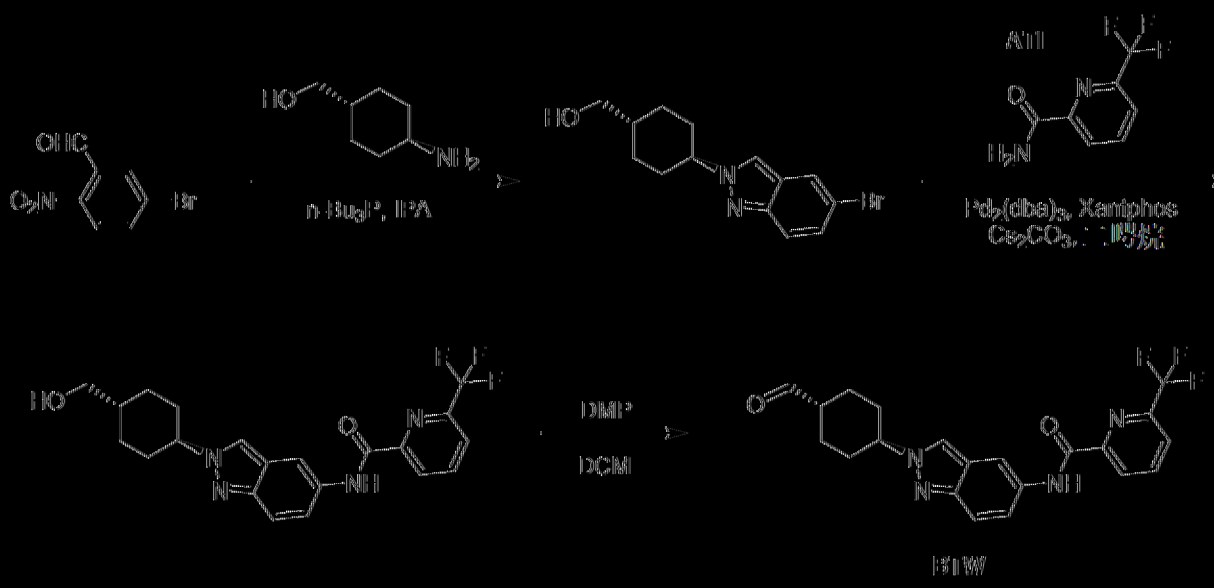
BVB

【0696】 步驟1 - 5-氰基-N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑

-5-基]吡啶-3-甲醯胺。在25℃攪拌[4-(5-胺基-6-甲氧基-吲唑-2-基)環己基]甲醇(260 mg，833 μmol，HCl，中間物ATE)及DIEA (431 mg，3.34 mmol) 於DMF (3 mL)中之混合物0.2小時。隨後，在25℃將含5-氰基吡啶-3-羧酸(111 mg，750 μmol、CAS# 887579-62-6)、DIEA (431 mg，3.34 mmol)及CMPI (276 mg，1.08 mmol)之DMF (3 mL)攪拌0.2小時且接著將其逐滴添加至反應混合物中。在25℃攪拌反應混合物1.5小時。完成後，將混合物用水(30 mL)稀釋且用EA (2×30 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(335 mg，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* 1.6 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.80 - 8.69 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.26 (s, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 406.2 $(M+H)^+$。

【0697】 步驟2 - 5-氰基-N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺。向5-氰基-N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]吡啶-3-甲醯胺(360 mg，887 μmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加DMP (489 mg，1.15 mmol)。在25℃攪拌反應混合物1小時。完成後，在25℃用飽和$Na_2S_2O_3$ (10 mL)及飽和$NaHCO_3$ (10 mL)淬滅反應混合物，且隨後攪拌混合物30分鐘。用水(50 mL)稀釋殘餘物且用DCM (2×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(250 mg，69%產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 404.2 $(M+H)^+$。

[0698] N-[2-(4-甲醯基環丁基)吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BTW)



BTW

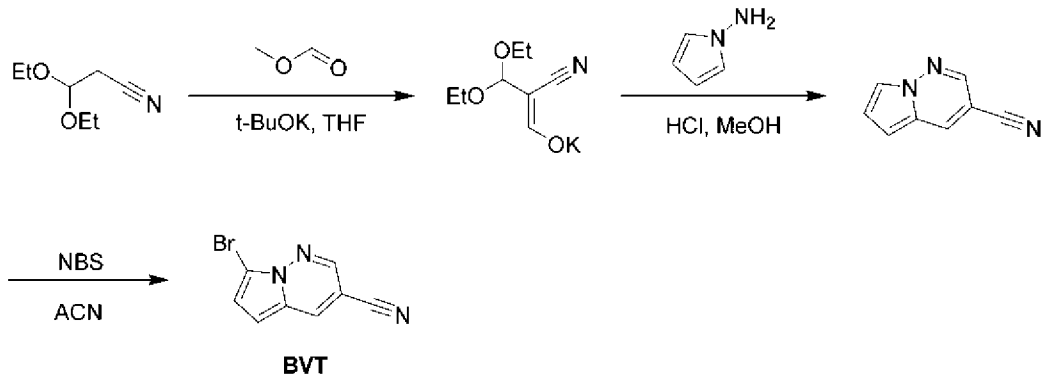
[0699] 步驟1 - [4-(5-溴吡唑-2-基)環丁基]甲醇。向5-溴-2-硝基苯甲醛(4.00 g，17.3 mmol，CAS# 20357-20-4)於IPA (60 mL)中之溶液添加(4-胺基環丁基)甲醇(2.47 g，19.1 mmol，CAS# 1467-84-1)，隨後在N_2下將反應混合物在80℃攪拌4小時。接下來，將混合物冷卻至25℃且添加三丁基膦烷(3.52 g，17.3 mmol，4.29 mL)。隨後在N_2下將混合物在80℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物用EA (50 mL)稀釋且用EA (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(1.8 g，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 3.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 308.9 $(M+H)^+$。

[0700] 步驟2 - N-[2-[4-(羥基甲基)環丁基]吡唑-5-基]-6-(三氟甲

基)吡啶-2-甲醯胺。向[4-(5-溴吲唑-2-基)環己基]甲醇(800 mg，2.59 mmol)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(688 mg，3.62 mmol，中間物ATI)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (236 mg，258 μmol)、Xantphos (299 mg，517 μmol)及Cs_2CO_3 (1.69 g，5.17 mmol)，隨後在N_2下將反應混合物在100℃攪拌6小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，PE:EA=1:1至PE:EA=0:1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(800 mg，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 419.3 $(M+H)^+$。

【0701】 步驟3 - N-[2-(4-甲醯基環己基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(400 mg，956 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加DMP (608 mg，1.43 mmol，443 μL)，隨後在25℃攪拌反應混合物2小時。完成後，將反應混合物用$Na_2S_2O_3$ (10 mL)及$NaHCO_3$ (10 mL)淬滅且用DCM (2×40 mL)萃取。將合併之有機相用$NaHCO_3$ (20 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(390 mg，97%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 417.3 $(M+H)^+$。

【0702】 7-溴吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(中間物BVT)

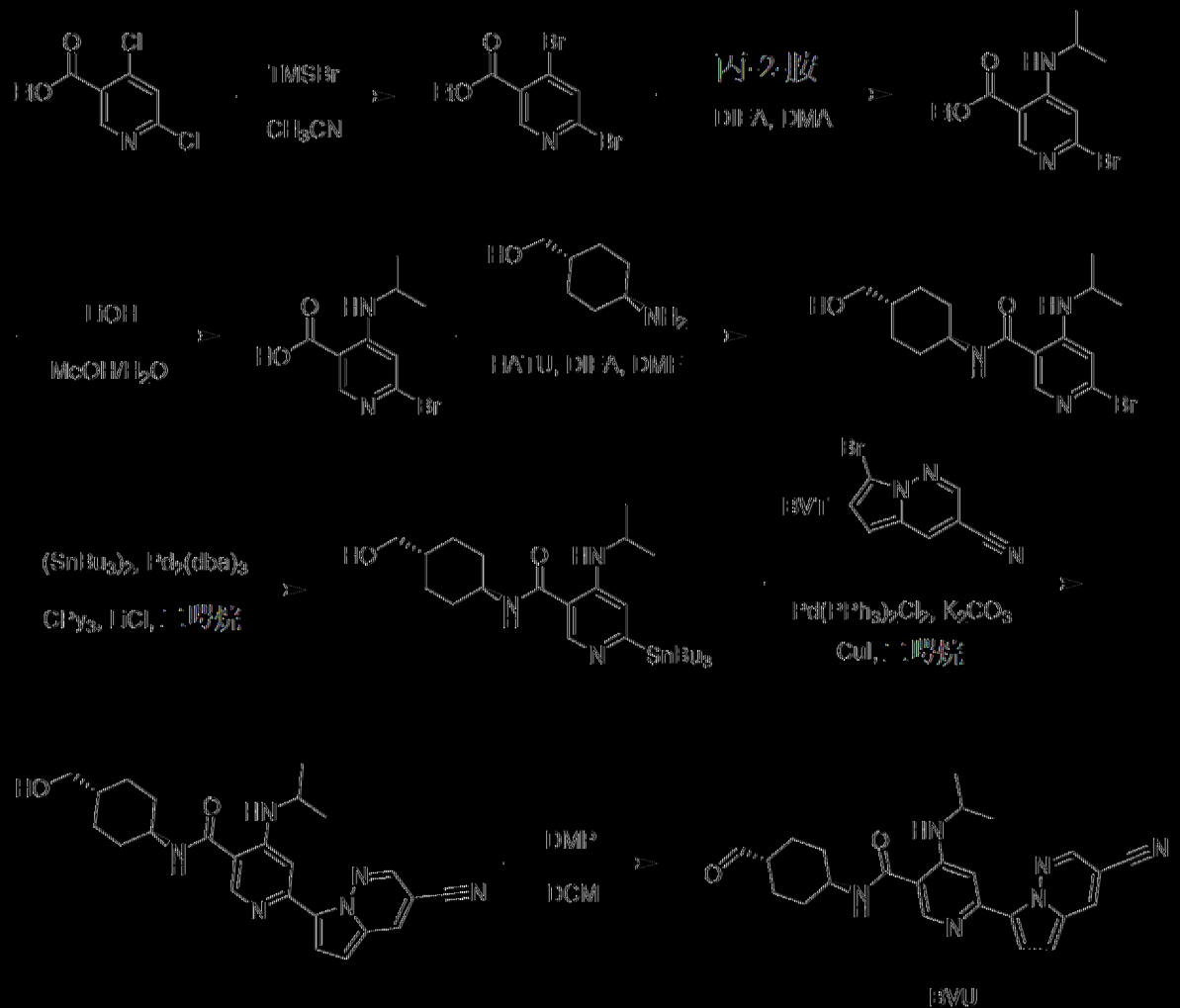


【0703】 步驟1 - [(E)-2-氰基-3,3-二乙氧基-丙-1-烯氧基]鉀。向3,3-二乙氧基丙腈(10.0 g，69.8 mmol，CAS# 2032-34-0)及甲酸甲酯(5.45 g，90.8、CAS#107-31-3)於THF (80 mL)中之溶液中緩慢添加含1M t-BuOK之THF (69.84 mL)。在20℃攪拌混合物2小時。完成後，向混合物中添加己烷(400 mL)且攪拌20分鐘。隨後過濾漿液且用己烷/THF(1:1)洗滌濾餅，並在60℃真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(7 g，48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

【0704】 步驟2 - 吡咯并[1,2-b]嗒咔-3-甲腈。向[(E)-2-氰基-3,3-二乙氧基-丙-1-烯氧基]鉀(4 g，19.1 mmol)之溶液中緩慢添加HCl (12 M，5.57 mL)且在25℃攪拌0.2小時。隨後向混合物添加含吡咯-1-胺(1.57 g，19.1 mmol，CAS# 765-39-9)之MeOH (20 mL)。在添加之後，在90℃攪拌反應混合物2小時。完成後，向混合物中小心地添加$NaHCO_3$ (水溶液)，直至所得殘餘物鼓泡停止為止。隨後用乙酸乙酯(30 mL)萃取混合物，將有機相用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析凝膠(石油醚/乙酸乙酯=20/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(2 g，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 - 8.11 (m, 2H), 7.94 (dd, *J* = 1.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 2.8, 4.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 1.2, 4.4 Hz, 1H)。

[0705] 步驟3 – 7-溴吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈。向吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(1.00 g，6.99 mmol)於ACN (20 mL)中之溶液中添加NBS (1.24 g，6.99 mmol)，在20℃攪拌混合物1小時。完成後，過濾混合物且真空濃縮過濾，得到殘餘物。在20℃用石油醚濕磨殘餘物20 min，藉由過濾收集固體。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.40 g，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H)。

[0706] 6-(3-氟苯吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(4-甲醯基環己基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺(中間物BVU)



【0707】 步驟1 - 4,6-二溴吡啶-3-甲酸乙酯。向4,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(10.0 g，45.4 mmol)於ACN (200 mL)中之溶液中添加TMSBr (34.8 g，227 mmol)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，用乙酸乙酯(500 mL)萃取混合物。將有機相用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈灰色油狀物之標題化合物(13 g，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.44 (M, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 309.8 $(M+H)^+$。

【0708】 步驟2 - 6-溴-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯。向4,6-二溴吡啶-3-甲酸乙酯(13.0 g，42.1 mmol)於DMA (50 mL)中之溶液中添加DIEA (27.2 g，210 mmol)及丙-2-胺(2.49 g，42.1 mmol)。在50℃攪拌混合物3小時。完成後，用乙酸乙酯(80 mL)萃取反應混合物。將有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(矽膠，石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(9.00 g，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.26 - 4.23 (M, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 6.4, 13.2 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

【0709】 步驟3 - 6-溴-4-(異丙基胺基)吡啶-3-羧酸。向6-溴-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲酸乙酯(5.00 g，17.4 mmol)於MeOH (25 mL)及H_2O (25 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (3.65 g，87.1 mmol)。隨後在50℃攪拌混合物16小時。完成後，向反應混合物中添加$KHSO_4$ (水溶液)直至pH=5為止。隨後用乙酸乙酯(80 mL×2)萃取混合物，且將有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈白色固體之標題化合

物(3.2 g，71%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 259.0 (M+H)$^+$。

【0710】 步驟4 - 6-溴-N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺。向6-溴-4-(異丙基胺基)吡啶-3-羧酸(3.20 g，12.4 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加HATU (5.64 g，14.8 mmol)、DIEA (4.79 g，37.1 mmol)及(4-胺基環己基)甲醇(1.76 g，13.6 mmol，CAS# 1467-84-1)。隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，將反應混合物添加至水(200 mL)中，藉由過濾收集沈澱物，得到呈白色固體之標題化合物(3.8 g，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.39 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.29 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.01 - 0.88 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 372.1 (M+H)$^+$。

【0711】 步驟5 - N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)-6-三丁基錫烷基-吡啶-3-甲醯胺。向6-溴-N-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-4-(異丙基胺基)菸鹼醯胺(500 mg，1.35 mmol)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加LiCl (172 mg，4.05 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (123 mg，135 μmol)、$(SnBu_3)_2$ (2.35 g，4.05 mmol)及CPy_3 (37.9 mg，135 μmol)。隨後在氮氣氛圍下於100℃攪拌混合物8小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(700 mg，89%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 582.4 (M+H)$^+$。

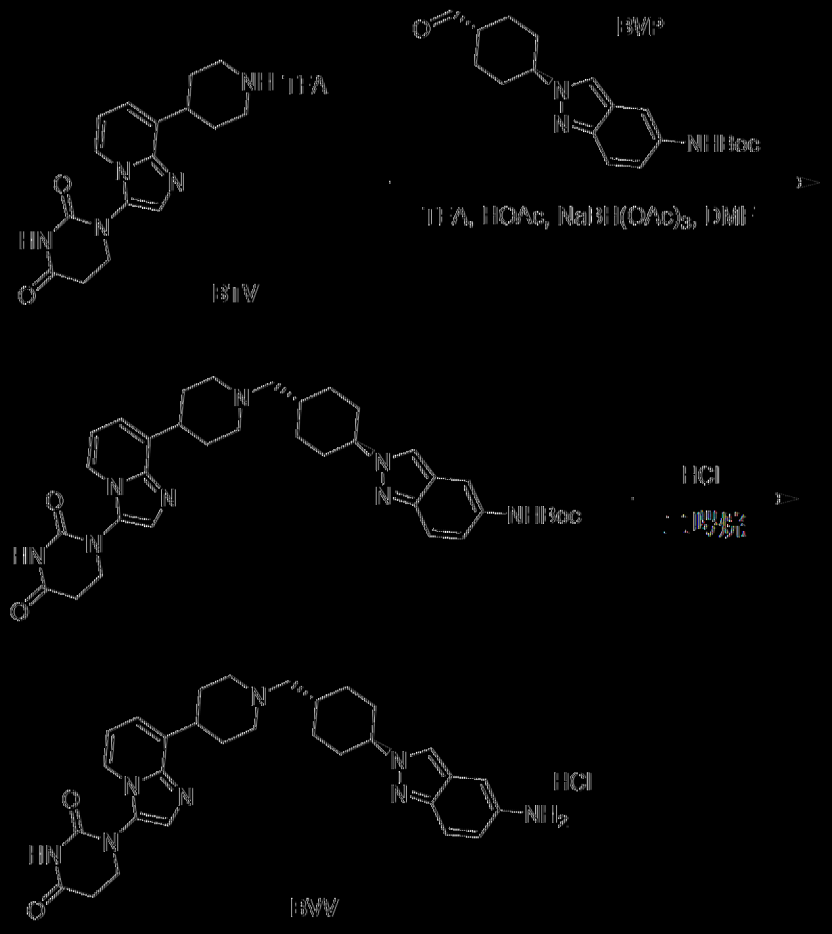
【0712】 步驟6 - 6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒咔-7-基)-N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺。向N-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環

己基)-4-(異丙基胺基)-6-(三丁基錫烷基)菸鹼醯胺(700 mg，1.21 mmol)及7-溴吡咯并[1,2-b]嗒吡-3-甲腈(250 mg，1.13 mmol，中間物BVT)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (84.7 mg，121)、CuI (23.0 mg，121 μmol)及K_2CO_3 (166 mg，1.21 mmol)。隨後在N_2下將混合物在110℃攪拌1小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(100至200目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=0/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(300 mg，58%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.03 - 0.92 (m, 2H)。

【0713】 步驟7 - 6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-(4-甲醯基環己基)-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺。向6-(3-氰基吡咯并[1,2-b]嗒吡-7-基)-N-[4-(羥基甲基)環己基]-4-(異丙基胺基)吡啶-3-甲醯胺(210 mg，486 μmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加DMP (309 mg，728 μmol)。在20℃攪拌混合物4小時。完成後，將反應混合物用DCM (40 mL)稀釋，用$Na_2S_2O_3$ (水溶液，20 mL)及$NaHCO_3$ (水溶液20 mL)淬滅。在20℃攪拌混合物30 min，隨後用鹽水(3×10 mL)洗滌有機層。分離有機相且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(80 mg，38%產率)。LC-MS (ESI^+) m/z 431.3 $(M+H)^+$。

【0714】 1-[8-[1-[[4-(5-胺基吲唑-2-基)環己基]甲基]-4-哌啶基]咪

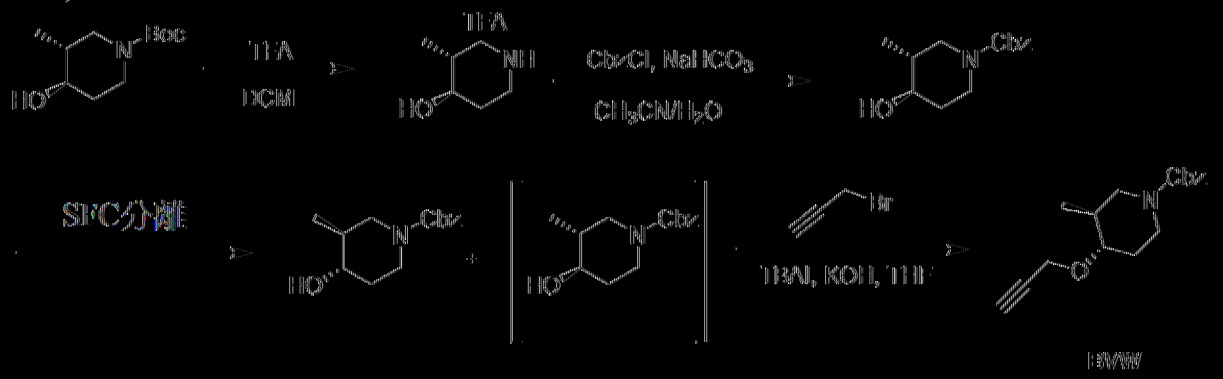
唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVV)



[0715] 步驟1：N-[2-[4-[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1-哌啶基]甲基]環丁基]吡唑-5-基]胺基甲酸[1,1-二甲基]酯。向1-[8-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(157 mg，367 μmol，TFA，中間物BTV)於DMF (2 mL)中之溶液添加TEA (74.3 mg，734 μmol)，直至pH 8，且在20℃攪拌混合物10 min。隨後在-10℃添加HOAc (44.1 mg，734 μmol)，且添加N-[2-(4-甲醯基環丁基)吡唑-5-基]胺基甲酸[1,1-二甲基]酯(126 mg，367 μmol，中間物BVP)。此後，在10℃攪拌混合物20 min且添加$NaBH(OAc)_3$ (155 mg，734 μmol)。在10℃再攪拌混合物1小時。完成後，將混合物用H_2O (0.5 mL)淬滅且藉由逆相(0.1% FA條件)純化，得到呈白色固體之標題化合物(170 mg，72%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 641.4 $(M+H)^+$。

[0716] 步驟2 – 1-[8-[1-[[4-(5-胺基吡唑-2-基)環己基]甲基]-4-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。將N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1-哌啶基]甲基]環己基]吡唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(60.0 mg，93.6 μmol)溶解於HCl/二噁烷(4 M，2 mL)中。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈棕色固體之標題化合物(50.0 mg，92%產率，HCl)。LC-MS (ESI+) *m/z* 541.1 (M+H)+。

[0717] (3S,4S)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸苯甲酯(中間物BVW)



BVW

[0718] 步驟1 – 3-甲基哌啶-4-醇。向三級丁基4-羥基-3-甲基哌啶-1-甲酸酯(1.50 g，6.97 mmol，CAS# 955028-90-7)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TFA (15.4 g，135 mmol，10 mL)。在20℃攪拌混合物4小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈無色油狀物之標題化合物(1.59 g，99%產率，TFA鹽)。

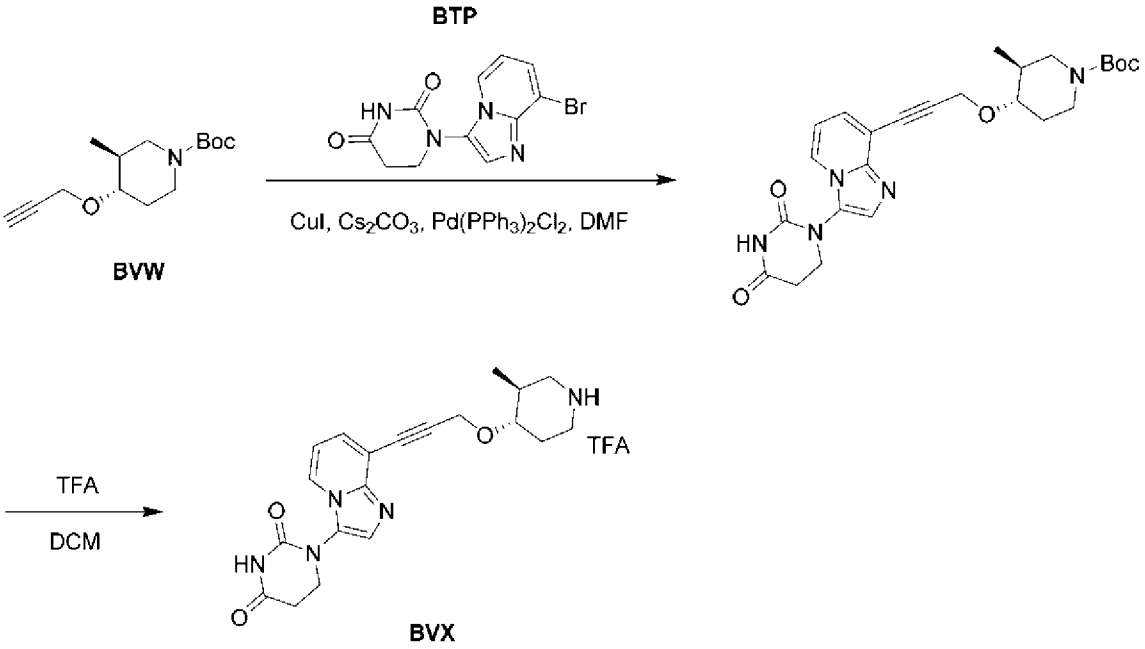
[0719] 步驟2 – (3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯及(3R,4R)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向3-甲基哌啶-4-醇(1.59 g，6.94 mmol，TFA鹽)於H_2O (25 mL)及CH_3CN (25 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (5.83 g，69.3 mmol)及氯甲酸苯甲酯(1.42 g，8.32 mmol)。在20℃攪拌所得混合物12小時。完成後，真空濃縮反應混合物以移除大部

分溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(30 mL)洗滌且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水20 mL洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=2/1至1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之所需混合物化合物(1.8 g)，其藉由SFC（管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm，10 μm))；移動相：[0.1% NH3H2O MEOH]；B%：30%-30%，3.5；80 min)進一步分離。如此得到兩種對映異構體：呈淡黃色油狀物之(3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(930 mg，44%產率，>99% ee，滯留時間1.265 min)，LC-MS (ESI+) m/z 250.3 $(M+Na)^+$；及呈淡黃色油狀物之(3R,4R)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(950 mg，45%產率，> 99% ee，滯留時間1.649 min)，LC-MS (ESI+) m/z 250.3 $(M+Na)^+$。對映異構體之絕對立體化學係藉由X射線單晶繞射來確認。

【0720】步驟3 - (3S,4S)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸苯甲酯。向(3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(930 mg，3.73 mmol)、KOH (369 mg，5.60 mmol，85%溶液)及TBAI (275 mg，746 μmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加3-溴丙-1-炔(於甲苯中，602 mL，80%溶液)。在25℃攪拌所得混合物5小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(30 mL)洗滌且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=9/1至1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(540 mg，45%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.28 (m, 5H), 5.19 - 5.08 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.57 (m, 1H), 2.41 (t, J = 2.3 Hz, 1H),

2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.44 (br s, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), LC-MS (ESI+) *m/z* 288.3 $(M+H)^+$。

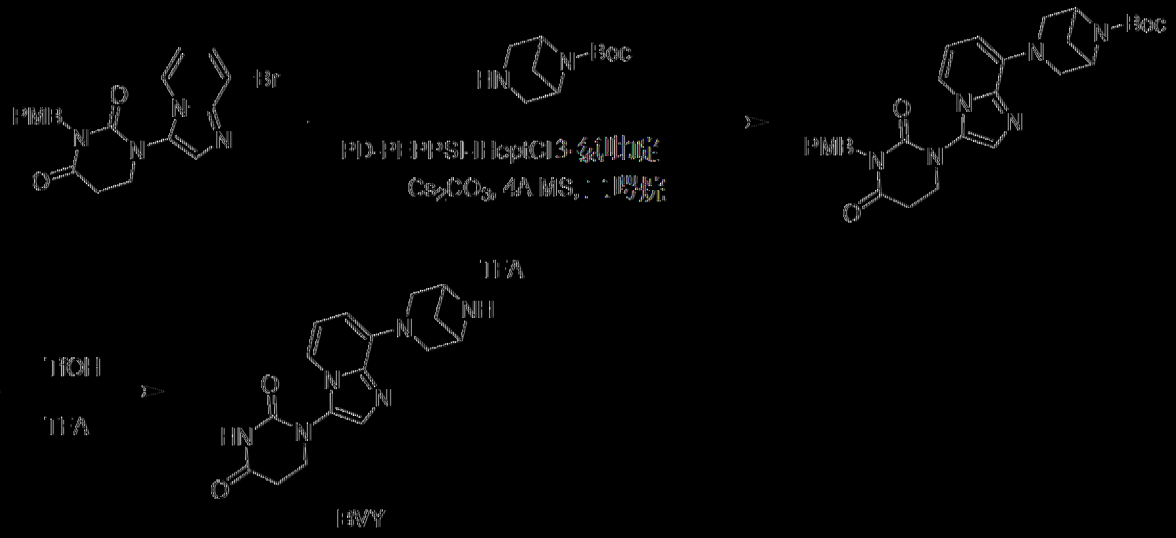
【0721】 1-[8-[3-[[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVX)



【0722】 步驟1 - (3S,4S)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。向(3S,4S)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(330 mg，1.30 mmol，中間物BVW)及1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(300 mg，970 μmol，中間物BTP)於DMF中之溶液中添加Cs_2CO_3 (948 mg，2.91 mmol)、CuI (18.4 mg，97.0 μmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (68.1 mg，97.0 μmol)。隨後在N_2下將反應混合物在80℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 250*50mm*7μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：30%-60%，10 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，75%產率)；LC-MS (ESI+) m/z 482.4 $(M+H)^+$。

[0723] 步驟2：1-[8-[3-[[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸[級]酯(70 mg，145 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (770 mg，6.75 mmol)。在25℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色固體之標題化合物(50 mg，100 mmol，TFA)。LC-MS (ESI+) m/z 382.1 (M+H)+。

[0724] 1-[8-(3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BVY)



[0725] 步驟1：3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸[級]酯。向1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)及3,6-二氫雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸[級]酯(230 mg，1.16 mmol，CAS# 869494-16-6)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加PD-PEPPSI-IIcptCl3-氫吡啶(100 mg，116 μmol)及Cs_2CO_3 (759 mg，2.33 mmol)。隨後在N_2下

將反應混合物在100℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC（管柱：YMC Triart C18 250*50mm*7μm；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：35%-65%，10 min)純化殘餘物，得到呈棕色固體之標題化合物(354 mg，56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 1.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI+) m/z 547.2 $(M + H)^+$。

【0726】 步驟2 - 1-[8-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(50.0 mg，91.47 μmol)於TFA (2.5 mL)中之溶液中添加TfOH (0.5 mL)，隨後在70℃攪拌反應物12小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。隨後用DCM (5 mL)稀釋殘餘物且用TEA鹼化直至pH=9-10為止。隨後真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(30.0 mg，74%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 327.2 $(M + H)^+$。

【0727】 1-[7-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫-嘧啶-2,4-二酮(中間物BVZ)



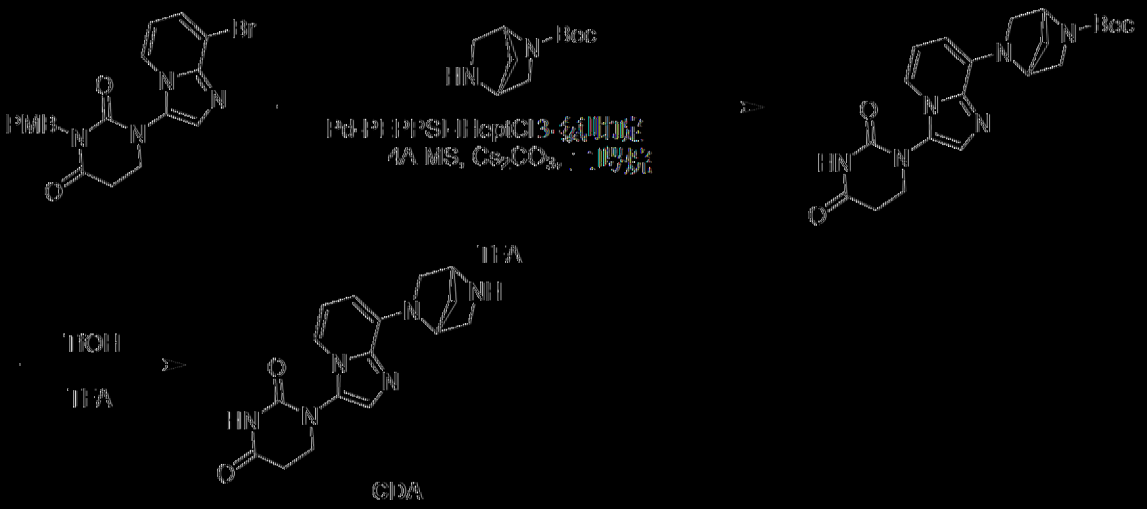
HW

[0728] 步驟1 – (1R,4R)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯。使1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(450 mg，1.05 mmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)、(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(207 mg，1.05 mmol，CAS# 134003-84-2)、Cs_2CO_3 (1.02 g，3.14 mmol)、PD-PEPPSI-IIIep1Cl 3-氯吡啶(101 mg，104 μmol)於二噁烷(10 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。隨後在N_2氛圍下將混合物在100℃攪拌8小時。完成後，過濾反應混合物且用EA (30 mL)洗滌，隨後減壓濃縮有機相，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，DCM：MeOH = 100/1至30/1)純化殘餘物，得到呈棕色固體之標題化合物(300 mg，52%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 547.3 $(M+H)^+$。

[0729] 步驟2 – 1-[7-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(1R,4R)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(100 mg，182 μmol)於TFA (3 mL)中之溶液中添加TfOH (274 mg，1.83 mmol)。隨後在70℃攪拌混合物3小時。完成後，減壓濃縮混合物，得到殘餘物，得到呈黑棕色油狀物之標題

化合物(80.0 mg，99%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI+) *m/z* 327.2 $(M+H)^+$。

[0730] 1-[8-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDA)

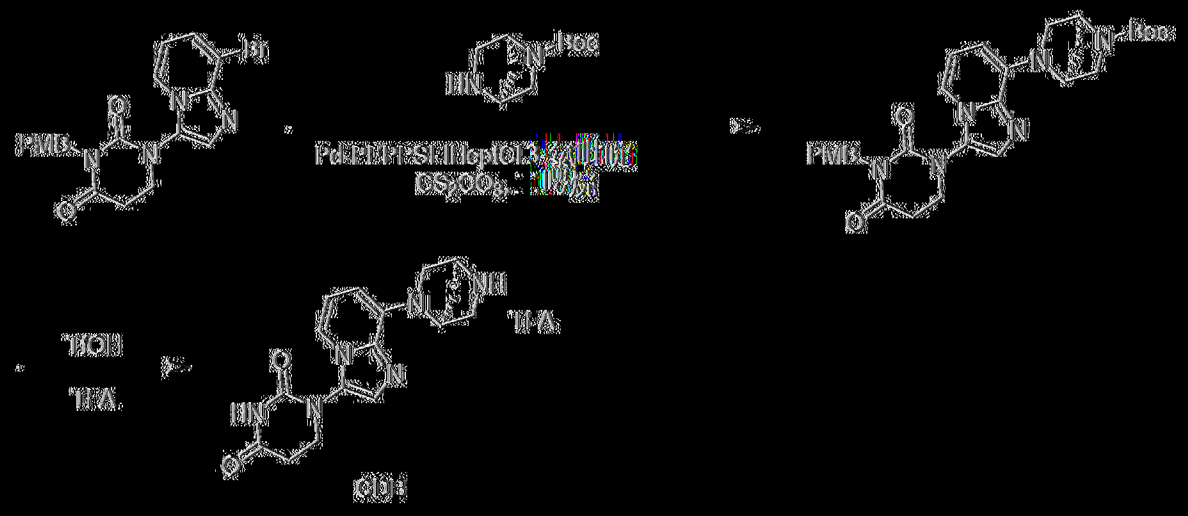


[0731] 步驟1：(1R,4R)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯。向1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(450 mg，1.05 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)及(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(228 mg，1.15 mmol，CAS# 134003-84-2)於二噁烷(10 mL)中之混合物中添加PD-PEPPSI-IHcp1Cl 3-氯吡啶(135 mg，1.05 mmol)及Cs_2CO_3 (1.02 g，3.14 mmol)及4Å分子篩(300 mg，1.05 mmol)。隨後在100℃攪拌反應混合物12小時。完成後，用水(20 mL)稀釋殘餘物，隨後用EA (3×70 mL)萃取殘餘物。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(215 mg，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H),

7.48 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.21 – 6.14 (m, 1H), 5.81 – 5.60 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 10H) LC-MS (ESI+) m/z 547.3 (M+H)+。

[0732] 步驟2 – 1-[8-[(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(1R,4R)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(0.10 g，182 μmol)於TFA (1 mL)之溶液中添加TfOH (0.5 mL)。隨後在70℃攪拌反應混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(80.0 mg，99%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) m/z 326.1 (M+H)+。

[0733] 1-[8-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDB)

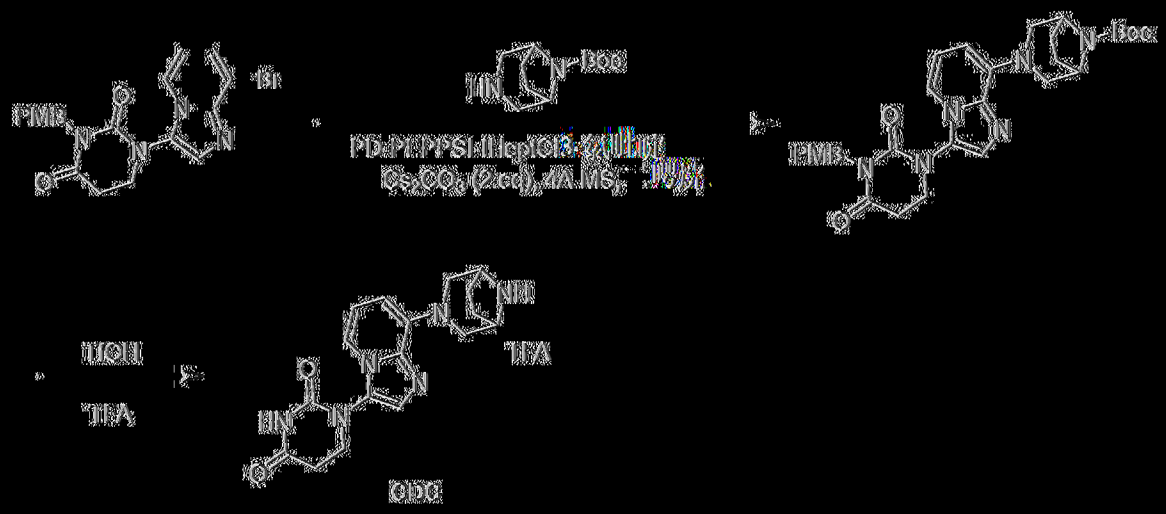


[0734] 步驟1 – (1S,4S)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯。向1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲

基]六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)及(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(230 mg，1.16 mmol，CAS# 113451-59-5)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.52 g，4.66 mmol,)及PD-PEPPSI-IHeptCl 3-氯吡啶(55.0 mg，59.2 μmol)。隨後在N_2下將反應混合物在100℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2, PE:EA=5:1至PE:EA=1:1；PE:EA=1:1，P1:R_f=0.3)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(400 mg，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.19 - 6.09 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.94 (s, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 9H)。

【0735】 步驟2 - 1-[8-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(1S,4S)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(120 mg，219 μmol)於TFA (2 mL)中之溶液中添加TfOH (850 mg，5.66 mmol)。隨後在70℃攪拌反應混合物3小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(96 mg，99%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 327.2 $(M+H)^+$。

【0736】 1-[8-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDC)

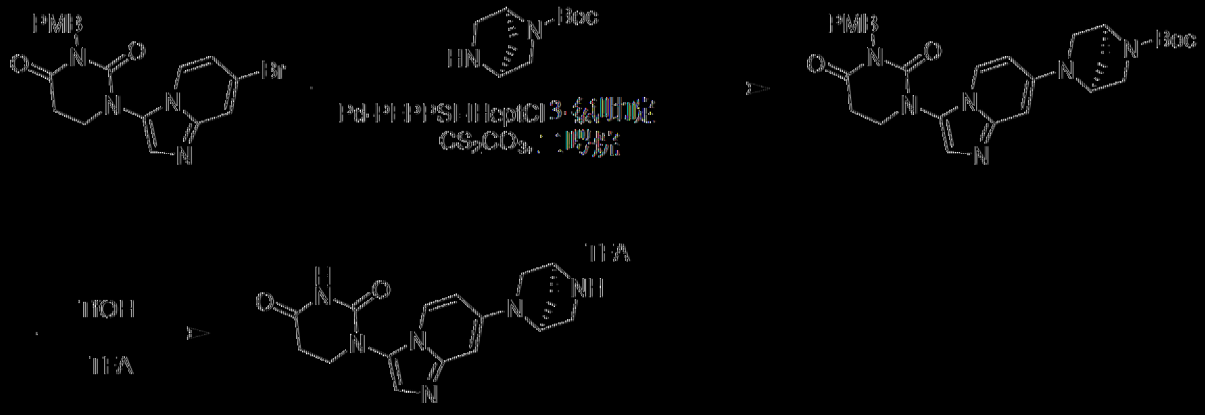


[0737] 步驟1：3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯。向1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(450 mg，1.05 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(222 mg，1.05 mmol，CAS# 149771-44-8)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加PD-PEPPSI-IHep1Cl 3-氯吡啶(80.0 mg，104 μmol)及Cs_2CO_3 (1.37 g，4.19 mmol)。隨後在N_2下將反應混合物在110℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(350 mg，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LCMS (ESI+) m/z 561.2 $(M+H)^+$。

[0738] 步驟2：1-[8-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(80.0 mg，142 μmol)於TFA (2.5 mL)中之混合物中添加(680 mg，4.53 mmol，400 μL)。隨後在70℃攪拌反應混合物3小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(60 mg，92%產率，TFA)。LCMS (ESI+) *m/z* 341.2 $(M+H)^+$。

[0739] 1-[7-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDD)

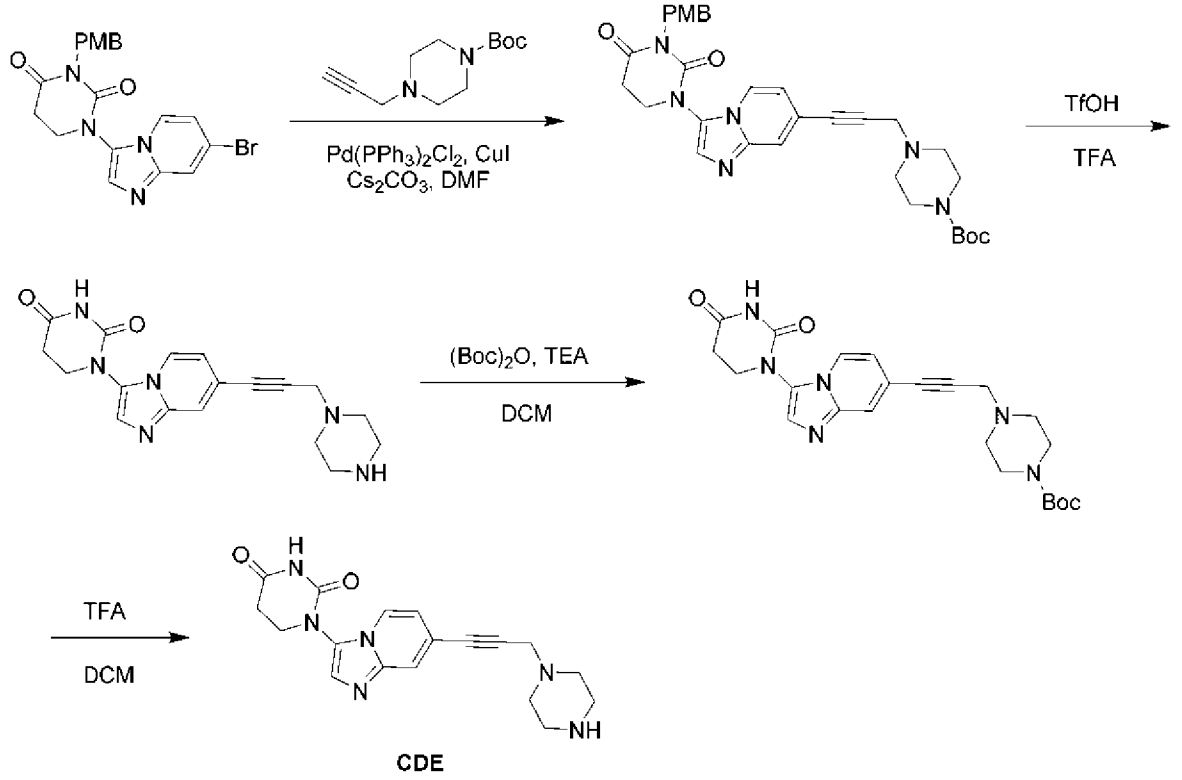


[0740] 步驟1 - (1S,4S)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯。向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(300 mg，698 μmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)及(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(138 mg，698 μmol，CAS# 113451-59-5)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (910 mg，2.80 mmol)及PD-PEPPSI-IHeptCl 3-氯吡啶(35.0 mg，37.7 μmol)。隨後在N_2下將反應混合物在100℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到

呈黃色固體之標題化合物(340 mg，89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 9H)。

【0741】 步驟2 - 1-[7-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(1S,4S)-5-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶- 1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯(70.0 mg，128 μmol)於TFA (1 mL)中之溶液中添加TfOH (510 mg，3.40 mmol)。隨後在70℃攪拌反應混合物3小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(56 mg，99%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 327.2 (M+H)$^+$。

【0742】 1-[7-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDE)



【0743】 步驟1 - 4-[3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。向4-丙-2-炔基哌啉-1-甲酸三級丁酯(235 mg，1.05 mmol，CAS# 199538-99-3)及1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(300 mg，699 μmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)於DMF (5 mL)中之溶液中添加CuI (26.6 mg，140 μmol)及DIEA (452 mg，3.49 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49.1 mg，69.9 μmol)。將混合物用N_2吹掃三次且隨後在N_2氛圍下於80℃攪拌2小時。完成後，將混合物過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (逆相：0.1% FA)純化混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(400 mg，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.81 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.36 (s, 5H), 3.01 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。LC-MS (ESI^+) m/z 573.3

$(M+H)^+$。

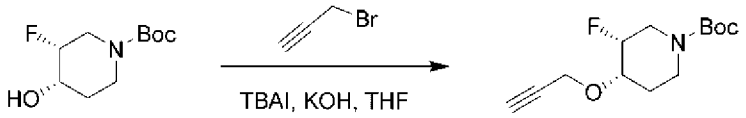
【0744】 步驟2 - 1-[7-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(250 mg，437 μmol)於TFA (4 mL)中之溶液中添加TfOH (0.5 mL)。在70℃攪拌反應混合物2小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈粉色油狀物之標題化合物(200 mg，98%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) m/z 353.3 $(M+H)^+$。

【0745】 步驟3 - 4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。在0℃向1-[7-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(200 mg，429 μmol，TFA)於DCM (1.50 mL)中之溶液中添加TEA (43.4 mg，429 μmol)及$(Boc)_2O$ (140 mg，643 μmol)。隨後在20℃攪拌反應混合物2小時。完成後，將混合物用H_2O (40 mL)稀釋且用EA (3×15 mL)萃取。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (逆相：0.1% FA)純化混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(150 mg，77%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.54 - 8.34 (m, 1H), 8.04 - 7.65 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 3H), 3.11 (m, 3H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。LC-MS (ESI+) m/z 453.3 $(M+H)^+$。

【0746】 步驟4 - 1-[7-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(50 mg，111 μmol)於

DCM (2.00 mL)中之溶液中添加TFA (616 mg，5.40 mmol)。隨後在20℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(50.0 mg，97%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 353.3 $(M+H)^+$。

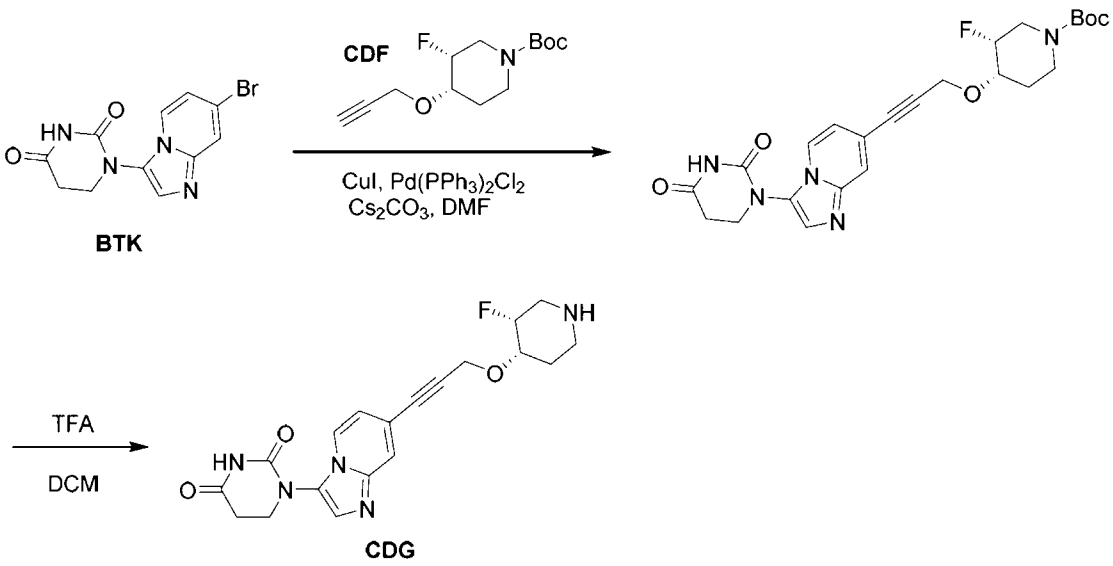
【0747】 (3R,4S)-3-氟-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物CDF)



CDF

【0748】 向(3R,4S)-3-氟-4-羥基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，4.56 mmol，CAS# 1174020-42-8)及3-溴丙-1-炔(814 mg，6.84 mmol，CAS# 106-96-7)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加TBAI (168 mg，456 μmol)及KOH (384 mg，6.84 mmol)。在25℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物用H_2O (40 mL)稀釋且用EA (3×15 mL)萃取。將有機層用鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體之標題化合物(1.17 g，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.99 - 4.67 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.15 - 2.81 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0749】 1-[7-[3-[[(3R,4S)-3-氟-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDG)

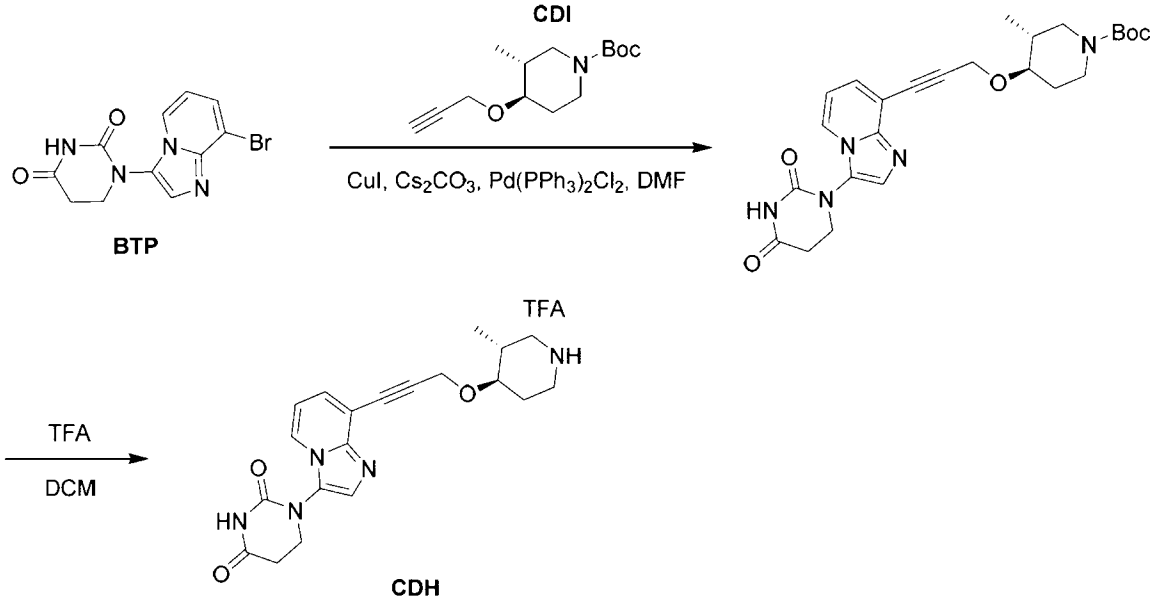


【0750】 步驟1 - (3R,4S)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯。使1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(150 mg，485 μmol，中間物BTK)、(3R,4S)-3-氟-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(249 mg，970 μmol，中間物CDF)、CuI (4.62 mg，24.2 μmol)、Cs_2CO_3 (632 mg，1.94 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (34.1 mg，48.5 μmol)於DMF (2 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次。隨後在N_2氛圍下將混合物在80℃攪拌3小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(130 mg，53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.60 - 8.26 (m, 1H), 8.18 - 7.39 (m, 2H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 4H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 486.3 $(M+H)^+$。

【0751】 步驟2 - 1-[7-[3-[[(3R,4S)-3-氟-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(3R,4S)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-氟-哌啶-1-

甲酸三級丁酯(20.0 mg，41.2 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (308 mg，2.70 mmol)，且隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(15.0 mg，87%產率)。LC-MS (ESI^+) m/z 386.1 $(M+H)^+$。

【0752】 1-[8-[3-[[(3R,4R)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDH)

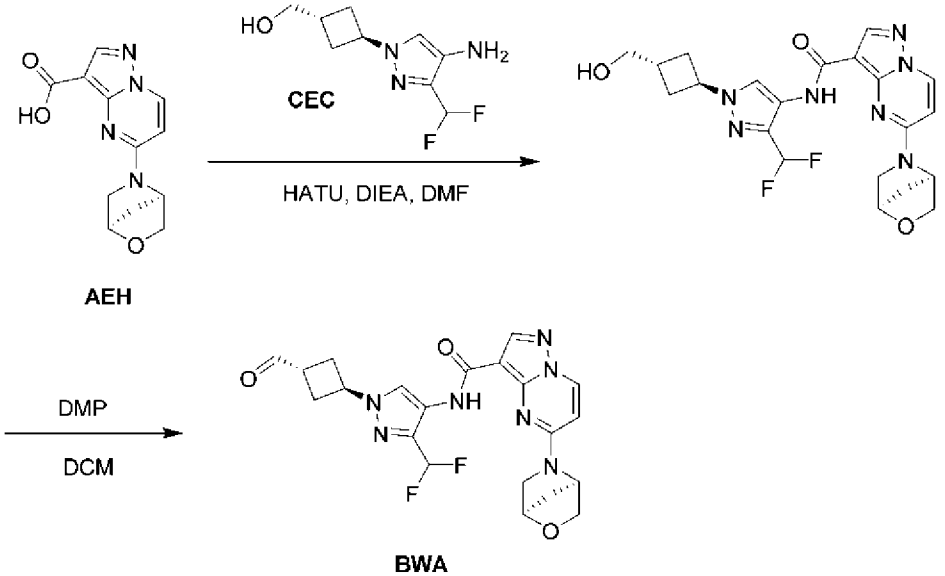


【0753】 步驟1 - (3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。向(3R,4R)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(209 mg，825 μmol，中間物CDI)及1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(170 mg，550 μmol，中間物BTP)於DMF (10 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (538 mg，1.65 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (38.6 mg，52.0 μmol)及CuI (10.5 mg，55 μmol)。隨後在N_2下將混合物在80℃攪拌3小時。完成後，過濾反應物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25mm*10μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：18%-48%，10 min)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化

合物(70 mg，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.31 - 1.22 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 482.3 (M+H)$^+$。

【0754】 步驟3 - 1-[8-[3-[[(3R,4R)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶 -8-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(70.0 mg，145 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (308 mg，2.70 mmol)。完成後，在25℃攪拌混合物1小時。減壓濃縮混合物，得到呈棕色固體之標題化合物(70 mg，96%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 382.2 (M+H)$^+$。

【0755】 N-[3-(二氟甲基)-1-(3-甲醯基環丁基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(中間物BWA)

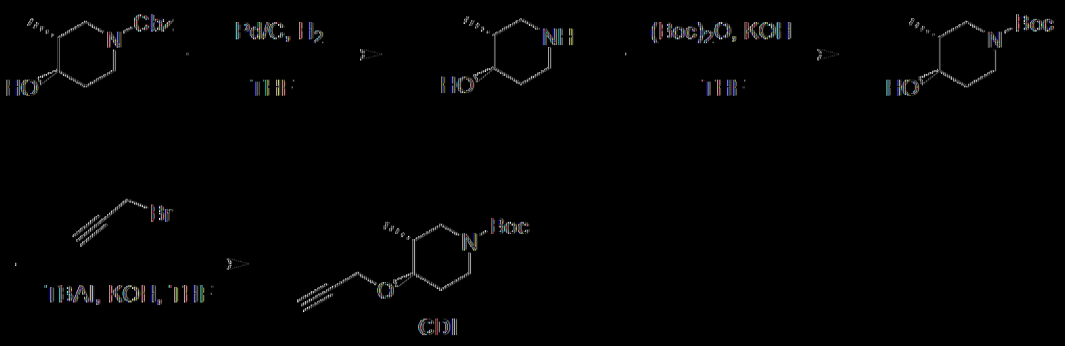


【0756】 步驟1 - 5-[[4-(苯甲氧基甲基)環己烷羰基]胺基]-2-溴-4-碘-苯甲酸甲酯。向5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(335 mg，1.29 mmol，中間物AEH)及DIEA (357 mg，2.76 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中添加HATU (420 mg，1.10 mmol)。在25℃攪拌反應混合物1小時。隨後添加[3-[4-胺基-3-(二氟甲基) 吡唑-1-基]環丁基]甲醇(200 mg，920 μmol，中間物CEC)且在25℃攪拌反應混合物14小時。完成後，將反應混合物倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(40 mL)中。用乙酸乙酯(30 mL×4)萃取混合物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，且隨後真空濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (10%甲醇/二氯甲烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(211 mg，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.37 (m, 1H), 5.35 - 5.03 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.77 - 4.78 (m, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.45 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 1H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 460.3 (M+H)$^+$。

【0757】 步驟2 - N-[3-(二氟甲基)-1-(3-甲醯基環丁基)吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。在0℃向N-[3-(二氟甲基)-1-[3-(羥基甲基)環丁基]吡唑-4-基]-5-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(80.0 mg，174 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加DMP (81.2 mg，191 μmol)。在20℃攪拌反應混合物1小時。完成後，將反應混合物分配於二

氯甲烷(30 mL)與$NaHCO_3$ (10 mL)之間，隨後用水(10 mL)稀釋。將有機相分離，用H_2O (10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，二氯甲烷/甲醇 20/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(79.0 mg，72%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 2H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 6.68 – 6.93 (m, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 3.17 – 2.90 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 3H), 2.15 – 2.07 (m, 3H), 1.98 – 1.99 (m, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 458.3(M+H)$^+$。

[0758] (3R,4R)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸[三級]丁酯(中間物CDI)



[0759] 步驟1 – (3S,4S)-3-甲基哌啶-4-醇。向(3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸苯甲酯(1.70 g，6.82 mmol，經由中間物BVW之步驟1至3合成)於THF (50 mL)中之混合物中添加Pd/C (771 mg，654 μmol，10 wt%)。用H_2吹掃混合物三次，且隨後在H_2氣囊(15 psi)下在25°C下攪拌混合物16小時。完成後，經由矽藻土過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到呈無色油狀物之標題化合物(700 mg，89%產率)。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.48 – 1.35 (m,

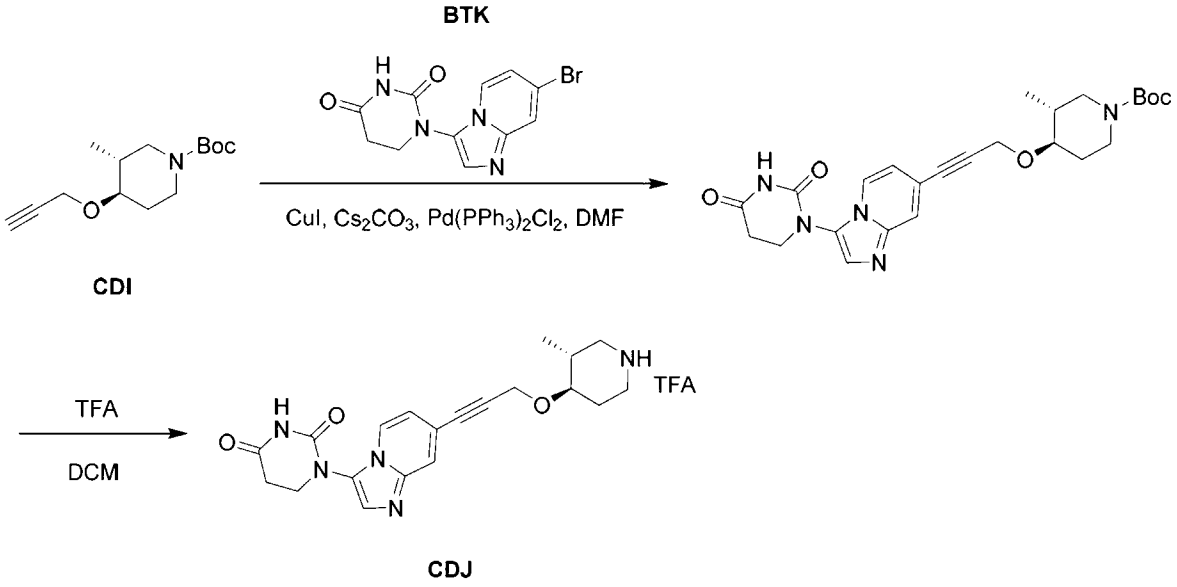
2H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0760】 步驟2 - (3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。向(3S,4S)-3-甲基哌啶-4-醇(700 mg，6.08 mmol)於THF (16 mL)中之混合物中添加KOH (1 M於H_2O中，18.2 mL)。隨後在0℃將$(Boc)_2O$ (1.46 g，6.69 mmol)添加至混合物中且在25℃攪拌混合物16小時。完成後，用EA (3×50 mL)萃取反應混合物，有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.10 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 12H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

【0761】 步驟3 - (3S,4S)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。在0℃向(3S,4S)-4-羥基-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，4.64 mmol)於THF (15 mL)中之混合物中添加KOH (390 mg，6.97 mmol)及TBAI (343 mg，928 μmol)，且在氮氣氛圍下在0℃攪拌反應物1小時。隨後在0℃向混合物中添加3-溴丙-1-炔(1.38 g，9.29 mmol，80%溶液，CAS# 106-96-7)且在氮氣氛圍下在25℃攪拌混合物17小時。完成後，用EA (3×100 mL)萃取反應混合物，合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，並且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(1.10 g，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43

- 1.35 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0762】 (3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物CDI)

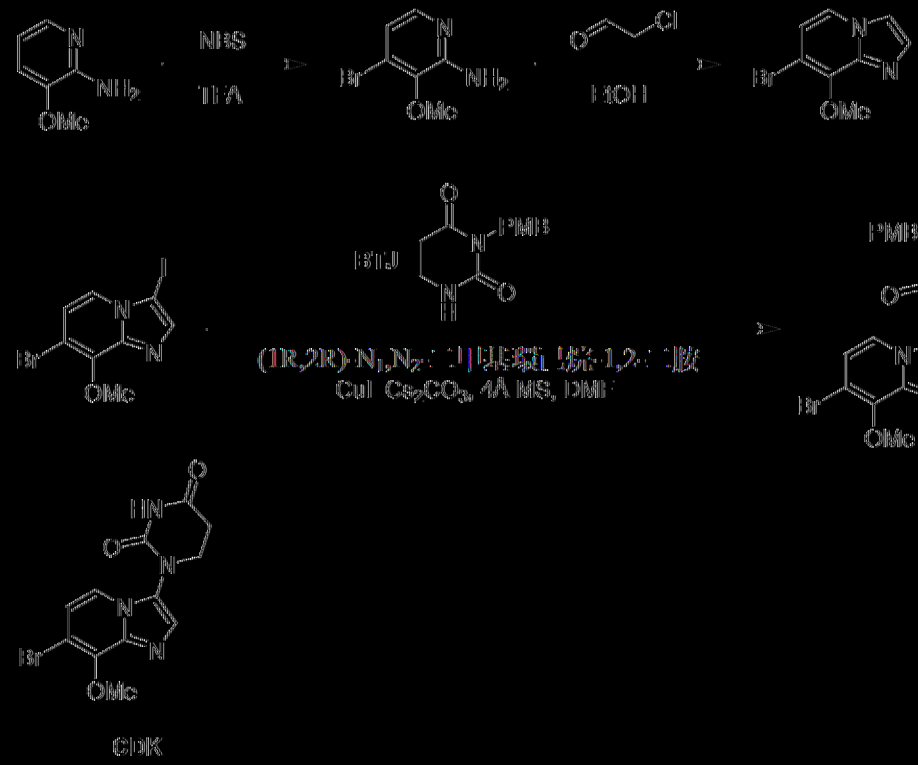


【0763】 步驟1 - (3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。使(3R,4R)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，592 μmol，中間物CDI)、1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(91.5 mg，296 μmol，中間物BTK)、Cs_2CO_3 (289 mg，888 μmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (20.7 mg，29.6 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物脫氣，且用N_2吹掃三次。隨後，將CuI (5.64 mg，29.6 mmol)添加至混合物中，且隨後在N_2氛圍下在80℃下攪拌混合物2小時。完成後，過濾反應混合物且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25mm*4μm；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：22%-52%，8 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(98 mg，66%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 482.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.67 - 8.24 (m, 1H), 7.89 - 7.57 (m, 1H), 6.95 (d, J = 6.8

Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 3.88 - 3.67 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[0764] 步驟2 - (3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。向(3R,4R)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，103 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (385 mg，3.38 mmol)。隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，減壓濃縮反應混合物，得到呈白色固體之標題化合物(39 mg，98%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 382.2 (M+H)$^+$。

[0765] 1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDK)



【0766】 步驟1 - 4-溴-3-甲氧基-吡啶-2-胺。在0℃向3-甲氧基吡啶-2-胺(3.00 g，24.2 mmol，CAS# 10201-71-5)在-0℃於TFA (15.0 mL)中之溶液中逐滴添加NBS (5.16 g，29.0 mmol)於TFA (15.0 mL)中之溶液。隨後在20℃攪拌混合物16小時。完成後，真空濃縮混合物且將pH調整至6。藉由管柱層析(SiO_2，DCM/MeOH)純化殘餘物，得到呈紅色固體之標題化合物(4.90 g，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0767】 步驟2 - 7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶。向4-溴-3-甲氧基-吡啶-2-胺(2.50 g，12.3 mmol) 於EtOH (20.0 mL)中之溶液添加2-氯乙醛(6.04 g，30.8 mmol，40%溶液)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物真空濃縮且用50℃溫水洗滌。隨後藉由製備型HPLC (逆相：0.1% FA)純化混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.40 g，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

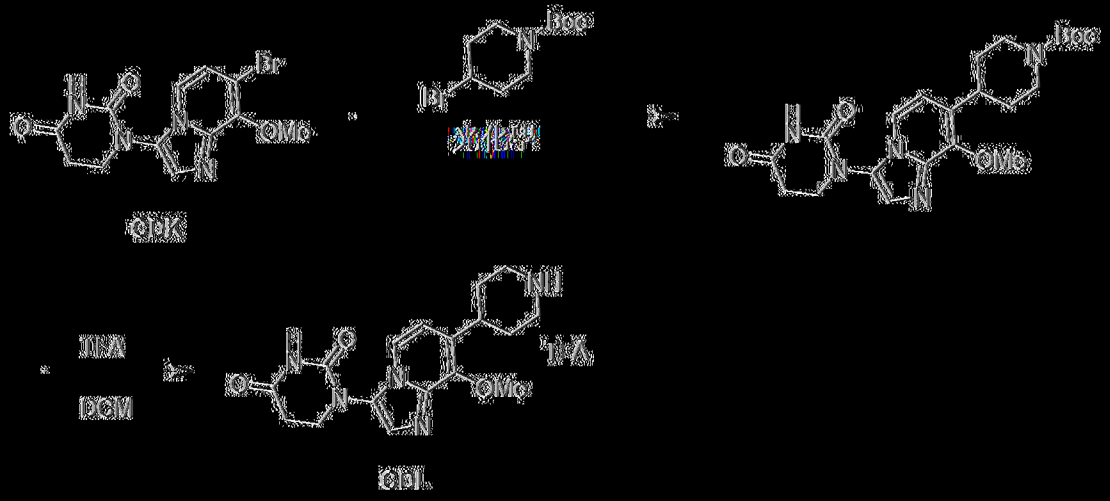
【0768】 步驟3 - 7-溴-3-碘-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶。向7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(1.00 g，4.40 mmol)於ACN (10.0 mL)中之溶液中添加NIS (1.09 g，4.84 mmol)。隨後在20℃攪拌混合物1小時。完成後，將混合物用$Na_2S_2O_3$飽和溶液(20 mL)淬滅，接著用DCM (3×15 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水mL(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。將殘餘物用50℃溫水(500 mL)洗滌且乾燥，得到呈淡棕色固體之標題化合物(650 mg，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0769】 步驟4 - 1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向7-溴-3-碘-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(300 mg，850 μmol)及3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(239 mg，1.02 mmol，中間物BTJ)於DMF (10.0 mL)中之溶液中添加CuI (64.8 mg，340 μmol) 、Cs_2CO_3 (554 mg，1.70 mmol)、4Å分子篩(850 μmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(48.4 mg，340 μmol)，並且用N_2脫氣三次。在N_2下，於70℃攪拌混合物16小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (逆相：0.1% FA)純化混合物，得到呈深棕色膠狀物之標題化合物(250 mg，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.69 - 6.59 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.01 (m, 2H)。

【0770】 步驟5 - 1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(80.0 mg，174 μmol)於TFA (19.9 mg，174 μmol)中之溶液中添加TfOH (26.14mg、174 μmol)，隨後將反應物加熱至80℃持續2小時。完成後，將混合物真空濃縮，隨後溶解於DCM(5 mL)中，調整至pH=6且真空濃縮。混合物係首先藉由HPLC (逆相：0.1% FA)純化，且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25 mm 10μm；移動相：[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%: 2%-32%,11 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(25.35 mg，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.81 (s, 2H)。LC-

MS (ESI+) *m/z* 339.1 $(M+H)^+$。

[0771] 1-[8-甲氧基-7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDL)

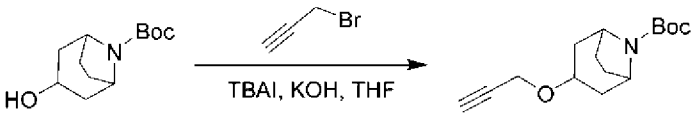


[0772] 步驟1 – 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向配備有攪拌棒之15 mL小瓶中添加含1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(60.0 mg，177 μmol，中間物CDK)、4-溴哌啶-1-甲酸三級丁酯(60.8 mg，230 μmol，CAS# 180695-79-8)、Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbpy)(PF$_6$) (1.98 mg，1.77 μmol)、TTMSS (177 μmol)、NiCl$_2$·dtbbpy (352 μg，8.85e-1 μmol)及Na$_2$CO$_3$ (37.5 mg，354 μmol)之DME (1.00 mL)。將小瓶密封且置於氮氣下。攪拌反應物且用10 W藍色LED燈(相距3 cm)照射，使用冷卻水以使反應溫度保持在25℃下14小時。完成後，將混合物過濾且真空濃縮。藉由製備型TLC (DCM:EtOH 20:1，Rf 0.1)純化混合物，得到呈無色膠狀物之標題化合物(45 mg，57%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.64 – 10.57 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 4H), 1.82 – 1.72 (m, 3H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。LC-MS (ESI+) *m/z* 444.3

$(M+H)^+$。

【0773】 步驟2 - 1-[8-甲氧基-7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a] 吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(45 mg，102 μmol)於DCM (2.00 mL)中之溶液中添加TFA (308 mg，2.70 mmol)。隨後在20℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(45.0 mg，96%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 344.2 $(M+H)^+$。

【0774】 3-丙-2-炔氧基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(中間物CDM)



CDM

【0775】 向3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(1.10 g，4.84 mmol，CAS# 143557-91-9)、KOH (407 mg，7.20 mmol)及TBAI (358 mg，968 μmol)於THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加3-溴丙-1-炔(於甲苯中，782 μL，80%溶液，CAS# 106-96-7)。隨後在25℃攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物用乙酸乙酯(20 ml)稀釋，用水(30 mL)洗滌，且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(490 mg，38%產率)。^1H NMR (490 MHz, 氯仿-d) δ 4.25 (br s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.99 (tt, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

【0776】 3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)

哌啶-2,6-二酮(中間物HP)



[0777] 步驟1 - 2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺。向1-溴-2-氟-3-硝基苯(40.0 g，181 mmol，CAS#58534-94-4)於THF (40 mL)中之溶液中添加MeNH2 (2 M，400 mL)。在60℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物倒入飽和NaHCO3 (30 mL)中且用EA (3 × 200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2×200 mL)洗滌洗滌，經無水Na2SO4乾燥，過濾且真空濃縮，得到紅色油狀物之標題化合物(40.0 g， 95%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 230.9 (M+H)+。

[0778] 步驟2 - 3-溴-N2-甲基苯-1,2-二胺。向2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺(23.0 g，99.5 mmol)於EA (300 mL)及H2O (10 mL)中之混合物中添加AcOH (100 mL)。使混合物升溫至50℃。隨後將Fe (22.2 g，398 mmol)添加至反應混合物中且將混合物加熱至80℃，持續約4小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。將殘餘物用水(100 mL)稀釋且用EA (3×200 mL)萃取。合併之有機相經Na2SO4乾燥、過濾且真空濃縮，得到紅色油狀之標題化合物(20.0 g，99%產率)。1H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。

【0779】 步驟3 - 4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮。向3-溴-N2-甲基-苯-1,2-二胺(20.0 g，99.4 mmol)於ACN (300 mL)中之混合物中添加CDI (32.2 g，198 mmol)。在N_2氛圍下將反應混合物在85℃攪拌12小時。完成後，真空濃縮反應混合物。用水(200 mL)稀釋反應混合物，其中形成固體沈澱物，濾出沈澱物。將固體用水(1 L)洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(20.0 g，88%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H)。

【0780】 步驟4 - 3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮。向4-溴-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(12.0 g，52.8 mmol)於THF (300 mL)中之溶液中添加t-BuOK (7.12 g，63.4 mmol)。在0℃攪拌反應混合物0.5小時。隨後，逐滴添加含[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(20.1 g，52.8 mmol，中間物IQ)之THF溶液(100 mL)。在N_2下將所得反應混合物在20℃攪拌0.5小時。完成後，將反應混合物用飽和NH_4Cl (100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，真空濃縮濾液。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(13.3 g，55%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H)。

[0781] 步驟5：3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮。使3-(4-溴-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-1-基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-2,6-二酮(13.3 g，29.0 mmol)於甲苯(80 mL)及甲磺酸(40 mL)之混合溶劑中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次，且隨後在N_2氛圍下在120℃下攪拌混合物2小時。完成後，真空中縮反應混合物以移除甲苯。向殘餘物中添加200 mL冰水，且隨後形成白色固體沈澱物。過濾混合物且收集濾餅，並真空乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(7.30 g，74%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H)。

[0782] 1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDO)



[0783] 步驟1：7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶。向4-溴-3-甲基-吡啶-2-胺(1.00 g，5.35 mmol，CAS# 1227586-05-1)於EtOH (12.0 mL)中之溶液中添加2-氯乙醛(2.62 g，13.3 mmol，40%溶液，CAS# 107-20-0)。在80℃攪拌混合物16小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由逆相

(0.1% FA)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(1.1 g，97%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 213.0 $(M+H)^+$。

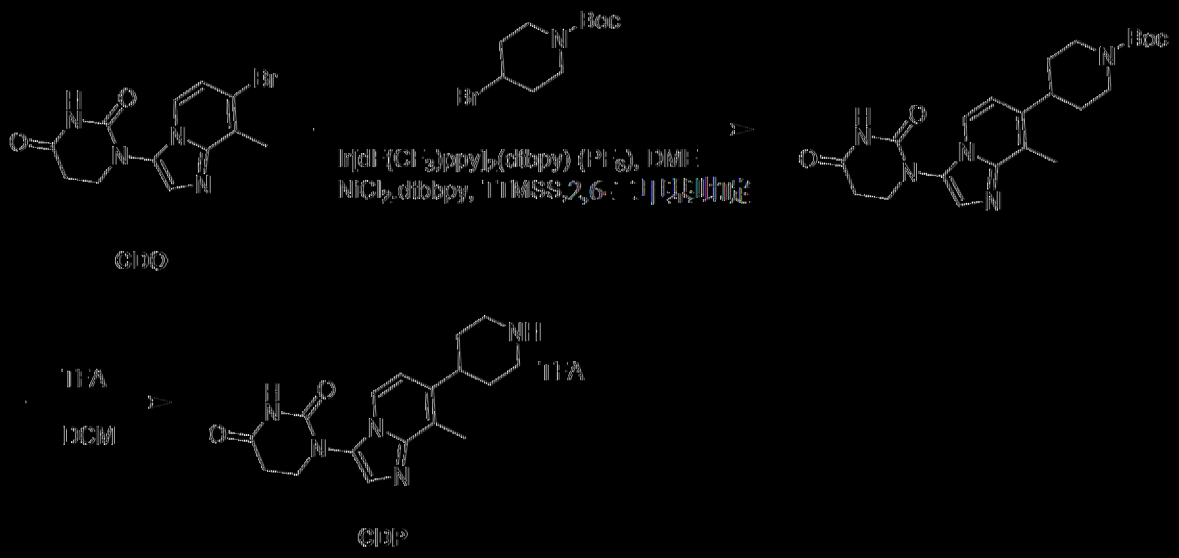
【0784】 步驟2 - 7-溴-3-碘-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶。向7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(1.1 g，5.21 mmol)於ACN (15 mL)中之溶液中添加NIS (1.41 g，6.25 mmol)。在25℃攪拌混合物3小時。完成後，真空濃縮混合物。隨後在25℃用H_2O (20 mL)濕磨15 min，過濾且真空乾燥濾餅。藉由管柱層析(SiO_2，DCM:MeOH=1/0至10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.5 g，85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 338.8 $(M+H)^+$。

【0785】 步驟3 - 1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向7-溴-3-碘-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(620 mg，1.84 mmol)及3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(517 mg，2.21 mmol，中間物BTJ)於DMF (10 mL)中之溶液中添加CuI (140 mg，736 μmol)、Cs_2CO_3 (1.20 g，3.68 mmol)、4Å 分子篩(200 mg)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(104 mg，736 μmol)。使混合物脫氣且用N_2吹掃三次，並且在N_2氛圍下將混合物在100℃攪拌16小時。完成後，將混合物過濾且真空濃縮。藉由逆相(0.1% FA)純化殘餘物，得到呈棕色固體之標題化合物(120 mg，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.87 (t, J

= 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.69 (s, 3H)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 445.0 $(M+H)^+$。

【0786】 步驟4 - 1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。將1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(120 mg，270 μmol)於TFA (320 μL)及TfOH (40 μL)之混合溶劑中之溶液在70℃攪拌2小時。完成後，將混合物真空濃縮，隨後溶解於ACN (1 mL)中，且用TEA調整至pH=5至6。藉由逆相(0.1% FA)純化粗產物，隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150 * 25 mm 10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：12%-42%，11.5 min)純化，且藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150 * 25 mm 10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%: 70% - 37%，11.5 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(9.88 mg，11%產率)。^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 323.0 $(M+H)^+$。

【0787】 1-[8-甲基-7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDP)

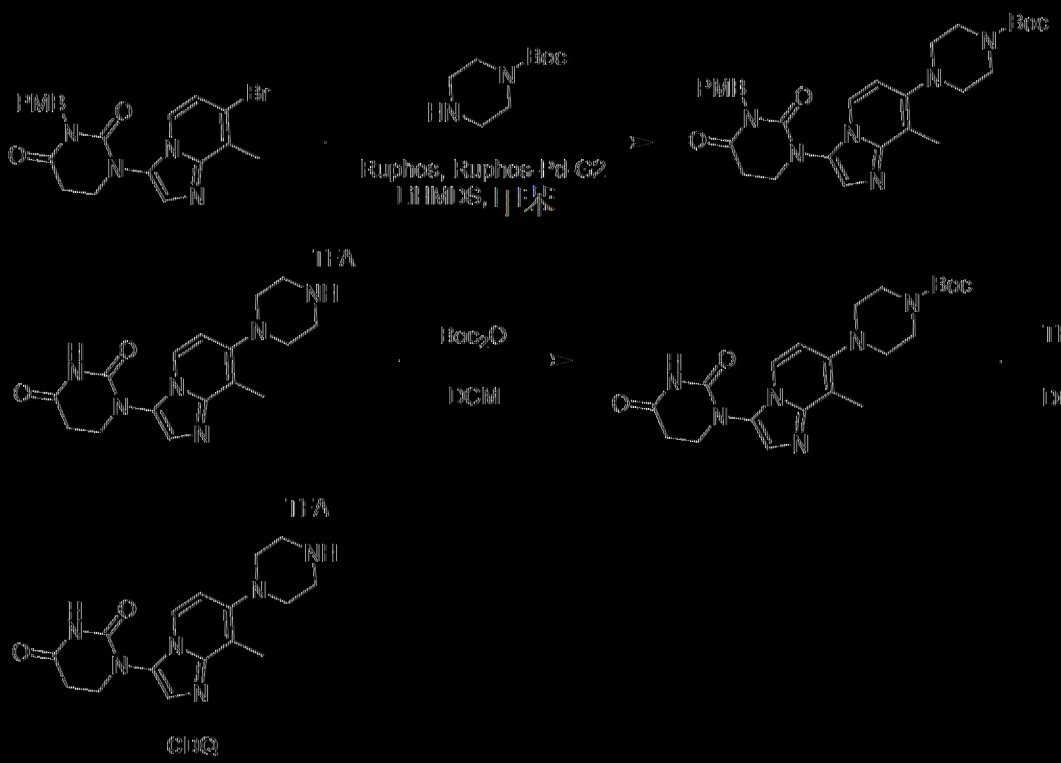


[0788] 步驟1：4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向配備有攪拌棒之15 mL小瓶中添加含1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(60 mg，185 μmol，中間物CDO)、4-溴哌啶-1-甲酸三級丁酯(63.7 mg，241 μmol，CAS# 180695-79-8)、Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbpy) (PF$_6$) (4.17 mg，3.71 μmol)、NiCl$_2$.dtbbpy (1.48 mg，3.71 μmol)、TTMSS (46.17 mg，185 μmol)及2,6-二甲基吡啶(39.7 mg，371 μmol)之DME (5 mL)。將小瓶密封且置於氮氣下。攪拌反應物且用10 W藍色LED燈(相距3 cm)照射，使用冷卻水以使反應溫度保持在25℃下14小時。完成後，將混合物過濾且真空濃縮。藉由逆相(0.1% FA)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(25 mg，31%產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 428.3 (M+H)$^+$。

[0789] 步驟2：1-[8-甲基-7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(25 mg，58.4 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (231 mg，2.03 mmol)。在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(25 mg，

96%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) *m/z* 328.2 $(M+H)^+$。

[0790] 1-(8-甲基-7-哌啶-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDQ)



[0791] 步驟1 – 4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向1-(7-溴-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(200 mg，451 μmol，經由中間物CDO之步驟1至3合成)及哌啶-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(200 mg，902 μmol，CAS# 57260-71-6)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加RuPhos (42.1 mg，90.2 μmol)、RuPhos Pd G_2 (75.4 mg，90.2 μmol)、LiHMDS (1 M，1.58 mL)及4Å分子篩(500 mg)。使混合物脫氣且用N_2吹掃三次，並且在N_2氛圍下將混合物在80℃攪拌1.5小時。完成後，將混合物用DMF (10 mL)稀釋，用FA調整至pH 5，隨後過濾且真空濃縮。藉由逆相(0.1% FA)純化粗產物，得到呈棕色固體之標題化合物(30 mg，12%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s,

1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53 - 3.49 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 5H), 1.43 (s, 9H)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 549.3 $(M+H)^+$。

【0792】 步驟2 - 1-(8-甲基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8- 甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(50 mg，91.1 μmol)於TFA (800 μL)中之溶液中添加TfOH (100 μL)。隨後在70℃攪拌混合物2小時。完成後，將混合物用DCM (2 mL)稀釋，隨後用TEA調整至pH=8，得到呈棕色油狀物之標題化合物(29 mg，96%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 329.1 $(M+H)^+$。

【0793】 步驟3 - 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。向1-(8-甲基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮 (29 mg，88.3 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加Boc_2O (28.9 mg，132 μmol)。隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相(0.1% FA)純化粗產物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(35 mg，92%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.60 - 8.49 (m, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 429.2 $(M+H)^+$。

【0794】 步驟4 - 1-(8-甲基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲基-咪唑并

[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，70.0 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (154 mg，1.35 mmol)。隨後在25℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(30.5 mg，98%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) *m/z* 329.2 $(M+H)^+$。

[0795] 3-[[5-[1-[(2S,4R)-4-乙醯氧基-2-[(4-乙炔基苯基)甲基胺甲醯基]吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基]異噁唑-3-基]氧基甲基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(中間物CDR)

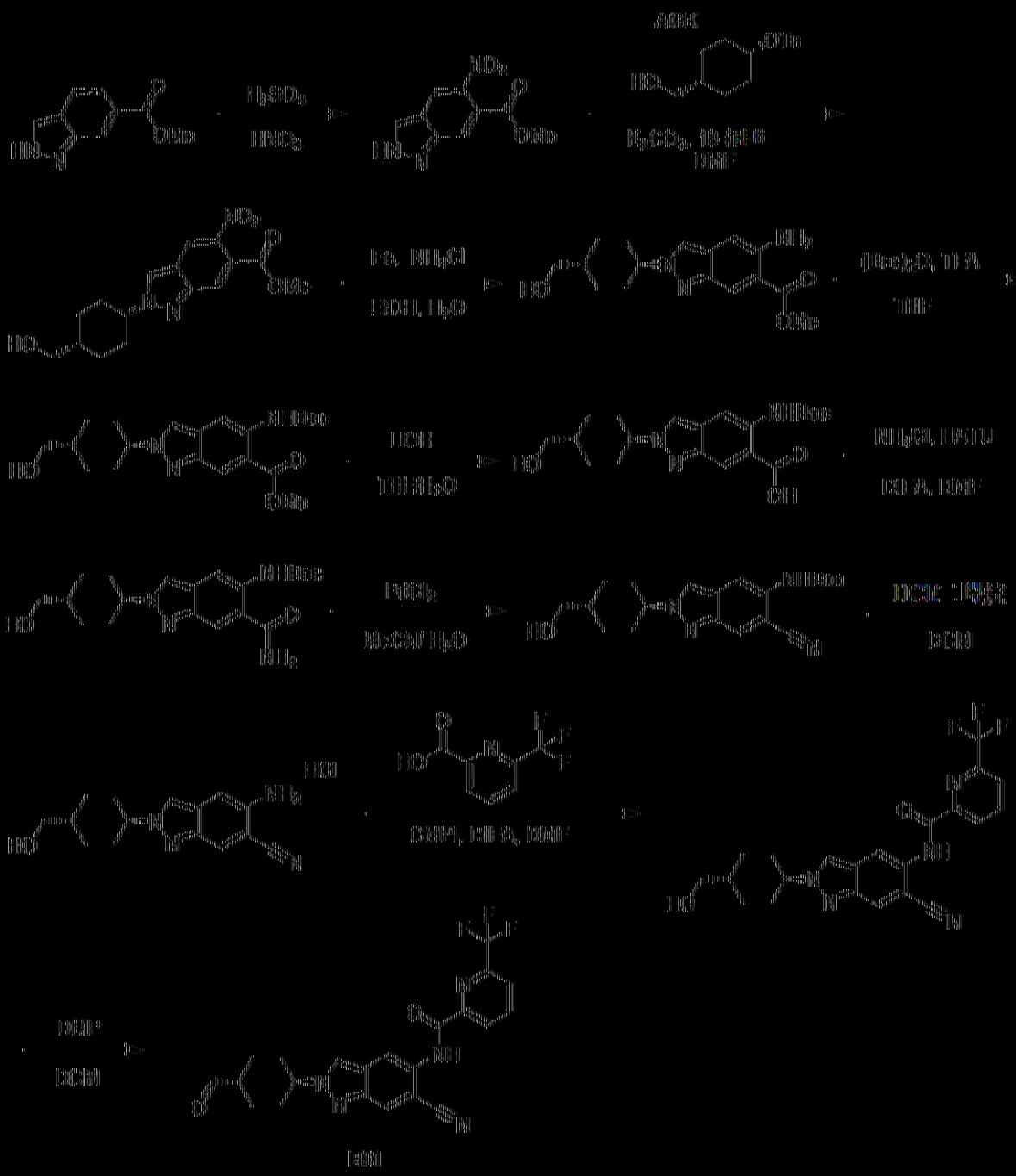


[0796] 步驟1：4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下，於25℃向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)、哌啶-1-甲酸三級丁酯(216 mg，1.16 mmol)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (759 mg，2.33 mmol)及PD-PEPPSI-IHeptCl 3-氯吡啶(60.0 mg，116 μmol)。隨後在100℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入水(10 mL)中且用EtOAc (15 mL×2)萃取。合併之有機萃取物用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(350 mg，56%

產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 3H), 6.65 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 5H), 3.68 - 3.55 (m, 4H), 3.22 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.46 - 1.43 (m, 1H)。

【0797】 步驟2 3-[[5-[1-[(2S,4R)-4-乙醯氧基-2-[(4-乙炔基苯基)甲基胺甲醯基]吡咯啶-1-羰基]-2-甲基-丙基]異噁唑-3-基]氧基甲基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯。將4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啡-1-甲酸三級丁酯(100 mg，187 μmol)於TFA (5 mL)及TfOH (0.5 mL)中之溶液在70℃攪拌1.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到殘餘物，隨後在0℃將殘餘物用TEA調整至pH 7-8。隨後真空濃縮混合物，得到粗產物。使粗產物懸浮於EA (3 mL)中且攪拌0.5小時。過濾懸浮液且乾燥濾餅，得到呈黃色固體之標題化合物(55.0 mg，94%產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 315.1 $(M+H)^+$。

【0798】 N-[6-氰基-2-(4-甲醯基環己基)吲哚-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BXI)



[0799] 步驟1：5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸甲酯。在0至10℃向2H-吲唑-6-甲酸甲酯(30.0 g，170 mmol，CAS# 170487-40-8)於H_2SO_4 (200 mL)中之溶液中逐滴添加HNO3 (45.9 g，511 mmol，70% solution)於H_2SO_4 (40 mL)中之溶液。在0℃攪拌反應混合物30分鐘。完成後，將混合物倒入冰水(1.5 L)中，攪拌且過濾。將濾餅用水(4×100 mL)洗滌，接著真空乾燥，得到呈黃色固體之標題化合物(34.0 g，90%產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)

【0800】 步驟2 - 2-[4-(羥基甲基)環己基]-5-硝基-吲唑-6-甲酸甲酯。向5-硝基-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(15.0 g，67.8 mmol)及4-甲基苯磺酸[4-(羥基甲基)環己酯](48.2 g，169 mmol，中間物AGK)於DMF (300 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (23.4 g，169 mmol)、18-冠-6 (1.79 g，6.78 mmol)及4Å分子篩(2 g)。在80℃攪拌反應混合物2天。完成後，真空濃縮混合物，隨後用水(1 L)稀釋，且用EA (2×300 mL)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，隨後真空濃縮。藉由矽膠層析(SiO_2)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(5.00 g，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.55 - 4.40 (m, H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 2H)。

【0801】 步驟3 - 5-胺基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲酸甲酯。向2-[4-(羥基甲基)環己基]-5-硝基-吲唑-6-甲酸甲酯(4.94 g，14.8 mmol)於EtOH (70 mL)及H_2O (20 mL)之混合溶劑中之溶液中添加Fe (8.28 g，148 mmol)及NH_4Cl (7.93 g，148 mmol)。在70℃攪拌反應混合物1小時。完成後，將混合物用水(200 mL)稀釋，隨後用EA (2×200 mL)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(3.60 g，80%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 304.1 $(M+H)^+$。

【0802】 步驟4 - 5-(三級丁氧基羰基胺基)-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲酸甲酯。向5-胺基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲酸甲酯

(520 mg，1.71 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加TEA (260 mg，2.57 mmol)及$(Boc)_2O$ (411 mg，1.89 mmol)。隨後在60℃攪拌混合物4小時。完成後，將混合物用H_2O (5 mL)淬滅，隨後用EA (5 mL×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥、過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，PE/EA=100:1至50:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(450 mg，65%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 5H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 2H)。

【0803】 步驟5 - 5-(三級丁氧基羰基胺基)-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-羧酸。向5-(三級丁氧基羰基胺基)-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲酸甲酯(400 mg，991 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (124 mg，2.97 mmol)。隨後在50℃攪拌混合物4小時。完成後，將混合物真空濃縮，隨後用H_2O (8 mL)稀釋，且使用0.5 M HCl水溶液調整至pH為4以沈澱固體。過濾固體且真空乾燥濾餅，得到呈黃色固體之標題化合物(377 mg，97%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 390.2 $(M+H)^+$。

【0804】 步驟6 - N-[6-胺甲醯基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯。向5-(三級丁氧基羰基胺基)-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-羧酸(370 mg，950 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (203 mg，3.80 mmol)、HATU (433 mg，1.14 mmol)及DIEA (245 mg，1.90 mmol)。隨後在20℃攪拌混合物2小時。完成後，將混合物用H_2O (10 mL)淬滅且用EA (20 mL×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(320 mg，86%產率)。^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.22 - 1.09 (m, 3H)。

【0805】 步驟7 - N-[6-氰基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯。向N-[6-胺甲醯基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(300 mg，772 μmol)於MeCN (1 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$PdCl_2$ (13.6 mg，77.2 μmol)。隨後在55℃攪拌混合物2小時。完成後，過濾殘餘物且藉由逆相(0.1% FA條件)純化濾液，得到呈棕色固體之標題化合物(210 mg，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.57 - 4.46 (m, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.23 - 1.12 (m, 3H)。

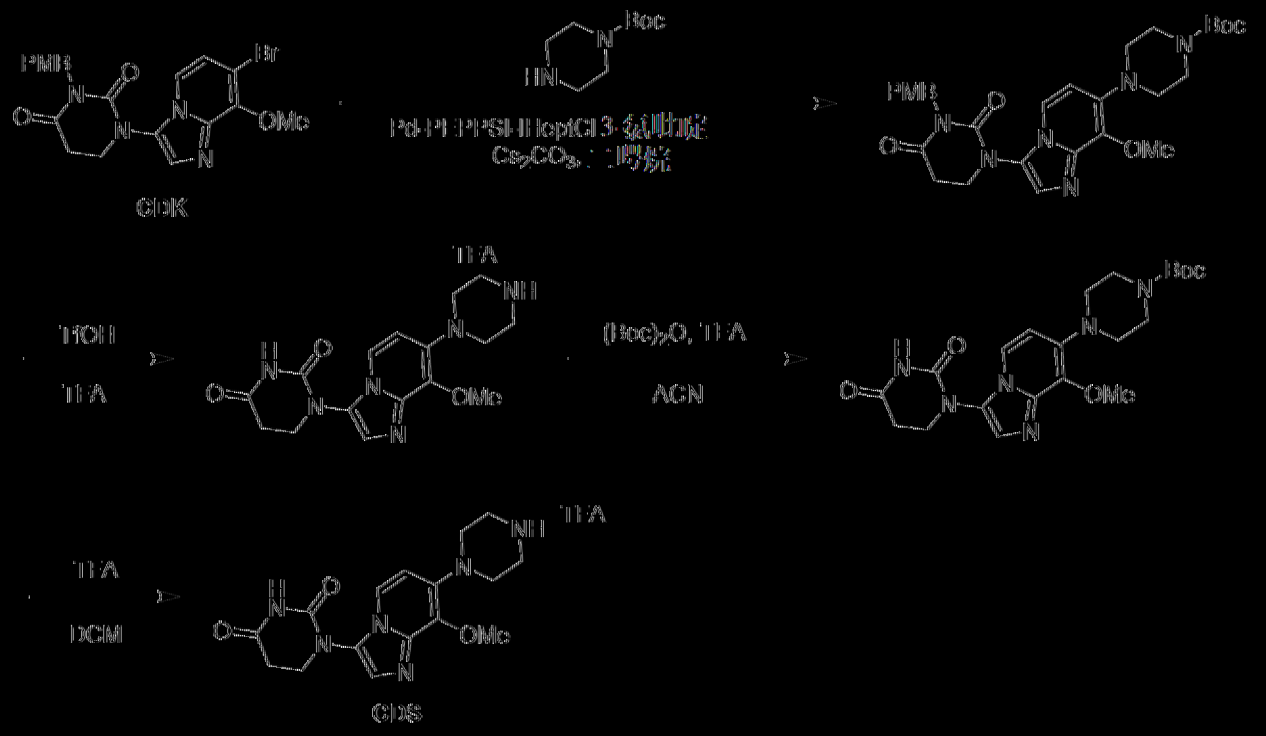
【0806】 步驟8 - 5-胺基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲腈。將N-[6-氰基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]胺基甲酸三級丁酯(150 mg，404 μmol)溶解於HCl/二噁烷(4 M，3 mL)中。隨後在20℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(124 mg，99%產率，HCl)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 271.2 (M+H)$^+$。

【0807】 步驟9 - N-[6-氰基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(36.4 mg，190 μmol，CAS# 131747-42-7)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加CMPI (48.7 mg，190 μmol)及DIEA (54.7 mg，423 μmol)。隨後逐滴添加含5-胺基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-6-甲腈(65.0 mg，211 μmol，HCl)之DMF (0.5

mL)。隨後在20℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物用H_2O (0.5 mL)淬滅且藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm；移動相：[水0.225%FA)-ACN]；B%: 38%-68%，11.5 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(48.0 mg，51%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 - 8.36 (m, 3H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.62 - 1.41 (m, 1H), 1.25 - 1.13 (m, 2H)。

【0808】 步驟10 - N-[6-氰基-2-(4-甲醯基環己基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[6-氰基-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(40.0 mg，90.2 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DMP (45.9 mg，108 μmol)。隨後在20℃攪拌混合物1小時。完成後，將混合物用$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅且用DCM (5 mL×3)萃取。將合併之有機相用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈灰白色固體之標題化合物(39.0 mg，97%產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 464.1 $(M+H)^+$。

【0809】 1-(8-甲氧基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDS)



[0810] 步驟1 – 4-[8-甲氧基-3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。向1-(7-溴-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(550 mg，1.20 mmol，中間物CDK)及哌啉-1-甲酸三級丁酯(324 mg，1.32 mmol，HOAC)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加含4Å分子篩(50 mg)、Cs_2CO_3 (1.17 g，3.59 mmol)及PD-PEPPSI-IIeptCl 3-氯吡啶(100 mg，119 μmol)之二噁烷(8 mL)。隨後在N_2下將反應混合物在100℃攪拌16小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：YMC Triart C18 250*50mm*7μm；移動相：[水(FA)-ACN]；B%：42%-72%，10 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(350 mg，51%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 4H), 2.99

(t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 565.2 (M+H)$^+$。

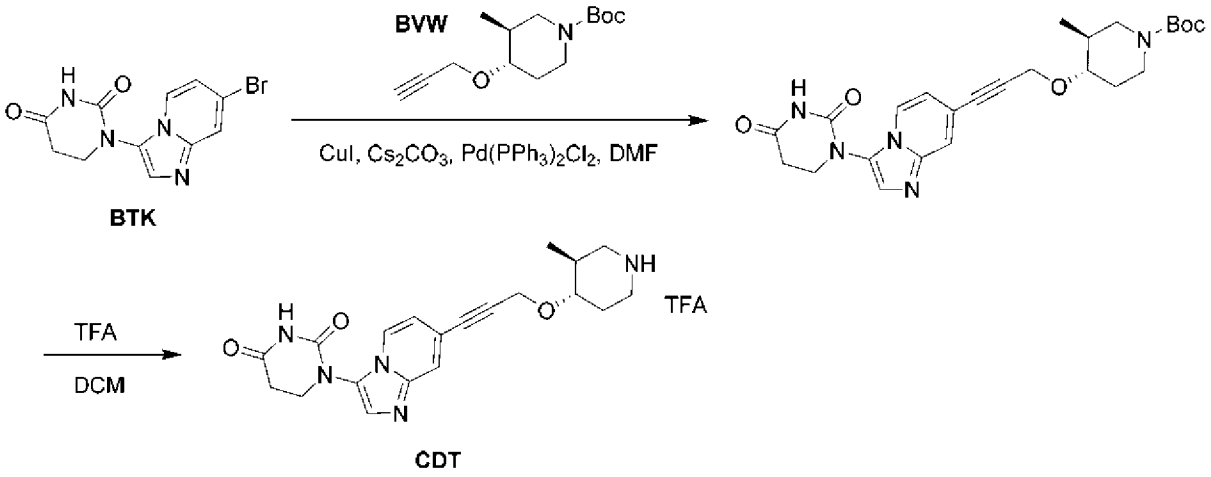
【0811】 步驟2 - 1-(8-甲氧基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[8-甲氧基-3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(200 mg，354 μmol)於TFA (3 mL)中之溶液中添加TfOH (1.02 g，6.80 mmol)。隨後在70℃攪拌反應混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(160 mg，98%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 345.2 (M+H)$^+$。

【0812】 步驟3 - 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。向1-(8-甲氧基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(160 mg，349 μmol，TFA)於ACN (4 mL)中之溶液中添加TEA (176 mg，1.75 mmol，242 μL)直至pH=8至9為止。隨後在0℃添加$(Boc)_2O$ (114 mg，523 μmol，120 μL)，接著在25℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋，接著用DCM (2×15 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(2×15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(150 mg，96%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 445.2 (M+H)$^+$。

【0813】 步驟4 - 1-(8-甲氧基-7-哌啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]哌啉-1-甲酸三級丁酯(75.0 mg，168 μmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液中添加TFA (1.54 g，13.5 mmol，1 mL)，且在25℃攪拌反應混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(77 mg，99%產率，TFA鹽)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 345.2

$(M+H)^+$。

【0814】 1-[7-[3-[[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDT)

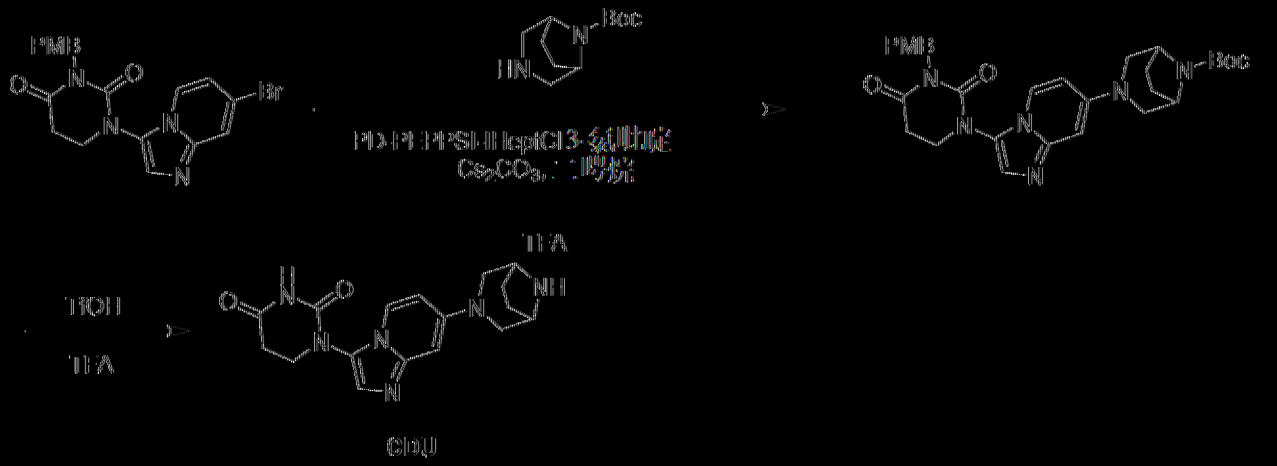


【0815】 步驟1 - (3S,4S)-4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸三級丁酯。使(3S,4S)-3-甲基-4-丙-2-炔氧基-哌啶-1-甲酸三級丁酯(98.3 mg，388 μmol，中間物BVW)、1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(100 mg，323 μmol，中間物BTK)、Cs_2CO_3 (210 mg，647 μmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (22.7 mg，32.3 μmol)及CuI (6.16 mg，32.3 μmol)於DMF (3 mL)中之混合物脫氣，且用N_2吹掃三次。隨後在N_2氛圍下，於80℃攪拌混合物2小時。完成後，過濾反應混合物且減壓濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 150*25mm*10μm；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%: 17%-47%，10min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(130 mg，83%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 482.2 $(M+H)^+$。

【0816】 步驟2 - 1-[7-[3-[[(3S,4S)-3-甲基-4-哌啶基]氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向(3S,4S)-4-[3-[3-(2,4-

二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]內-2-炔氧基]-3-甲基-哌啶-1-甲酸[級丁]酯(100 mg，207 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (770 mg，6.75 mmol)。隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，減壓濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(70.0 mg，68%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 382.2 (M+H)+。

[0817] 1-[7-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDU)

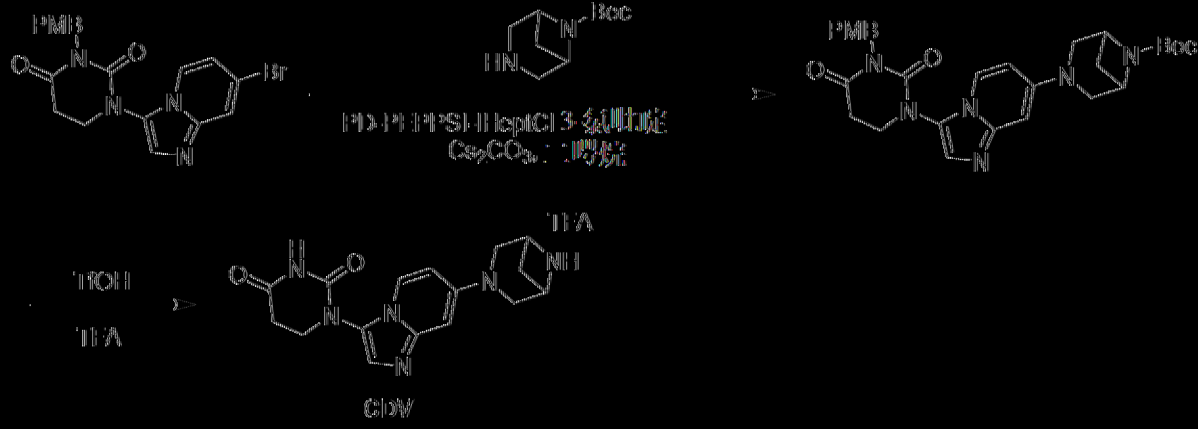


[0818] 步驟1：(1S,5R)-3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸[級丁]酯。在N_2下，於25℃向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(1 g，2.33mmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)及(1S,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸[級丁]酯(593 mg，2.80 mmol，CAS# 149771-44-8)於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (1.52 g，4.66 mmol)及PD-PEPPSI-IHeptCl 3-氯吡啶(150 mg，232 μmol)。隨後在80℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應混合物倒入50 mL水中且用EA (100 mL×2)萃取。將合併之有機層用飽和鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物。藉由逆相

(0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(0.9 g，68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 5H), 3.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0819] 步驟2 – 1-[7-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。將(1S,5R)-3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(0.2 g，356 μmol)於TFA (10 mL)及TfOH (0.5 mL)中之溶液在70℃攪拌1.5小時。完成後，真空濃縮混合物，得到粗產物，隨後在0℃用TEA將粗產物調整至pH 7至8。真空濃縮混合物，得到粗產物。使粗產物懸浮於EA (3 mL)中且攪拌0.5小時。過濾懸浮液且乾燥濾餅，得到呈黃色固體之標題化合物(0.11 g，90%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 340.9 $(M+H)^+$。

[0820] 1-[7-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDV)

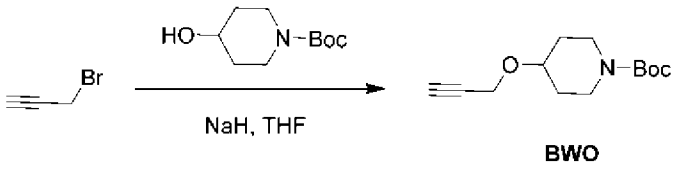


[0821] 步驟1 – 3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫

嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯。將1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(346 mg，1.75 mmol，CAS# 869494-16-6)、Cs_2CO_3 (759 mg，2.33 mmol)、PD-PEPPSI-IHeptCl$_3$-氯吡啶(113 mg，116 μmol)及4Å分子篩(20 mg)於二噁烷(8 mL)中之混合物在100℃攪拌12小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈棕色固體之標題化合物(950 mg，75%產率)。LC-MS (ESI^+) m/z 547.6$(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。

【0822】 步驟2 - 1-[7-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(200 mg，365 μmol)於TFA (2 mL)中之溶液中添加TfOH (4.53 mmol，400.00 μL)，隨後在60℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(160 mg，99%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) m/z 327.5$(M+H)^+$。

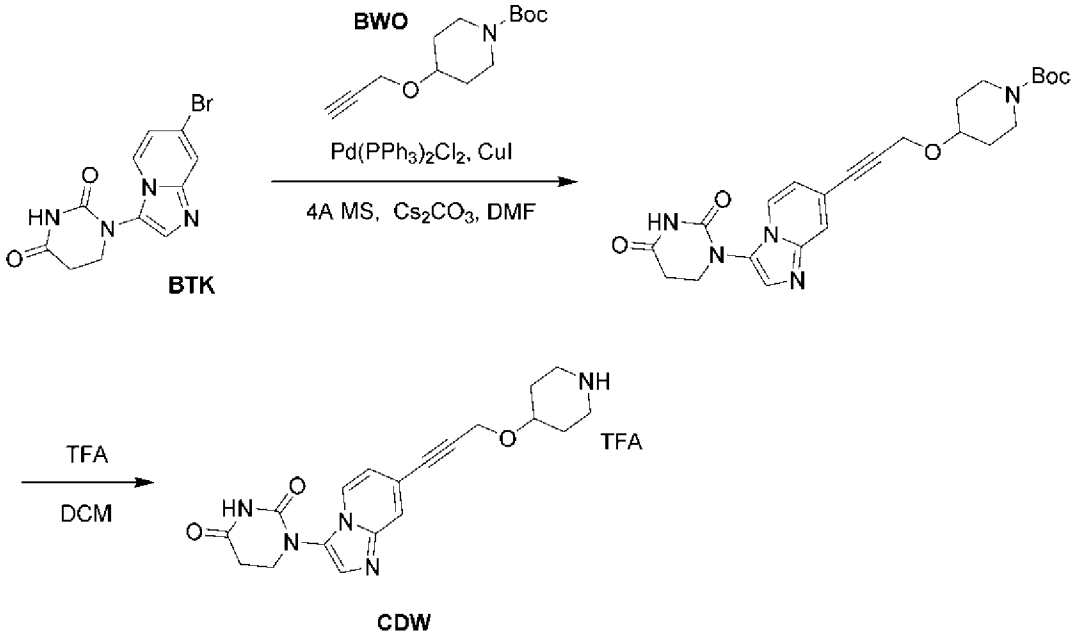
【0823】 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物BWO)



BWO

【0824】 在0℃向4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(3.38 g，16.8 mmol，CAS# 106-96-7)於THF (5 mL)中之溶液中添加NaH (1.34 g，33.6 mmol，60%於礦物油中之分散液)。在0℃攪拌反應混合物0.5小時。隨後向以上混合物中添加3-溴丙-1-炔(2.00 g，16.8 mmol，CAS# 109384-19-2)。隨後在25℃攪拌所得反應混合物3小時。完成後，將反應溶液用水(100 mL)稀釋，且隨後用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱純化混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(4.00 g，93%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.17 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 - 1.35 (m, 2H)。

【0825】 1-[7-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDW)



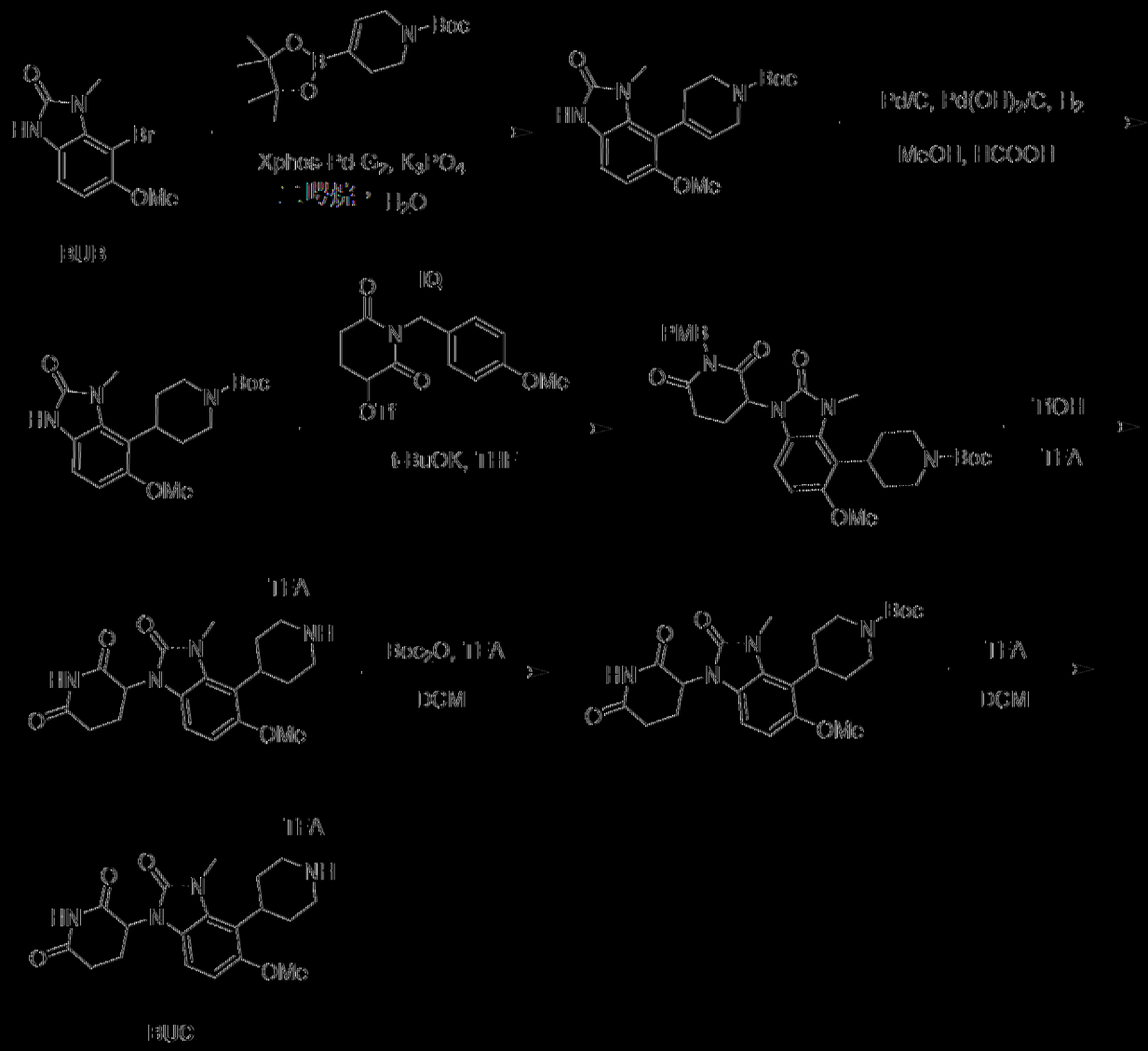
CDW

【0826】 步驟1 - 4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(250 mg，808 μmol，中間物BTK)及4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(290 mg，1.21 mmol，中間物BWO)於DMF (7.5 mL)中之溶液中添加CuI (15.4 mg，80.8 μmol)、Cs_2CO_3 (790 mg，2.43 mmol)、4Å分子篩(250 mg)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56.7 mg，80.8 μmol)。隨後在N_2氛圍下在80℃攪拌混合物2小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。將殘餘物用水(30 mL)稀釋且用EA (3×100 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(100 mg，26%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.7 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.06 (t, J = 9.60, 2H), 2.82 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 12H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 468.2 $(M+H)^+$。

【0827】 步驟2 - 1-[7-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(40 mg，85.5 μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (308 mg，2.70 mmol)。隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(40 mg，97%產率，TFA)； LC-MS (ESI$^+$) m/z 368.1 $(M+H)^+$。

【0828】 3-[5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-4-(4-哌啶基)苯并咪唑-1-基]

哌啶-2,6-二酮(中間物BUC)



[0829] 步驟1：4-(5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-1H-苯并咪唑-4-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下，將4-溴-5-甲氧基-3-甲基-1H-苯并咪唑-2-酮(2.00 g，7.78 mmol，中間物BUB)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(3.13 g，10.1 mmol，CAS# 286961-14-6)、K_3PO_4 (3.30 g，15.5 mmol)及XPHOS-PD-G_2 (306 mg，388 μmol)於二噁烷(50 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液在80℃攪拌16小時。完成後，過濾反應物且真空濃縮濾液。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯 3/1至1/1)純化殘餘物，得到呈灰色固體之標題

化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.06 (s, 2H)。

【0830】 步驟2 - 4-(5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-1H-苯并咪唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2氛圍下向4-(5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-1H-苯并咪唑-4-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(600 mg，1.67 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加HCOOH (80.2 mg，1.67 mmol)、Pd/C (600 mg，563 μmol，10 wt%)及$Pd(OH)_2$/C (600 mg，427 μmol，10 wt%)。使懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃若干次。在H_2 (50 Psi)下在60℃攪拌混合物48小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮濾液，得到呈黑色固體之標題化合物(570 mg，87%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 1.53 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 - 1.36 (m, 1H)。

【0831】 步驟3 - 4-[5-甲氧基-1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。在0℃向4-(5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-1H-苯并咪唑-4-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.49 g，4.12 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加t-BuOK (693 mg，6.18 mmol)且攪拌反應物0.5小時。隨後，向混合物中緩慢逐滴添加[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]三氟甲烷磺酸酯(2.36 g，6.18 mmol，中間物IQ)於THF (20 mL)溶液中之溶液。在0℃攪拌反應

物1.5小時。完成後，用NH_4Cl溶液(10 mL)淬滅反應物。將混合物用水(150 mL)稀釋且用EA (200 mL)萃取。將合併之層用水(150 mL×2)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。真空濃縮濾液。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)及管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=2/1至1/2)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.53 g，62%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 3.66 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

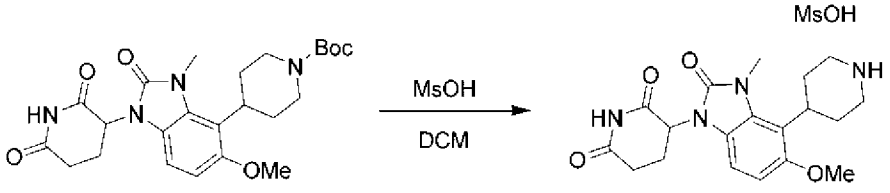
【0832】 步驟4 - 3-[5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-4-(4-哌啶基)苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。向4-[5-甲氧基-1-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,6-二側氧基-3-哌啶基]-3 甲基-2-側氧基-苯并咪唑并1-4-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.53 g，2.58 mmol)於TFA (8 mL)中之溶液中添加TfOH (3.40 g，22.6 mmol)。在70℃攪拌反應物4小時。完成後，真空濃縮反應物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(1.26 g，100%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 373.3 $(M+H)^+$。

【0833】 步驟5 - 4-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。在0℃向3-[5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-4-(4-哌啶基)苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(1.26 g，2.59 mmol)及TEA (2.62 g，25.9 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加Boc_2O (847 mg，3.89 mmol)。隨後在25℃攪拌反應物1小時。完成後，用DCM (30 mL)稀釋反應物。將有機層用水(20 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過

濾。真空濃縮濾液。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(0.9 g，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.59 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0834】 步驟6 - 3-[5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-4-(4-哌啶基)苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮。向4-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑-4-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.06 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (1.5 mL)。在25℃攪拌反應物1小時。完成後，真空濃縮反應物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(390 mg，75%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 373.2 (M+H)$^+$。

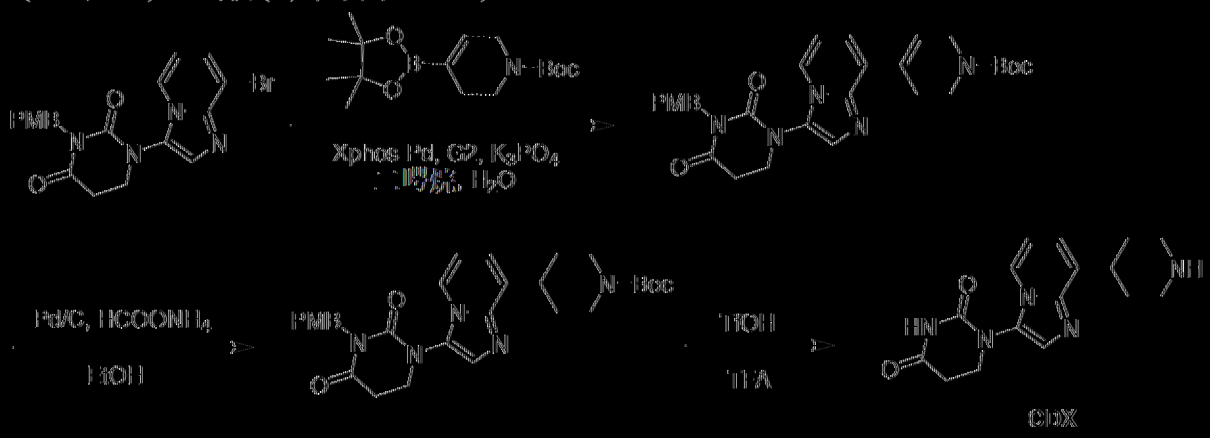
【0835】 3-[5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-4-(4-哌啶基)苯并咪唑并1-1-基]哌啶-2,6-二酮(中間物BVA)



BVA

【0836】 向4-[1-(2,6-二側氧基-3-哌啶基)-5-甲氧基-3-甲基-2-側氧基-苯并咪唑并1-4-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(80.0 mg，169 μmol，經由中間物BUC之步驟1至5合成)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加MsOH (48.8 mg，507 μmol)。在25℃攪拌反應混合物30 min。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈灰色固體之標題化合物(60.0 mg，757%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 373.3 (M+H)$^+$。

[0837] 1-(8-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-氮雜環丁烷-2,4(1H,3H)-二酮(中間物CDX)



CDX

[0838] 步驟1：4-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯。將1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3-氮雜環丁烷-2,4(1H,3H)-二酮(200 mg，465 μmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(144 mg，465 μmol，CAS# 286961-14-6)、Xphos Pd G_2 (73.3 mg，93.1 μmol)及K_3PO_4 (197 mg，931 μmol)於二噁烷(3.0 mL)及H_2O (0.3 mL)中之溶液在80℃攪拌5小時。完成後，將反應混合物用30 mL水淬滅，用EtOAc (3×30 mL)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(191 mg，77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 5H), 3.71 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.51 (s, 9H)。LC-MS (ESI+) *m/z* 532.2 $(M+H)^+$。

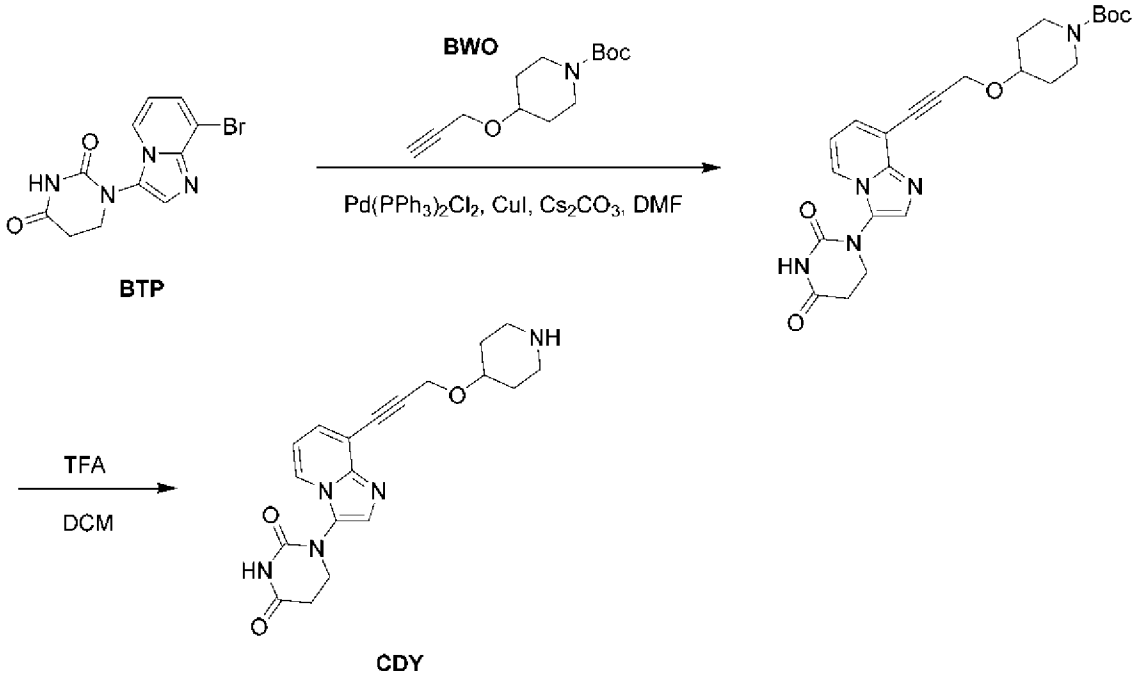
[0839] 步驟2：4-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-

1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下向4-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(180 mg，338 μmol)、$HCOONH_4$ (213 mg，3.39 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (50 mg，10 wt%)。在20℃攪拌混合物0.5小時。完成後，混合物經由矽藻土過濾，用THF (40 mL)洗滌，隨後真空濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18，150 mm*25 mm*10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-MeCN]；MeCN%: 20% - 50%，10 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(80.0 mg，43%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.12 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 2H), 1.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 534.1 $(M+H)^+$。

【0840】 步驟3 - 1-(8-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。將4-(3-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(80.0 mg，149 μmol)於TFA (5 mL)及TfOH (0.2 mL)中之溶液在70℃攪拌0.5小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相急驟(C18，0%至5% MeCN/H_2O，含有0.1% FA/H_2O)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(40.0 mg，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.44 - 8.30 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (s,

1H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.10 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 3H), 3.10 - 3.07(m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 314.1 (M+H)$^+$。

【0841】 1-(8-(3-(哌啶-4-基氧基)丙-1-n-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物CDY)

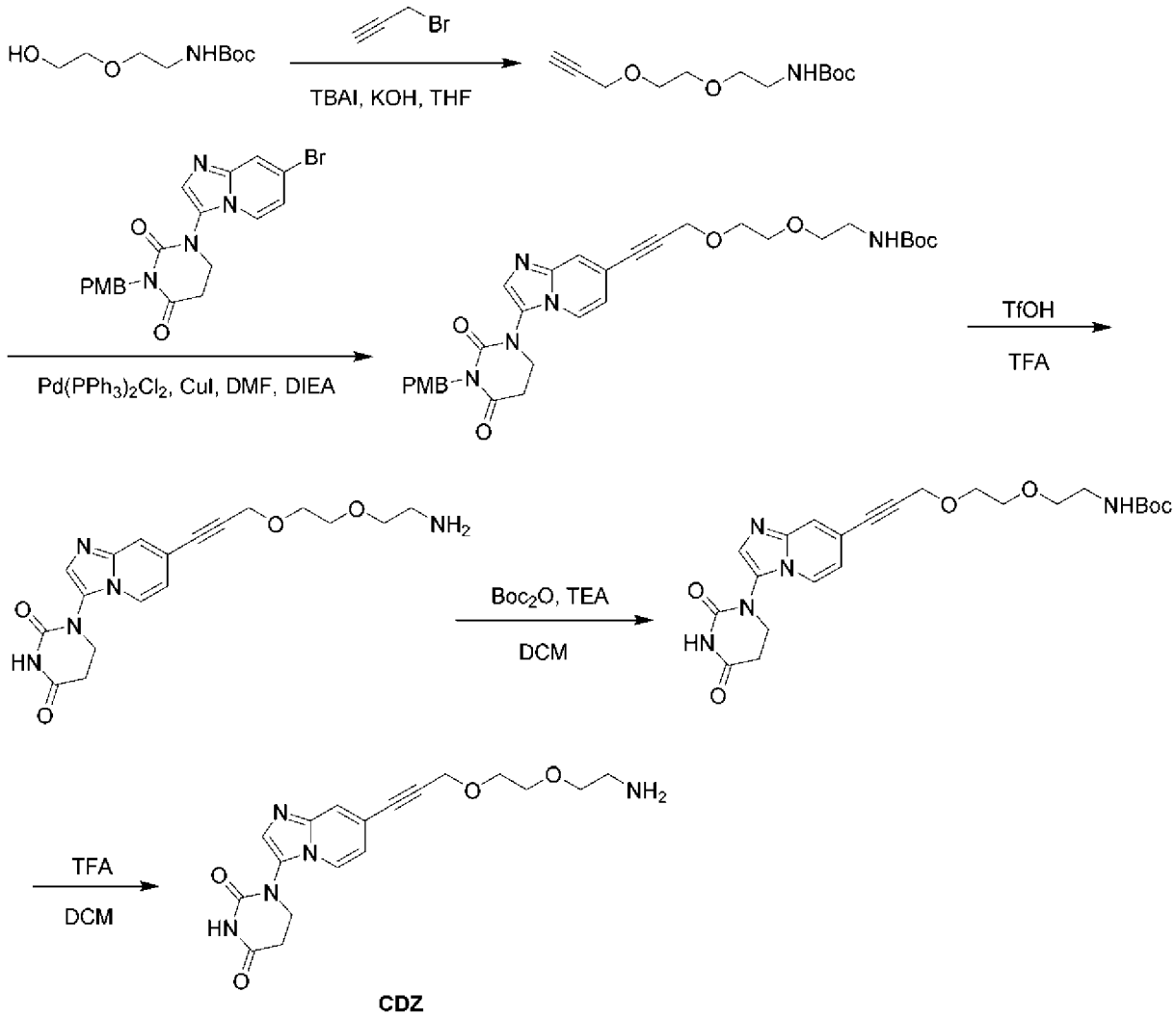


【0842】 步驟1 - 4-((3-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下將1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(317 mg，1.03 mmol，中間物BTP)、4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(245.4 mg，1.03 mmol，中間物BWO)、CuI (19.5 mg，102 μmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (72.0 mg，102 μmol)及Cs_2CO_3 (1.00 g，3.08 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液在80℃攪拌2小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由逆相

急驟(C18，10%至37% MeCN/H_2O，含有0.1% FA/H_2O)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(77.0 mg，16%產率)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 468.4 $(M+H)^+$。

【0843】 步驟2 - 1-(8-(3-(哌啶-4-基氧基)丙-1-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二氫嘧啶。在25℃將4-((3-(3-(2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙-2-炔-1-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(77.0 mg，164 μmol)及TFA (154 mg，1.35 mmol，0.1 mL)於DCM (1 mL)中之溶液攪拌0.5小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由製備型HPLC (Phenomenex luna C18，150mm*25mm*10μm；[水(0.1%TFA)-MeCN]；B%: 0%-15%，11 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(45.0 mg，75%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 368.1 $(M+H)^+$。

【0844】 1-[7-[3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CDZ)



【0845】 步驟1 - N-[2-(2-丙-2-炔氧基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯。向N-[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(1.00 g，4.87 mmol，CAS# 139115-91-6)、KOH (410 mg，7.31 mmol)及TBAI (359 mg，974 μmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加3-溴丙-1-炔(869 mg，7.31 mmol)。在25℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用水(30 mL)稀釋且用EA (2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=15/1至5/1，石油醚/乙酸乙酯=3/1，Rf=0.5)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(806 mg，68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (t, *J* =

5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.44 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0846】 步驟2 - N-[2-[2-[3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯。在N_2氛圍下向1-(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(300 mg，698 μmol，經由中間物BTK之步驟1至2合成)、N-[2-(2-丙-2-炔氧基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(255 mg，1.05 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49.1 mg，69.8 μmol)及CuI (26.6 mg，139 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加DIEA (451mg、3.49 mmol)。隨後在80℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(352 mg，78%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 3H), 4.98 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 3H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); LC-MS (ESI^+) *m/z* 592.2 $(M+H)^+$。

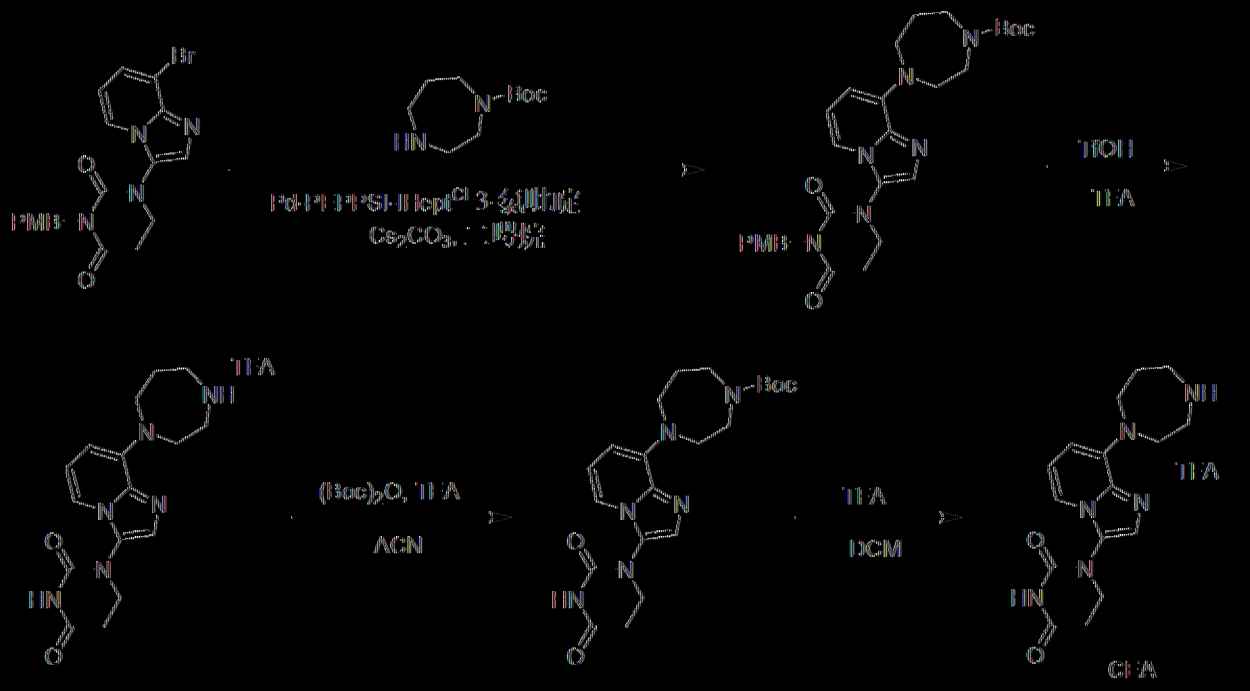
【0847】 步驟3 - 1-[7-[3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[2-[2-[3-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(300 mg，507 μmol)於TFA (770 mg，6.75 mmol)中之溶液中添加TfOH (170 mg，1.13 mmol)。在70℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈紅色固體之標題化合物(180 g，95%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 372.0 $(M+H)^+$。

【0848】 步驟4 - N-[2-[2-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑

并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯。在0℃向1-[7-[3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(180 mg，484 μmol，TFA)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (49.0 mg，484 μmol)及$(Boc)_2O$ (158 mg，727 μmol)。在25℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用水(10 mL)稀釋且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(48.0 mg，19%產率，FA)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 2.8, 6.4 Hz, 2H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.08 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 472.1 $(M+H)^+$。

【0849】 步驟5 - 1-[7-[3-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]丙-1-炔基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[2-[2-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]丙-2-炔氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(48.0 mg，92.7 μmol，FA)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (168 mg，1.48 mmol)。在25℃攪拌反應混合物0.5小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈橙色固體之標題化合物(40.0 mg，88%產率，TFA)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 372.2 $(M+H)^+$。

【0850】 1-[8-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CEA)



[0851] 步驟1：4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。使1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-二氮嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg，1.16 mmol，經由中間物BTP之步驟1至2合成)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(279 mg，1.40 mmol，CAS# 112275-50-0)、Pd-PEPPSI-IIcptCl 3-氯吡啶(113 mg，116 μmol)及Cs_2CO_3 (1.14 g，3.49 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣，且用N_2吹掃三次。在N_2氛圍下在80℃攪拌混合物16小時。完成後，過濾反應混合物，得到濾液。藉由逆相(0.1% FA條件)純化濾液，得到呈黃色固體之標題化合物(190 mg，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 7.6, 12.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.15 (s, 5H); LC-MS (ESI+) m/z 549.5$(M+H)^+$。

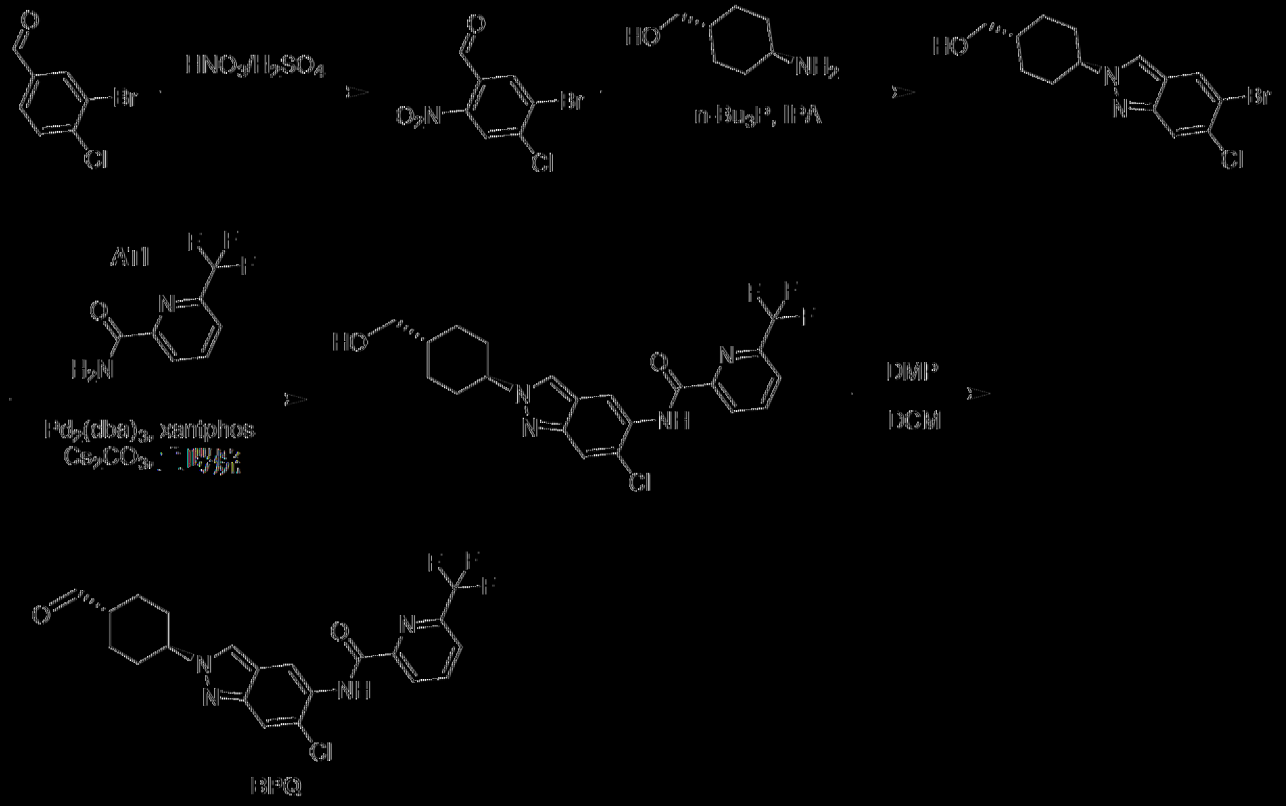
【0852】 步驟2 - 1-[8-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。將4-[3-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(156 mg，284 μmol)、TfOH (530 mg，3.53 mmol)及TFA (4.32 g，37.9 mmol)之混合物在70℃攪拌2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈黑棕色液體之標題化合物(124 mg，98%產率，TFA)。

【0853】 步驟3 - 4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。向1-[8-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(123 mg，278 μmol，TFA)於ACN (4 mL)中之溶液中添加TEA (168 mg，1.67 mmol)以調節pH=8，隨後添加$(Boc)_2O$ (303 mg，1.39 mmol)。隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物用水(15 ml)稀釋且用DCM (15 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化粗物質，得到呈白色固體之標題化合物(35 mg，29%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.31 (m, 1H), 4.27 - 4.00 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 5H)。LC-MS (ESI^+) m/z 429.2$(M+H)^+$。

【0854】 步驟4 - 1-[8-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(35.0 mg，81.6

μmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (61.6 mg，540 μmol)。隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(36.0 mg，95%產率，TFA)。LC-MS (ESI) *m/z* 329.1 $(M+H)^+$。

[0855] N-(6-氯-2-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺(中間物BPQ)



[0856] 步驟1：5-溴-4-氯-2-硝基苯甲醛。在0℃向$NaNO_3$ (426 mg，5.01 mmol)於H_2SO_4 (15 mL，98%溶液)中之溶液中添加3-溴-4-氯苯甲醛(1.00 g，4.56 mmol，CAS# 86265-88-5)。在20℃攪拌混合物12小時。完成後，在0℃將反應混合物倒入冰水(100 mL)中，且隨後用H_2O (50 mL)稀釋，並用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=0/1至50/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題

化合物(650 mg，50%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H); LC-MS (ESI^+) m/z 263.9 $(M+H)^+$。

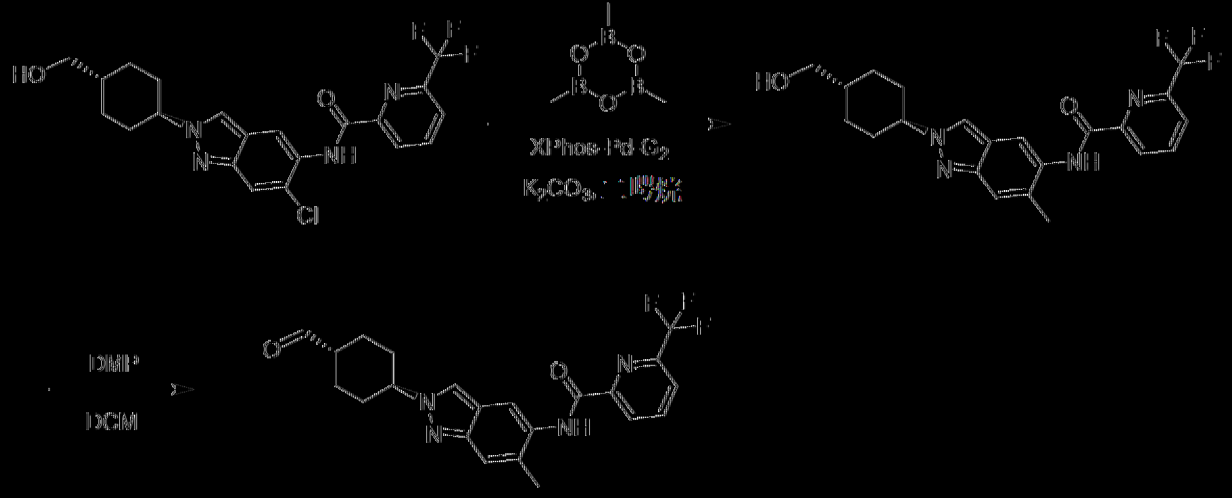
【0857】 步驟2 - ((1R,4r)-4-(5-溴-6-氯-2H-吲唑-2-基)環己基)甲醇。將5-溴-4-氯-2-硝基-苯甲醛(650 mg，2.46 mmol)及(4-胺基環己基)甲醇(317 mg，2.46 mmol，CAS#1467-84-1)於IPA (7 mL)中之溶液在80℃攪拌3小時。隨後添加三丁基膦烷(1.49 g，7.37 mmol)，且在80℃攪拌混合物9小時。完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(600 mg，70%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.26 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) m/z 343.9 $(M+H)^+$。

【0858】 步驟3 - N-(6-氯-2-((1r,4r)-4-(羥基甲基)環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶甲醯胺。向[4-(5-溴-6-氯-吲唑-2-基)環己基]甲醇(200 mg，581 μmol)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(110 mg，581 μmol，中間物ATI)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (53.2 mg，58.20 μmol)、Cs_2CO_3 (379 mg，1.16 mmol)及Xantphos (67.3 mg，116 μmol)。在80℃攪拌混合物12小時。完成後，過濾反應混合物且減壓濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(240 mg，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.40 (tt, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.31

(m, 2H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.33 – 1.21 (m, 2H); LC-MS (ESI+) m/z 453.3 (M+H)+。

[0859] 步驟4 – N-(6-氯-2-((1r,4r)-4-甲醯基環己基)-2H-吲唑-5-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺。向N-[6-氯-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(220 mg，485 μmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加DMP (309 mg，728 μmol)。在20℃攪拌混合物0.5小時。完成後，在0℃將反應混合物用飽和$NaHCO_3$ (20 mL)及飽和Na_2SO_3 (20 mL)淬滅，且隨後用H_2O (10 mL)稀釋，並用EA (3×50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(200 mg，89%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.72 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.40 (tt, *J* = 4.0, 11.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 3H), 2.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H)。

[0860] N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BSC)

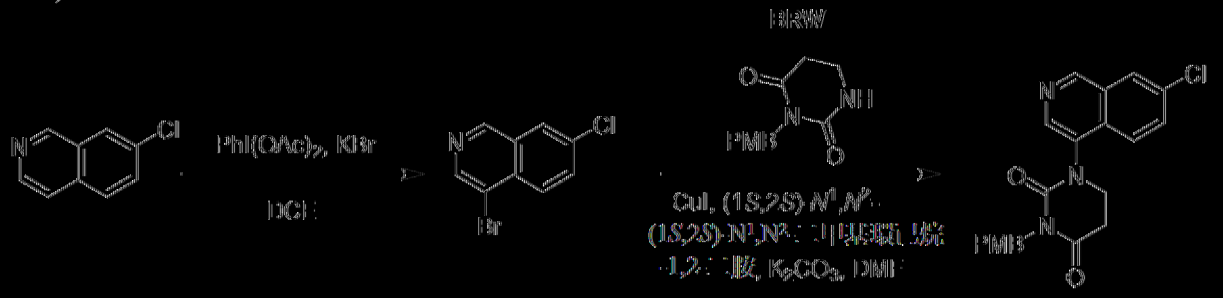


【0861】 步驟1 - N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[6-氯-2-[4-(羥基甲基)環己基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(50.0 mg，110 μmol，經由中間物BPQ之步驟1至3)於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼雜環己烷(27.7 mg，220 μmol，CAS# 823-96-1)、K_2CO_3 (45.7 mg，331 μmol)及XPHOS-PD-G_2 (8.69 mg，11.0 μmol)。在N_2氛圍下在90℃攪拌反應混合物16小時。完成後，將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM (2×10 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(38.0 mg，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 3H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 4H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 433.3 $(M+H)^+$。

【0862】 步驟2 - N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[2-[4-(羥基甲基)環己基]-6-甲基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基) 吡啶-2-甲醯胺(38.0 mg，87.8 μmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加DMP (48.4 mg，114 μmol)，且在25℃攪拌混合物2小時。完成後，在25℃用飽和$Na_2S_2O_3$ (2 mL)及飽和$NaHCO_3$ (2 mL)淬滅反應混合物，且隨後攪拌15分鐘。用DCM (2×5 mL)萃取混合物，隨後用飽和NaCl (2×10 mL)洗滌合併之有機層。隨後，合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(30.0 mg，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.49 - 8.32 (m, 3H), 8.27 - 8.14 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 1H), 2.40

(s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 1.98 (dd, *J* = 3.2, 12.4 Hz, 2H), 1.45 (dd, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H); LC-MS (ESI+) *m/z* 431.2 $(M+H)^+$。

[0863] 1-(7-氯異喹啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(中間物BRX)



[0864] 步驟1 – 4-溴-7-氯異喹啉

[0865] 向7-氯異喹啉(5.00 g，30.5 mmol，CAS# 34784-06-0)於DCE (50 mL)中之溶液中添加$PhI(OAc)_2$ (14.7 g，45.8 mmol)及KBr (18.1 g，152 mmol)，且在50℃攪拌混合物16小時。完成後，將混合物倒入水(100 mL)中，且用EA (300 mL)萃取。將有機相用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱純化混合物，得到呈白色固體之標題化合物(5.50 g，65%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H)。

[0866] 步驟2 – 1-(7-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮

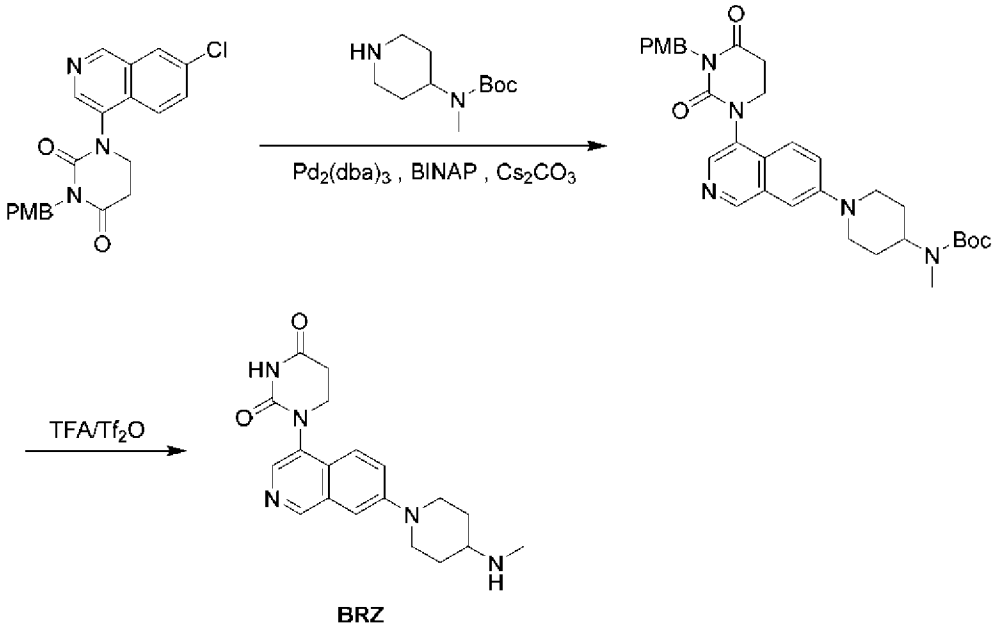
【0867】 向4-溴-7-氯異喹啉(2.00 g，8.25 mmol)及3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.93 g，8.25 mmol，中間物BRW)於DMF (20 mL)中之溶液中添加(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(234 mg，1.65 mmol)、CuI (314 mg，1.65 mmol)及K_2CO_3 (3.42 g，24.7 mmol)。隨後在N_2下在100℃攪拌混合物16小時。完成後，將反應溶液用水(100 mL)稀釋，且隨後用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由逆相急驟(C18，10%至40% MeCN/H_2O，含有0.1% FA/H_2O)純化混合物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(200 mg，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H)。

【0868】 步驟3 - 1-(7-氯異喹啉-4-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

【0869】 將1-(7-氯異喹啉-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50.0 mg，126 μmol)添加至TFA (0.5 mL)及TfOH (0.01 mL)中，且在60℃攪拌混合物2小時。完成後，將反應溶液用水(5 mL)稀釋，且隨後用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×5 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：[Phenomenex luna C18，150 mm*25 mm*10 μm]；移動相：(水(0.225% FA)-MeCN，MeCN%：8%-38%)；11 min)進一步純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(5.18 mg，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),

8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 275.9 (M+H)$^+$。

【0870】 1-(7-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)異喹啉-4-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間物BRZ)



BRZ

【0871】 步驟1 - (1-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)異喹啉-7-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯

【0872】 向1-(7-氯異喹啉-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200 mg，505 μmol，經由中間物BRX之步驟1至2合成)及甲基(哌啶-4-基)胺基甲酸三級丁酯(108 mg，505 μmol，CAS# 108612-54-0)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (92.5 mg，101 μmol)、BINAP (125 mg，202 μmol)及Cs_2CO_3 (329 mg，1.01 mmol)。隨後在N_2下在100℃攪拌混合物12小時。完成後，將混合物倒入水(20 mL)中，隨後用EA (30 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex

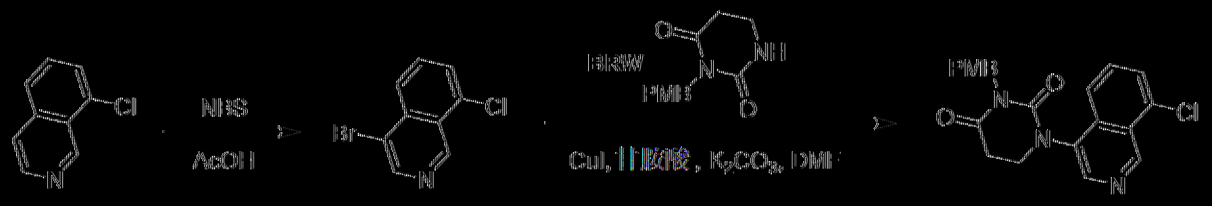
luna C18，150 mm*25 mm*10μm；移動相：[水(0.225%FA)-MeCN]；B%：33%-63%，11.5 min)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(50.0 mg，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

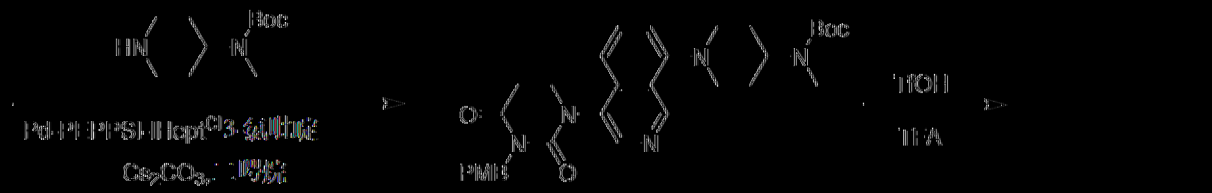
【0873】 步驟2 - 1-(7-(4-(甲基胺基)哌啶-1-基)異喹啉-4-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

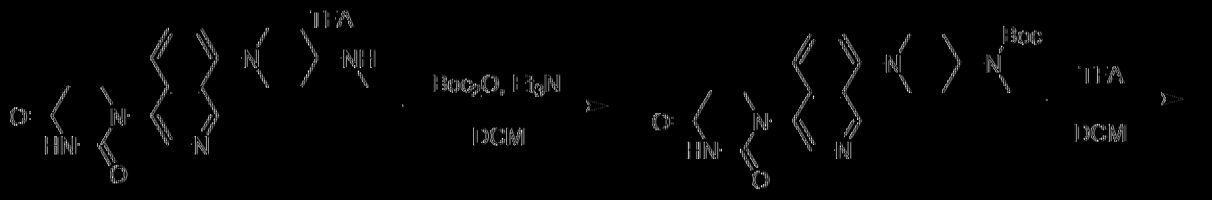
【0874】 向(1-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)異喹啉-7-基)哌啶-4-基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯(20.0 mg，122 μmol)添加至TFA (0.5 mL)及TfOH(0.01 mL)中。在60℃攪拌溶液2小時。完成後，真空濃縮混合物。用三乙胺將殘餘物調節至pH=7。混合物係藉由逆相急驟(管柱：Phenomenex luna C18，150mm*25mm*10μm；移動相：[水(0.225%FA)-MeCN]；B%: 1%-20%，11.5 min)純化且藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge，150 mm*25 mm*10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]；B%: 0%-15%，11 min)進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物((1.17 mg，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.49 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 4H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 354.2

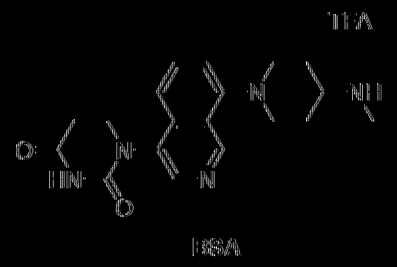
(M+H)⁺。

[0875] 1-[8-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BSA)









[0876] 步驟1 – 4-溴-8-氟-異喹啉。使8-氟異喹啉(5.00 g，30.5 mmol，CAS# 34784-07-1)、NBS (7.07 g，39.7 mmol)於HOAc (50 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃三次，且隨後在N_2氛圍下在50℃攪拌混合物40分鐘。完成後，用15% NaOH (20 mL)中和反應混合物且用EA (3×20 mL)萃取混合物。將合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。隨後藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(400 mg，73.90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 9.58 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m,

2H)。

【0877】 步驟2 - 1-(8-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-溴-8-氯-異喹啉(200 mg，824 μmol)及3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(231 mg，989 μmol，中間物BRW)於DMF (3 mL)中之溶液中添加CuI (47.1 mg，247 μmol)、K_2CO_3 (227 mg，1.65 mmol)及2-胺基乙酸(18.5 mg，247 μmol)。隨後用N_2吹掃混合物三次且在140℃攪拌8小時。完成後，過濾混合物，用水(100 mL)稀釋且用EA (5×80 mL)萃取。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。隨後藉由逆相HPLC (0.1% FA)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(99.2 mg，30.41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.01- 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 396.0 $(M+H)^+$。

【0878】 步驟3 - N-[1-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯。向1-(8-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(200 mg，505 μmol)及N-甲基-N-(4-哌啶基)胺基甲酸三級丁酯(119 mg，555 μmol，CAS# 108612-54-0)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (329 mg，1.01 mmol)及Pd-PEPPSI-IHept^{Cl}3-氯吡啶(49.1 mg，50.5 μmol)，隨後在80℃攪拌混合物8小時。完成後，過濾混合物，用水(20 mL)稀釋且用EA (4×10 mL)萃取。萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(216 mg，74.52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.88 - 0.70 (m, 3H); LC-MS (ESI^+) m/z 574.3 $(M+H)^+$。

【0879】 步驟4 - 1-[8-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。將N-[1-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(206 mg，359 μmol)於TFA (0.5 mL)及TfOH (0.05 mL)中之溶液在70℃攪拌1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(100 mg，78.80%產率，TFA)。LC-MS (ESI^+) m/z 354.0 $(M+H)^+$。

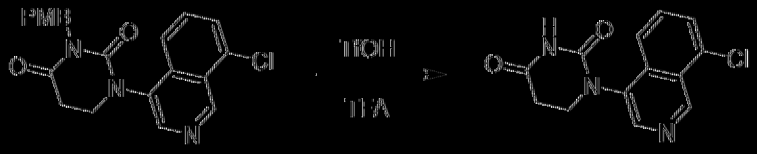
【0880】 步驟5 - N-[1-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-異喹啉基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯。在0℃向1-[8-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(100 mg，282 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加Et_3N (787 μL、5.66 mmol)及Boc_2O (92.6 mg，424 μmol)，隨後在25℃攪拌混合物13小時。完成後，真空濃縮混合物，得到殘餘物，隨後藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(70.0 mg，54.55%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 2H), 1.43

(s, 9H)。LC-MS (ESI+) m/z 454.1 (M+H)+。

[0881] 步驟6 - 1-[8-[4-(甲基胺基)-1-哌啶基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向N-[1-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-異喹啉基]-4-哌啶基]-N-甲基-胺基甲酸三級丁酯(60 mg，132 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.75 mmol)，隨後在25℃攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色固體之標題化合物(58.0 mg，93.79%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) m/z 354.0 (M+H)+。

[0882] 1-(8-氯-4-異喹啉基)六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BSL)





BSL

[0883] 步驟1 - 4-溴-8-氯-異喹啉。向8-氯異喹啉(5.00 g，30.5 mmol，CAS# 34784-07-1)於AcOH (50 mL)中之溶液中添加NBS (7.07 g，39.7 mmol)，隨後在50℃攪拌反應混合物40 min。完成後，將反應混合物用水(100 mL)稀釋，隨後用EA (3×80 mL)萃取。用$NaHCO_3$鹼化合併之有機相，直至pH ~ 6-7為止，隨後用EA (2×60 mL)萃取混合物。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2，PE:EA ~ 100:1至PE:EA ~ 50:1，PE:EA ~ 10:1，P1:R_f ~ 0.74)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.00 g，37%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.73

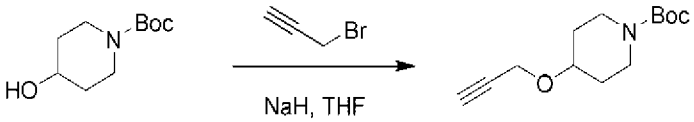
- 7.64 (m, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 241.9 (M+H)$^+$。

【0884】 步驟2 - 1-(8-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-溴-8-氯-異喹啉(100 mg，412 μmol)及3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(96.6 mg，412.37 μmol，中間物BRW)於DMF (1 mL)中之溶液中添加CuI (7.85 mg，41.2 μmol)、(1S,2S)-N_1,N_2-二甲基環己烷-1,2-二胺(5.87 mg，41.2 μmol)及K_3PO_4 (175 mg，824 μmol)，隨後在110℃攪拌混合物8小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮，得到殘餘物。將殘餘物用水(50 mL)稀釋且用EA (5×30 mL)萃取。隨後，合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相(0.1% FA)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(15 mg，3.06產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 - 9.56 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 396.1 (M+H)$^+$。

【0885】 步驟3 - 1-(8-氯-4-異喹啉基)六氫嘧啶-2,4-二酮。將1-(8-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(40.0 mg，101 μmol)加入TFA (0.49 mL)及TfOH (0.01 mL)中，並在60℃下攪拌混合物2小時。完成後，濃縮混合物，得到殘餘物，且藉由製備型HPLC (0.1% FA)純化，得到呈黃色固體之標題化合物(3 mg，10.77%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H)。

LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 276.0 $(M+H)^+$。

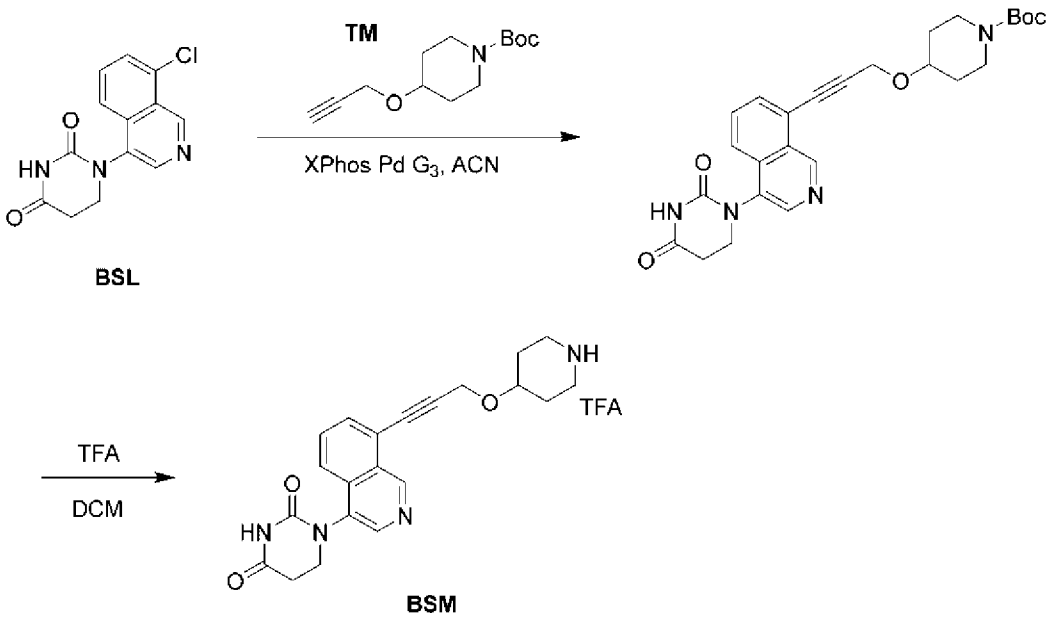
【0886】 4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(中間物TM)



TM

【0887】 將4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，9.94 mmol，CAS#109384-19-2)於無水THF (10 mL)中之溶液冷卻至0℃，且隨後添加NaH (477 mg，11.9 mmol，60%油狀物分散液)。在0℃攪拌反應混合物0.5小時。隨後，添加3-溴丙-1-炔(1.18 g，9.94 mmol，856 μL)。在25℃攪拌所得反應混合物12小時。完成後，將反應混合物用水(1 mL)淬滅，隨後用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾，且在真濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(2.38 g，100%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0888】 1-[8-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BSM)

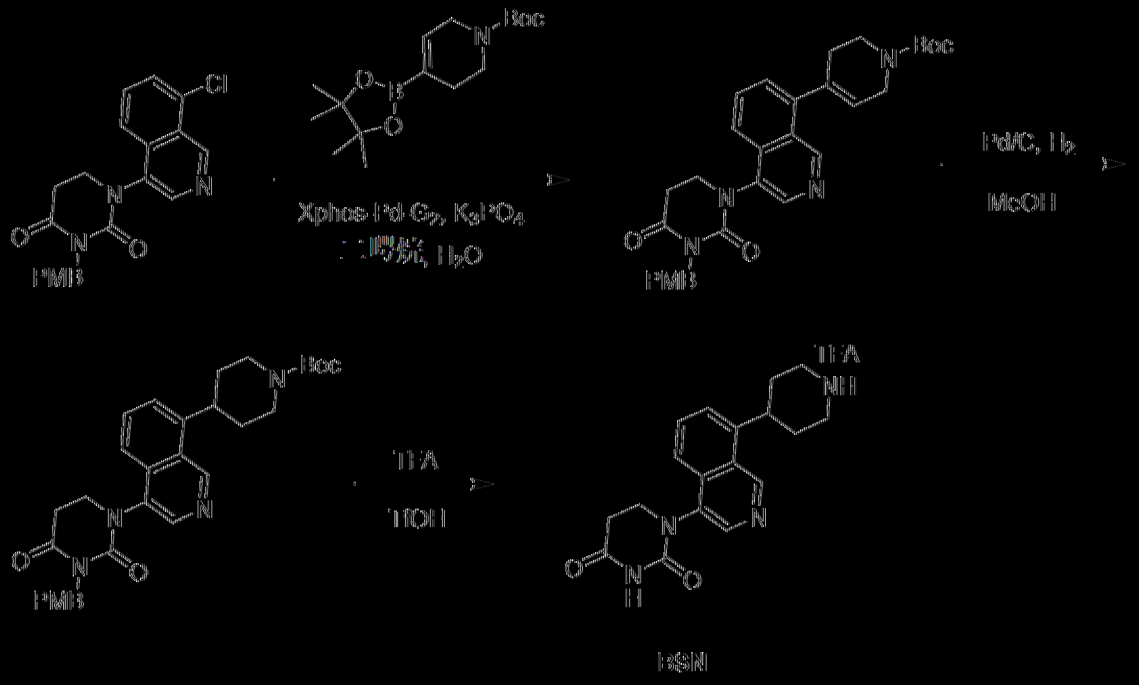


【0889】 步驟1 - 4-[3-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-異喹啉基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向1-(8-氯-4-異喹啉基)六氫嘧啶-2,4-二酮(88.0 mg，319 μmol，中間物BSL)及4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(114 mg，478 μmol，中間物TM)於ACN (1 mL)中之溶液中添加Xphos-Pd-G3 (27.0 mg，31.9 μmol)及Cs_2CO_3 (312 mg，957 μmol)。在N_2氛圍下在80℃攪拌混合物10小時。完成後，將混合物過濾且真空濃縮，得到殘餘物。隨後藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(40.0 mg，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 3H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 479.1 $(M+H)^+$。

【0890】 步驟2 - 1-[8-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-異喹啉基]丙

-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(35.0 mg，73.1 μmol)及DCM (1 mL)之混合物添加TFA (0.5 mL)，隨後在25℃下攪拌混合物1小時。完成後，真空濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(30.0 mg，83.29%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) *m/z* 379.3 $(M+H)^+$。

[0891] 1-[8-(4-哌啶基)-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BSN)



[0892] 步驟1 - 4-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。向1-(8-氯-4-異喹啉基)-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]六氫嘧啶-2,4-二酮(220 mg，555 μmol，經由中間物BSL之步驟1至2合成)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(223 mg，722 μmol，CAS#286961-14-6)及K_3PO_4 (353 mg，1.67 mmol)於二噁烷(1 mL)及H_2O (0.05 mL)中之混合物添加XPHOS-PD-G2 (43.7 mg，55.5 μmol)。在80℃下攪拌反應混合物2.5小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標

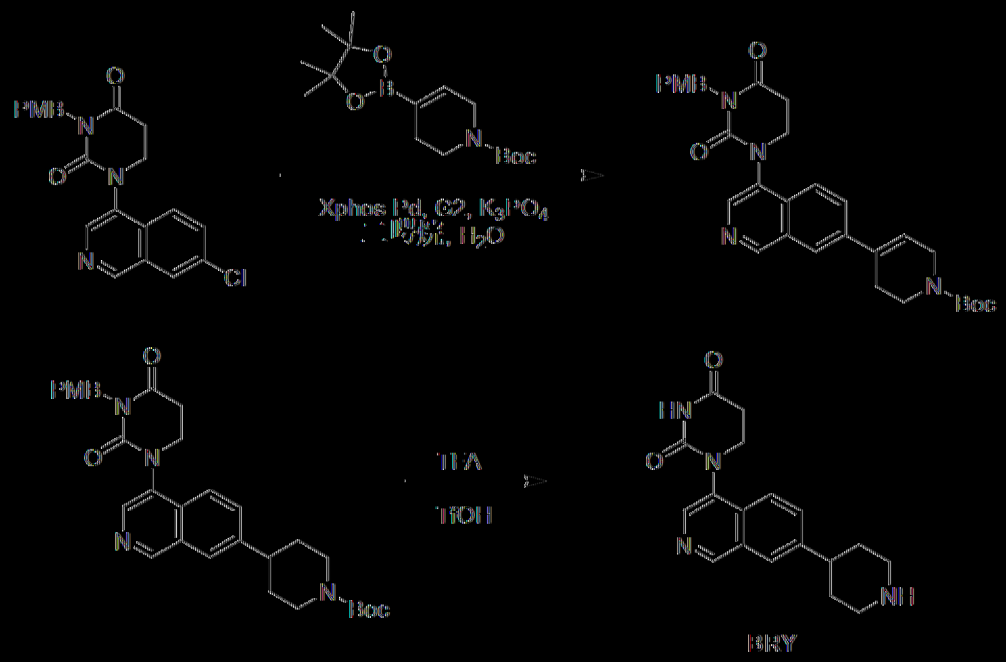
題化合物(240 mg，79%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (ddd, J = 5.2, 9.6, 12.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0893】 步驟2 - 4-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向4-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(230 mg，423 μmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中添加Pd/C (100 mg，10 wt%)。在H_2 (15 psi)氛圍下在40℃攪拌反應混合物3小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮，得到呈白色固體之標題化合物(220 mg，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.14 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.92 (ddd, J = 5.2, 9.6, 12.4 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 - 2.92 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

【0894】 步驟3 - 1-[8-(4-哌啶基)-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[4-[3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2,4-二側氧基-六氫嘧啶-1-基]-8-異喹啉基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(210 mg，385 μmol)於TFA (3 mL)中之混合物中添加TfOH (0.2 mL)。在70℃攪拌反應混合物2小時。完成後，真空濃縮反應混合物。藉由逆相(0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈紅色油狀物之標

題化合物(200 mg，98%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) m/z 325.0 (M+H)+。

[0895] 1-(7-(哌啶-4-基)異喹啉-4-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(中間物BRY)



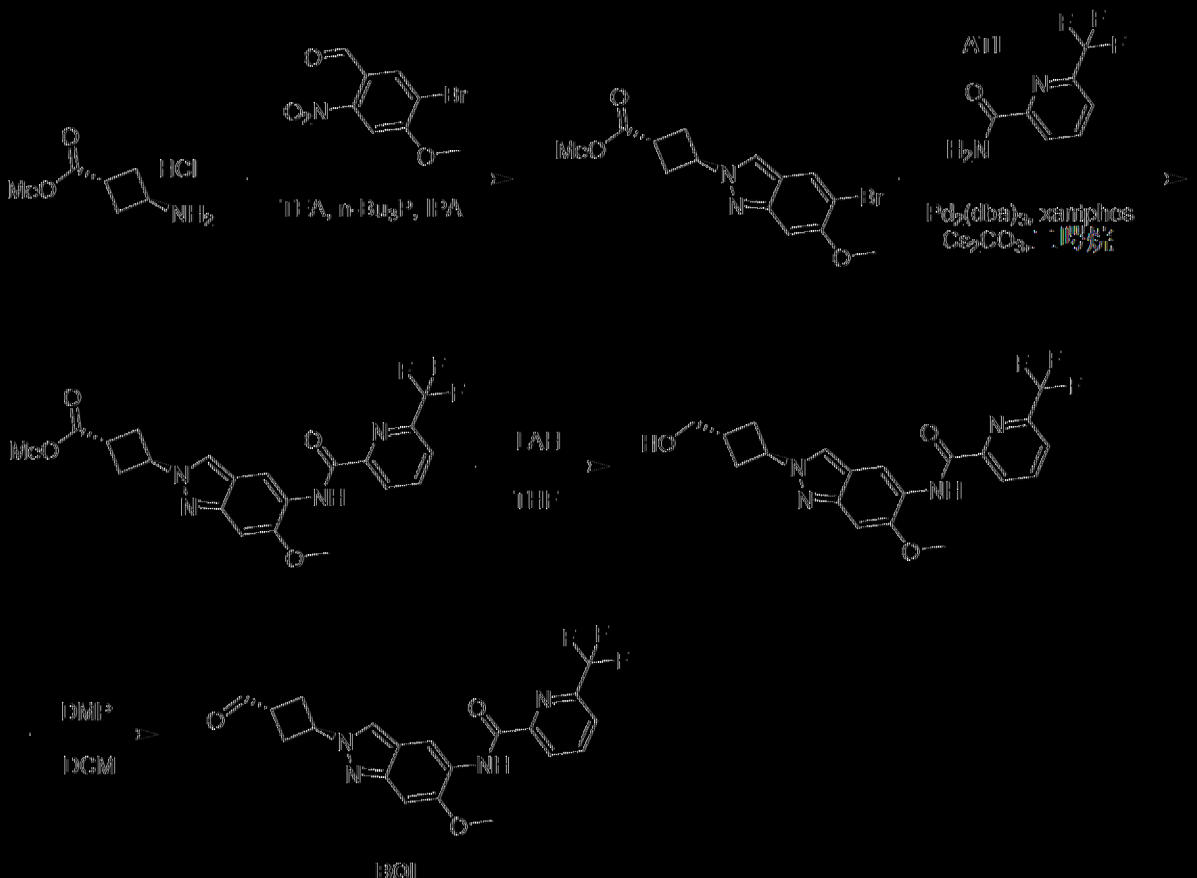
[0896] 步驟1：4-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)異喹啉-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯。向1-(7-氯異喹啉-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(150 mg，378 μmol，經由中間物BRX之步驟1至2合成)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(140 mg，454 μmol，CAS# 286961-14-6)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加Pd G2 (29.8 mg，37.8 μmol)及K_3PO_4 (160 mg，757 μmol)。隨後在80℃攪拌混合物6小時。完成後，將反應溶液用水(20 mL)稀釋，且隨後用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題化合物(170 mg，67%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 543.4 (M+H)+。

【0897】步驟2 - 4-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)異喹啉-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。在N_2下向4-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基)異喹啉-7-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(160 mg，294 μmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg，294 μmol，10 wt%)。在H_2氣球(15 psi)下在20℃攪拌混合物1小時。完成後，經由矽藻土過濾混合物，接著用THF (50 mL)洗滌。真空濃縮濾液，得到呈棕色油狀物之標題化合物(130 mg，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 545.2 $(M+H)^+$。

【0898】步驟3 - 1-(7-(哌啶-4-基)異喹啉-4-基)二氫嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。將4-(4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-2,4-二側氧基四氫嘧啶-1(2H)-基) 異喹啉-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(40.0 mg，73.4 μmol)於TFA (1.0 mL)及TfOH (0.05 mL)中之溶液在70℃攪拌3小時。完成後，真空濃縮殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18，150mm*25mm*10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-MeCN]；B%: 1%-15%，11.5 min)純化，且隨後藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge，150mm*25 mm*10 μm；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-MeCN]；B%: 0%-26%, 11 min)進一步純化，得到呈白色固體之標題化合物(1.03 mg，4%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 Hz) δ 10.53 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.48

(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.0 Hz , 2H), 3.00 – 2.72 (m, 4H), 2.65 – 2.62 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H); LC-MS (ESI+) m/z 325.0 (M+H)+。

[0899] N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BQI)



[0900] 步驟1 – 3-(5-溴-6-甲氧基-吲唑-2-基)環丁烷甲酸甲酯。向3-胺基環丁烷甲酸甲酯(3 g，18.11 mmol，HCl鹽，CAS# 74316-29-3)於IPA (60 mL)中之溶液中添加Et_3N (1.83 g，18.1 mmol，2.52 mL)及5-溴-4-甲氧基-2-硝基-苯甲醛(5.18 g，19.9 mmol，經由中間物ATE之步驟1至2合成)，且在80℃攪拌混合物4小時。在將反應物冷卻至室溫之後，將三丁基膦烷(10.9 g，54.3 mmol，13.41 mL)添加至混合物且在80℃攪拌混

合物4小時。完成後，真空濃縮混合物。藉由管柱層析(SiO_2，PE: EA 5:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(900 mg，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 2H)。

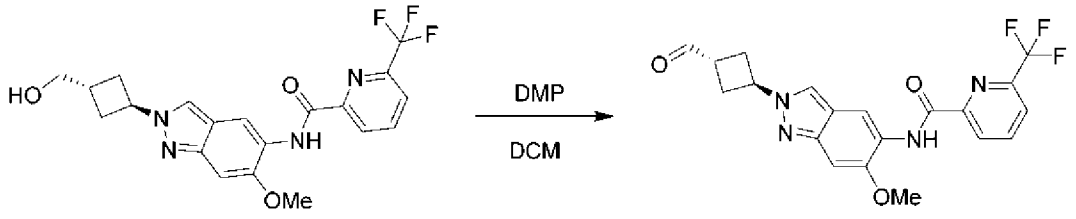
【0901】 步驟2 - 3-[6-甲氧基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁烷甲酸甲酯。向3-(5-溴-6-甲氧基-吲唑-2-基)環丁烷甲酸甲酯(600 mg，1.77 mmol)及6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(403 mg，2.12 mmol，中間物ATI)於DMA (20 mL)中之溶液中添加BrettPhos Pd G_3 (160 mg，176 μmol)、Cs_2CO_3 (1.15 g，3.54 mmol)及4Å分子篩(100 mg)。在90℃攪拌混合物6小時。完成後，用矽藻土過濾混合物。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化粗產物，得到呈黃色固體之標題化合物(500 mg，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 3H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.25 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H); LC-MS (ESI^+) m/z 449.3 $(M+H)^+$。

【0902】 步驟3 - N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向3-[6-甲氧基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁烷甲酸甲酯(150 mg，334 μmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$ (25.4 mg，669 μmol)，且在N_2下在0℃攪拌混合物1小時。完成後，在0℃向混合物中添加水(0.5 mL)，接著添加15% NaOH水溶液(0.5 mL)，且最後添加水(1.5 mL)。混合物經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(130 mg，92%產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 - 8.32 (m, 3H), 8.21 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.13 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.62 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.58 (br s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H); LC-MS (ESI$^+$) m/z 421.2 (M+H)$^+$。

【0903】 步驟4 - N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(65.0 mg，154 μmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DMP (98.3 mg，231 mol)，且在25℃攪拌混合物2小時。完成後，向混合物中添加飽和$NaHCO_3$水溶液(10 ml)及飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(10 ml)，且用150 mL DCM (3×50 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水100 mL洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(64.0 mg，99%產率)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 421.2 (M+H)$^+$。

【0904】 N-[2-(3-甲醯基環丁基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BUY)

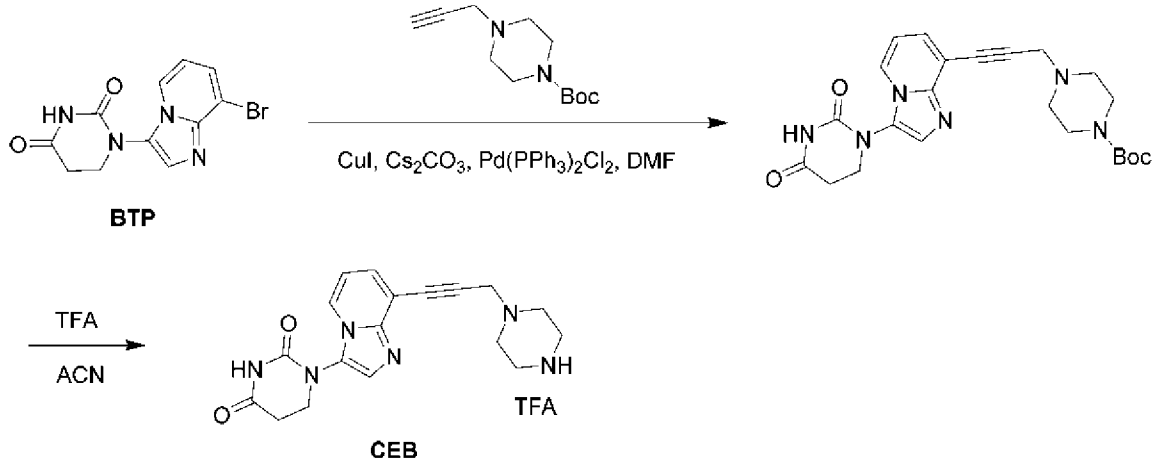


BUY

【0905】 向N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(50.0 mg，118 mol，經由中間物BQI之步驟1至3合成)於DCM (3 mL)中之混合物中添加DMP (75.6 mg，178 μmol)。在25℃攪拌反應混合物12小時。完成後，在25℃用飽和$Na_2S_2O_3$ (8 mL)及飽和$NaHCO_3$ (8 mL)淬滅反應混合物，且隨後攪拌30分鐘。用DCM (2×30 mL)萃取混合物。隨後分離有機層且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化

合物(49.0 mg，98%產率)。LC-MS (ESI+) m/s 419.1 (M+H) +。

【0906】 1-[8-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CEB)

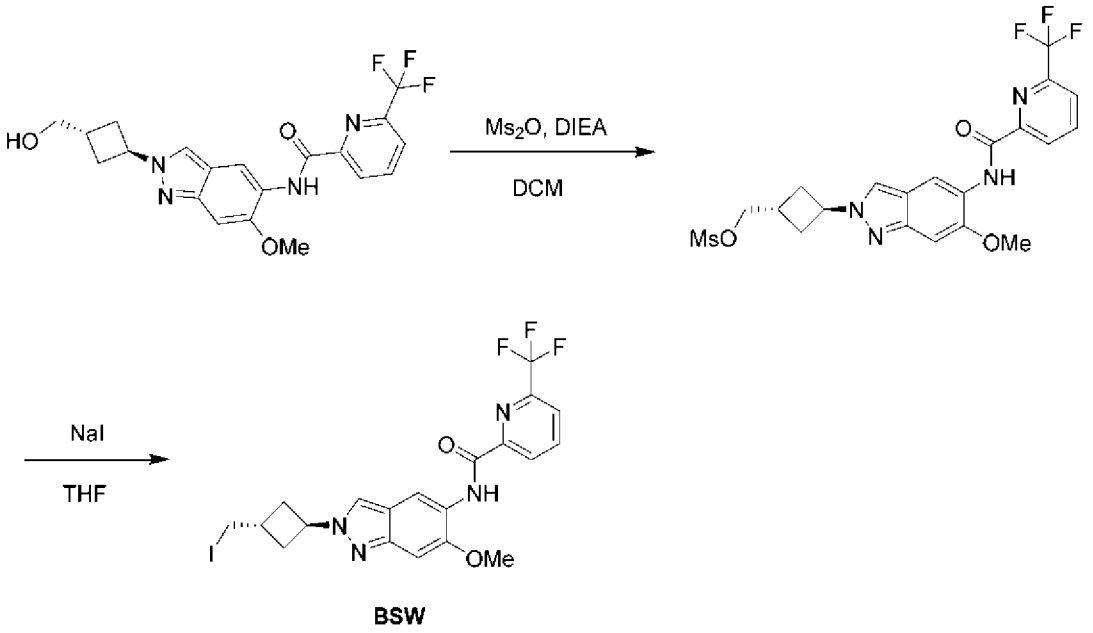


【0907】 步驟1 - 4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]丙-2-炔基]哌啉-1-甲酸三級丁酯。向4-丙-2-炔基哌啉-1-甲酸三級丁酯(816 mg，3.64 mmol，CAS# 199538-99-3)及1-(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)六氫嘧啶-2,4-二酮(375 mg，1.21 mmol，中間物BTP)於DMF (30 mL)中之溶液中添加CuI (23.1 mg，121 μmol)、Cs_2CO_3 (1.58 g，4.85 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (85.1 mg，121 μmol)。隨後在N_2氛圍下在80℃攪拌將混合物2小時。完成後，將反應混合物用水(5 mL)稀釋且用EA (10 mL×3)萃取，接著冷凍乾燥水相，得到殘餘物。藉由逆相(中性條件)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(230 mg，42%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.36 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); LC-MS (ESI+) m/z 453.3 $(M+H)^+$。

【0908】 步驟2 - 1-[8-(3-哌啉-1-基丙-1-炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]丙-2-炔基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(75.0 mg，165 μmol)於DCM (2.6 mL)中之溶液中添加TFA (825 mg，7.24 mmol)，隨後在25℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到呈淡黃色液體之標題化合物(58 mg，75%產率，TFA)。LC-MS (ESI+) *m/z* 353.2 $(M+H)^+$。

【0909】 N-[2-[3-(碘甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間物BSW)



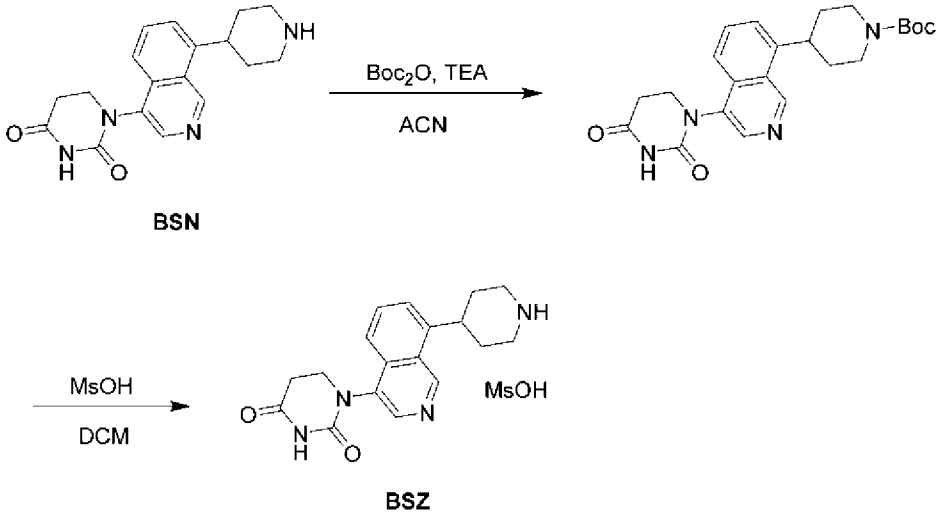
BSW

【0910】 步驟1 -甲烷磺酸3-[6-甲氧基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁基]甲酯。向N-[2-[3-(羥基甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(230 mg，547 mmol，經由中間物BQI之步驟1至3合成)及DIEA (212 mg，1.64 mmol，285 μL)於THF(5 mL)中之混合物中添加甲烷磺酸甲基磺醯酯(142 mg，820 μmol)。在25℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物用水(10 mL)稀釋且用EA (2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘

餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(210 mg，77%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 499.1 $(M+H)^+$。

【0911】 步驟2 - N-[2-[3-(碘甲基)環丁基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。向甲烷磺酸[3-[6-甲氧基-5-[[6-(三氟甲基)吡啶-2-羰基]胺基]吲唑-2-基]環丁基]甲酯(210 mg，421 μmol)於THF (8 mL)中之混合物中添加NaI (284 mg，1.90 mmol)。在65℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮。將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用EA (2×30 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(210 mg，396.02 μmol，94.00%產率)。LC-MS (ESI+) *m/z* 531.0 $(M+H)^+$。

【0912】 1-[8-(4-哌啶基)-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物BSZ)

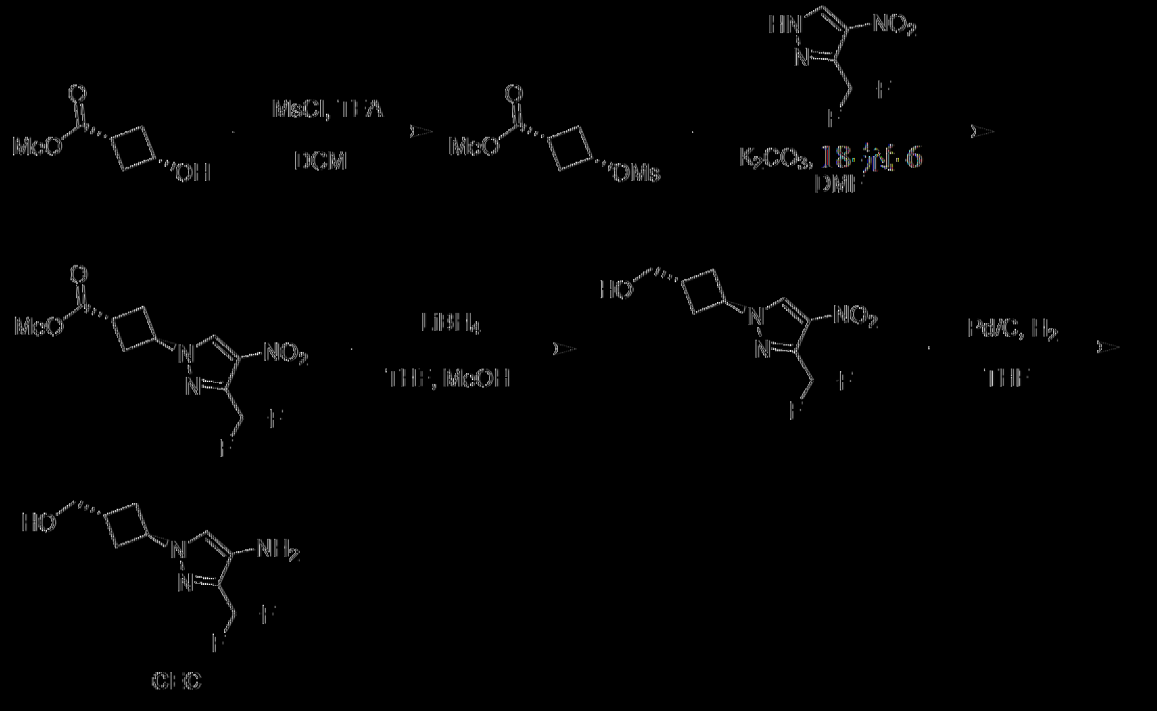


【0913】 步驟1 - 4-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-異喹啉基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向1-[8-(4-哌啶基)-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(480 mg，1.09 mmol，TFA，中間物BSN)於ACN (10 mL)中之混合物中添加Boc_2O (358 mg，1.64 mmol)及TEA (332 mg，3.28 mmol)。在25℃攪拌反應混合物12小時。完成後，將反應混合物過濾且真空濃縮，得到呈

粽色油狀物之標題化合物(350 mg，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.44 (s, 9H)。

[0914] 步驟2 - 1-[8-(4-哌啶基)-4-吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮。向4-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-8-吡啶并[3,4-d]哌啶-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，141 μmol)於DCM (2 mL)中之混合物中添加MsOH (40.7 mg，424 mmol)，且在25℃攪拌反應混合物1小時。完成後，用MTBE (3 mL)濕磨反應混合物且過濾，得到白色固體，將其收集且真空乾燥，得到呈白色固體之標題化合物(45.0 mg，98%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 325.1 $(M+H)^+$。

[0915] ((1r,3r)-3-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇(中間物CEC)



【0916】 步驟1 - 3-甲基磺醯氧基環丁烷甲酸甲酯。將3-羥基環丁烷甲酸甲酯(3.00 g，23.0 mmol)及TEA (6.42 mL、46.1 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液冷卻至0℃。隨後在0℃逐滴添加MsCl (2.29 mL，29.5 mmol)。隨後在20℃攪拌反應混合物2小時。完成後，添加冰水(40 mL)以淬滅反應物。分離混合物且用DCM (20 mL)萃取。在真空下濃縮合併之有機層，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之標題化合物(4.80 g，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 - 4.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H)。

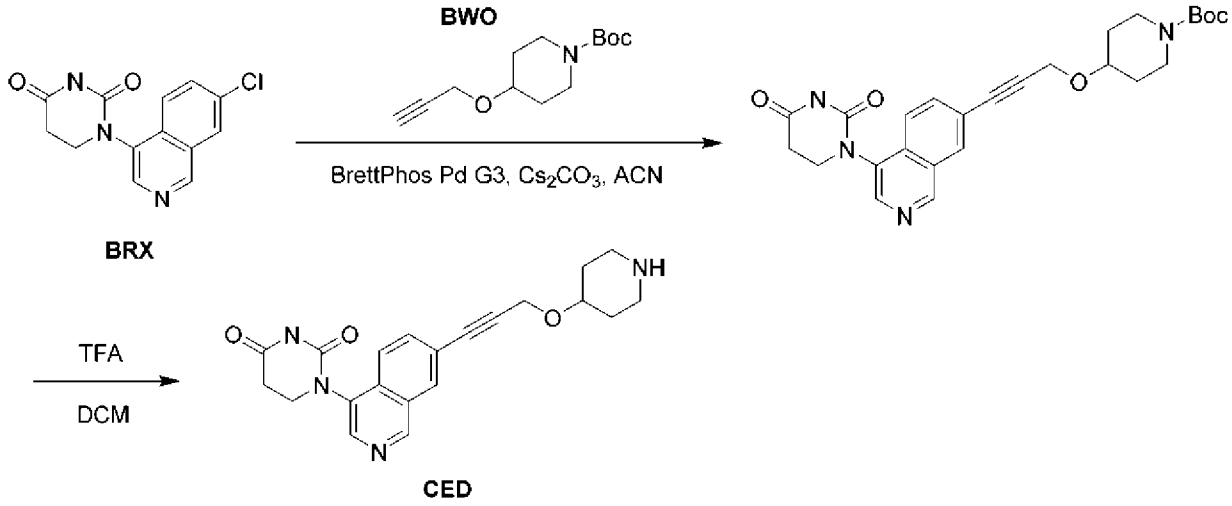
【0917】 步驟2 - 3-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環丁烷甲酸甲酯。將3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(1.00 g，6.13 mmol)、3-甲基磺醯氧基環丁烷甲酸甲酯(1.91 g，9.20 mmol)、18-冠-6 (162 mg，613 μmol)及K_2CO_3 (2.54 g，18.3 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物在80℃攪拌14小時。完成後，添加水(50 mL)以淬滅反應物。分離混合物且用DCM (30 mL)萃取混合物。隨後真空濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(1.12 g，66%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.27 - 6.99 (m, 1H), 5.06 - 5.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H)。

【0918】 步驟3 - [3-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環丁基]甲醇。在25℃向3-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環丁烷甲酸甲酯(910 mg，3.31 mmol)於THF (20 mL)及MeOH (2.5 mL)中之溶液中添加$LiBH_4$ (150 mg，6.89 mmol)。在60℃攪拌反應混合物2小時。完成後，使反應混合物

冷卻至25℃且逐滴添加水(32 mL)以淬滅反應物。用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取混合物。在真空下濃縮合併之有機層，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)純化殘餘物，得到呈無色膠狀物之標題化合物(780 mg，95%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 248.1 $(M+H)^+$。

【0919】 步驟4 - ((1r,3r)-3-(4-胺基-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)環丁基)甲醇。在N_2氛圍下向[3-[3-(二氟甲基)-4-硝基-吡唑-1-基]環丁基]甲醇(700 mg，2.83 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg，0.5 wt%)。使反應混合物脫氣並充入氫氣三次，且隨後在H_2 (15 psi)下在25℃攪拌2小時。完成後，過濾反應混合物，且用THF (30 mL)洗滌濾餅。真空濃縮濾液，得到呈無色膠狀物之標題化合物(600 mg，97%產率)。LC-MS (ESI+) m/z 218.1 $(M+H)^+$。

【0920】 1-[7-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮(中間物CED)

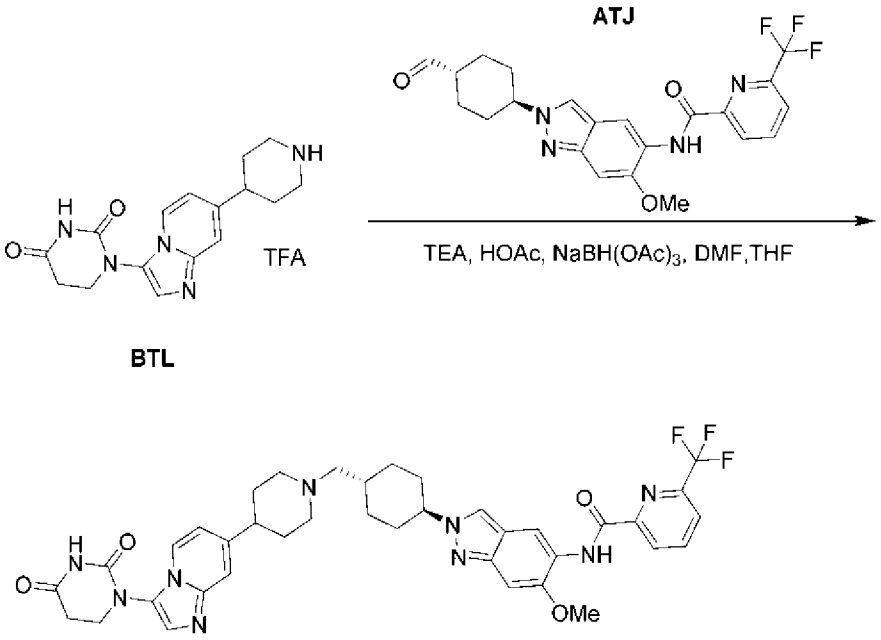


【0921】 步驟1 - 4-[3-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-7-異喹啉基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。向1-(7-氯-4-異喹啉基)六氫嘧啶-2,4-二酮(50.0 mg，181 μmol，中間物BRX)及4-丙-2-炔氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(43.4 mg，181 μmol，中間物BWO)於MeCN (0.5 mL)中之溶液中添

加BrettPhos Pd G3 (32.9 mg，36.2 μmol)及Cs_2CO_3 (177 mg，544 μmol)，隨後在80℃攪拌溶液2小時。完成後，將反應溶液用水(10 mL)稀釋，接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(40 mg，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.41 - 9.21 (m, 1H), 8.68 - 8.52 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 479.2 $(M+H)^+$。

【0922】 步驟2 - 1-[7-[3-(4-哌啶基氧基)丙-1-炔基]-4-異喹啉基]六氫嘧啶-2,4-二酮。向4-[3-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-7-異喹啉基]丙-2-炔氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(40.0 mg，83.6 μmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA(0.1 mL)，隨後在25℃攪拌混合物2小時。完成後，將TEA添加至混合物中直至pH=7為止。藉由製備型HPLC (管柱：Waters xbridge 150*25mm 10 μm；移動相：[水(10mM NH4HCO3)-ACN]；B%: 1%-30%，11 min)純化粗產物，得到呈白色固體之標題化合物(1.78 mg，5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 - 9.73 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.11 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.56 (s, 2H)。LC-MS (ESI$^+$) m/z 379.1 $(M+1)^+$。

實施例1 (方法2). N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲基]環己基]-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I-36)。



【0923】 向1-[7-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(30.0 mg，70.2 μmol，TFA，中間物BTL)於THF (1 mL)及DMF (0.5 mL)中之溶液中添加TEA (7.10 mg，70.2 μmol，9.77 μL)。在-10℃下攪拌混合物10 min，隨後向混合物中添加N-[2-(4-甲醯基環己基)-6-甲氧基-吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(31.3 mg，70.2 μmol，中間物ATJ)及HOAc (8.43 mg，140 μmol，8.03 μL)，且在-10℃攪拌混合物20 min。接下來，向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (17.8 mg，84.2 μmol)且在-10℃攪拌反應物1小時。完成後，真空濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：16%-46%，11 min)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(24.0 mg，46%產率，FA)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.13 - 8.97 (m, 1H), 8.70 (s,

1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 4H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.79 (m, 7H), 1.38 - 1.18 (m, 2H)。LC-MS (ESI^+) *m/z* 744.4 $(M+H)^+$。

表2.經由方法2合成之化合物，其中對相應胺及醛進行還原胺化。

I-#[a]	中間物胺	中間物醛	**LCMS (ES+) m/z $(M+H)^+$**	**^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ**
I-1	BTQ	AGL	801.3	12.36 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.78 (m, 5H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H), 2.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 6H), 1.75 (dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.25 - 1.12 (m, 2H)
I-2	BTL	AGL	772.3	12.36 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.20 - 1.09 (m, 2H)
I-3	CDW	AJB	837.5	10.7 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.00 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.60 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.78 -

				1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 3H), 1.12 - 0.98 (m, 2H)
I-4	BTN	AGL	801.4	12.36 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.30 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 4H), 1.70 - 1.65 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)
I-5	BRZ	AGL	812.5	12.35 (s, 1H), 10.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 1H), 8.41 - 8.32 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 8H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)
I-6	BRY	AGL	783.3	12.37 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.4, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 1.76 (m, 8H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.24 - 1.08 (m, 2H)
I-7	BSA	AGL	812.3	12.37 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.81 (m, 8H), 1.62 (s, 6H), 1.22 - 1.06 (m, 2H)
I-8	BSN	AGL	783.3	12.37 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 2H), 8.17 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.96 (s,

				1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 12.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.99 (ddd, *J* = 6.0, 10.0, 16.4 Hz, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.84 (m, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 2H)
I-9	BSM	AJB	848.4	10.57 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.26 - 6.94 (m, 1H), 6.89 - 6.41 (m, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 1H), 4.76 (br d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 6H), 1.99 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 3H), 1.11 - 0.96 (m, 2H)
I-10	BSN	BTW	725.5	10.54 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 - 8.32 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.24 - 8.08 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.84 (m, 8H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.27 - 1.11 (m, 2H)
I-11	BSA	BTW	754.2	10.52 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 2H), 8.37 - 8.21 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.1, 9.8, 12.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.36 (br d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.88 (s, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 2H)
I-12	BSA	BRR	755.2	10.52 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 2H), 8.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 4H), 1.88 (m, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 2H)

I-13	BSA	ATJ	784.3	10.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 9.43 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (ddd, *J* = 5.2, 10.0, 12.2 Hz, 1H), 3.70 (td, *J* = 6.0, 12.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 2.96 (ddd, *J* = 6.0, 10.0, 16.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 2H)
I-14	BSN	ATJ	754.2	10.54 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.56 (m, 4H), 2.54 - 2.51 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 8H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 2H)
I-15	BSN	BRR	726.6	10.54 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 5.2, 9.8, 12.2 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 6.0, 12.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.39 (dd, *J* = 3.0, 8.8 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 8H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 2H)
I-16	CED	AJB	848.4	10.57 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.26 - 6.96 (m, 1H), 6.88 - 6.44 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 6H), 1.95 - 1.86 (m, 5H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 2H)
I-17	BRY	ATJ	755.2	10.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz,

				1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.74 - 3.71 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 8H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 2H)
I-18	BRY	BRR	726.3	10.53 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 - 8.47 (m, 3H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (td, *J* = 5.6, 16.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 2.12 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.78 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 1H)
I-19	BRZ	BTW	754.2	10.50 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H),8.41 - 8.34 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H),7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.86 (m,1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 -2.14 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)
I-20	BRZ	ATJ	784.2	10.50 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 2H)
I-21	BRY	BTW	725.1	10.54 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H),8.40 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.93 (m, 1H), 3.74 - 3.73 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.78 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 2.4 (m, 4H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.97 (m, 8H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H)
I-22	BRZ	BRR	755.5	10.50 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.06(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.41

				(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s,1H), 7.79(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.93 -3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 3H), 2.19 (br d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.97 (t, *J* = 10.4 Hz, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 2H)
I-23	CDX	AGL	772.3	12.36 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 2H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 3H), 2.29 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 2.13 (m, 4H), 2.20 - 1.85 (m, 9H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.20 - 1.09 (m, 2H)
I-24	CDY	AJB	837.3	10.68 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 6.99 (m, 2H), 6.87 - 6.44 (m, 1H), 5.27-5.07 (m, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.64 - 3.38 (m, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 2.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 1.94 - 1.88 (m, 7H), 1.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 3H), 1.10 - 1.01 (m, 2H)
I-25	BTN	ATJ	773.7	10.63 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.73 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 6H), 1.71 - 1.54 (m, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 2H)
I-26	CDX	ATJ	744.2	DMSO-d_6+D_2O) δ 10.51 (s, 1H), 8.66 (s,1H), 8.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.50 -3.40 (m, 2H), 3.30 -3.23 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.34 - 1.24 (m, 2H)
I-27	BTN	BTW	743.3	10.63 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (m, *3*H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H) 8.18 - 8.16 (m,

				1H), 7.83 - 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H),6.83 - 6.80 (m, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 3H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.51 - 2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.32 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 4H), 1.81 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.13 - 1.10 (m, 2H)
I-28	CDX	BTW	714.1	10.65 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.41 -8.34 (m, 3H) 8.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (s, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 9H), 1.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H)
I-29	CDX	BRR	715.1	10.65 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 2.83 (s, 2H), 2.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.13 - 1.87 (m, 10H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.29 -1.18 (m, 2H)
I-30	BTN	BRR	744.3	10.63 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 8.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.72 - 3.80 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (s, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 4H), 1.19 - 1.02 (m, 2H)
I-31	BTQ	ATJ	773.5	10.68 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 6H), 1.87 - 1.61 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 2H)
I-32	BTL	BTW	714.4	10.63 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H),

				3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.20 - 1.08 (m, 2H)
I-33	BTQ	BRR	744.3	10.59 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.19 - 1.06 (m, 2H)
I-34	CDZ	AGL	830.5	12.36 (s, 1H), 10.79 - 10.53 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 - 6.86 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 5H), 1.61 (s, 6H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H)
I-35	BTQ	BTW	743.5	10.59 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.42 - 8.32 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)
I-37	BTL	BRR	715.5	10.66 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.35 (m, 3H), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 1.60 (m, 10H), 1.35 - 1.17 (m, 2H)
I-41	BRY	BUY	727.2	10.52 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 - 8.40 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.72 (td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.79

				- 2.70 (m, 5H), 2.62 - 2.59 (s, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 4H)
I-42	BVO	BWA	827.3	10.67 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 - 8.20 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 - 6.99 (m, 1H), 6.99 - 6.43 (m, 2H), 5.30 - 5.06 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.40 (m, 4H), 3.29 - 3.03 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 4H), 2.25 - 2.15 (m, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H)
I-43	BTN	BTO	790.6	10.63 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (m, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.69 (m, 4H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 6H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.17 - 1.03 (m, 2H)
I-44	BTN	BCN	790.2	10.63 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 - 8.38 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 3H), 2.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 5H), 1.06 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H)
I-45	CDU	ATJ	771.4	10.83 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 2.93 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 4H), 2.11 - 1.79 (m, 8H), 1.38 - 1.21 (m, 2H)
I-46	CDV	ATJ	757.2	10.81 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.25 - 8.11 (m, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 - 3.66 (m, 6H), 2.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.27 - 2.01 (m, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 5H), 1.81 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.02 (m, 3H)
I-47	CEA	ATJ	759.5	10.62 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 1.2,

				7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 2.91 - 2.77 (m, 4H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 6H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 2H)
I-48	CDS	BCN	792.2	10.68 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 - 8.36 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.38 (m, 1H), 6.99 - 6.75 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.74 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.11 (m, 2H)
I-49	BVM	BSC	729.4	10.65 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.53 - 8.28 (m, 3H), 8.26 - 8.10 (m, 2H), 8.02 - 7.82 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.47 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 3.87 - 3.63 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 4H), 1.39 - 1.08 (m, 2H)
I-50	CDQ	BCN	776.3	10.61 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 4H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 5H), 2.00 -1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 4H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)
I-51	CDP	BCN	775.1	10.64 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 5H), 2.23 - 2.19 (m, 3H), 1.98 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H)
I-52	CDD	ATJ	757.3	10.60 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 - 8.35 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 2.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (dd, *J* = 3.2, 5.2 Hz, 3H), 2.15 - 2.05

				(m, 2H), 2.02 - 1.77 (m, 7H), 1.54 - 1.36 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H)
I-53	CDC	ATJ	771.1	10.66 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.41 - 9.09 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 - 8.44 (m, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 - 6.78 (m, 1H), 6.64 - 6.42 (m, 1H), 4.53 - 4.17 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 8H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.43 - 1.23 (m, 2H)
I-54	CDB	ATJ	757.4	10.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.44 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 - 3.64 (m, 5H), 3.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 5H), 1.75 (s, 1H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)
I-55	CDA	ATJ	757.4	10.62 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.66 - 5.54 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 3H), 2.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 6H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 2H)
I-56	BVZ	ATJ	757.4	10.75 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 - 8.35 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.59 - 6.49 (m, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 6H), 1.71 - 1.51 (m, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 3H)
I-57	BVY	ATJ	757.2	10.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.89 - 4.43 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.73 (m, 6H), 1.69 - 1.53 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 2H)
I-58	CDL	BCN	791.2	10.60 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52

				- 8.46 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.24 - 1.05 (m, 2H)
I-59	CDJ	BWA	823.5	10.70 (s, 1H), 9.51 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.32 - 6.99 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.44 (m, 1H), 5.32 - 5.06 (m, 1H), 5.04 - 4.73 (m, 2H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
I-60	CEB	AJB	822.4	10.66 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.24 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.43 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 80.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.75 - 3.56 (m, 5H), 3.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 4H), 2.07 - 1.85 (m, 8H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H)
I-61	BVX	AJB	851.3	10.68 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 6.94 (m, 2H), 6.89 - 6.43 (m, 1H), 5.31 - 5.04 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.07 - 1.09 (m, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 1.09 - 0.97 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)
I-62	CDH	AJB	851.5	10.68 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.35 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.43 (m, 1H), 5.30 - 5.06 (m, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.30

				- 2.21 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.17 - 1.02 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
I-63	CDT	AJB	851.5	10.68 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.88 - 6.40 (m, 1H), 5.30 - 4.80 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.05 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 3H), 1.98 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.35 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
I-64	CDJ	AJB	851.5	10.69 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.25 - 6.96 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.40 (m, 1H), 5.32 - 5.03 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.39 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 4H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
I-66	BTL	BXI	739.1	10.64 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.46 - 8.38 (m, 3H), 8.26 - 8.20 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 1.99 (t, *J* = 10.8 Hz, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 4H), 1.23 - 1.14 (m, 2H)
I-67	BTV	BXI	739.5	10.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 3H), 8.27 - 8.16 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 5H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 8H), 1.59 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.11 (m, 3H)
I-68	CDR	ATJ	745.2	10.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 - 8.43 (m, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s,

				1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 1H), 2.08 - 1.74 (m, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 2H)
I-69	BVM	ATJ	745.3	10.63 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 - 3.42 (m, 4H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 2.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 2H)
I-70	BVO	AJB	855.4	10.69 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.22 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 - 6.92 (m, 2H), 6.89 - 6.36 (m, 1H), 5.31 - 5.05 (m, 1H), 4.94 - 4.70 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 5H), 3.66 - 3.42 (m, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.68 (m, 11H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.10 - 1.95 (m, 2H)
I-71	CDG	AJB	855.4	10.68 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.89 - 6.42 (m, 1H), 5.32 - 5.02 (m, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 2H)
I-73	BTV	BVU	728.6	10.65 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 3H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 9H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.04 - 0.95 (m, 2H)
I-74	BTL	BVS	728.7	10.89 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.03 - 8.99 (m, 1H), 8.87 - 8.83 (m, 1H), 8.81 - 8.77 (m, 2H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.8 Hz,

				1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 8H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.20 - 1.11 (m, 2H)
I-75	CDE	AJB	822.5	($CDCl_3$) 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 6.77 - 6.65 (m, 1H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 6H), 3.54 - 3.52 (m, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 8H), 2.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.17 - 1.11 (m, 2H)
I-76	BTV	BUR	728.7	10.66 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 2H), 8.52 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 6H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.16 - 1.08 (m, 2H)
I-77	BTL	BUR	728.6	10.67 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.55 (m, 2H), 8.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 3.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.10 - 2.87 (m, 4H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 7H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.18 - 1.10 (m, 2H)
I-78	BTL	BCN	761.3	10.63 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.27 - 8.15 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 4H), 2.10 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H)
I-79	BTV	BCN	761.5	10.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.24 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 6.8

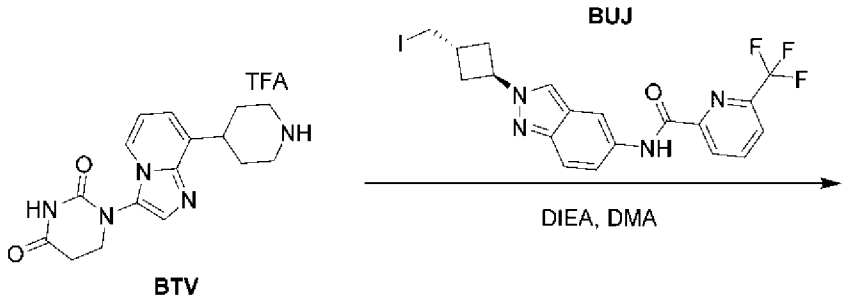
				Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 10.8 Hz, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 6H), 1.71 - 1.54 (m, 3H), 1.16 - 1.05 (m, 2H)
I-80	BTQ	BCN	790.6	10.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 8.24 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 5H), 1.11 - 0.97 (m, 2H)
I-81	BTL	BTO	761.1	10.64 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.91 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.22 - 1.06 (m, 2H)
I-82	BTV	BTO	761.2	10.64 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)
I-83	BTV	BVB	701.2	10.64 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.04 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 2.03 - 1.84 (m, 8H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)
I-84	BTL	BVB	701.5	10.64 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (dd,

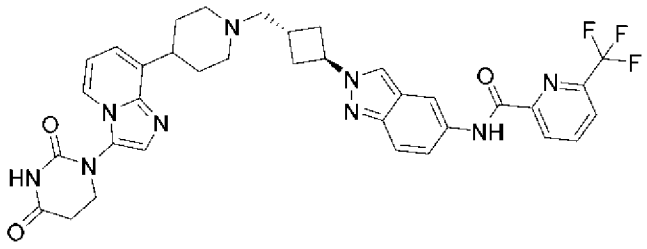
				J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 2H)
I-85	BTL	BTT	686.5	10.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.22 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 3H), 2.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)
I-86	BTN	BTO	790.6	10.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 6H), 1.86 - 1.60 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H)
I-87	BTQ	BTM	739.6	10.59 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.33 - 4.31 (m, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 5H), 2.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 3H), 1.17 - 1.02 (m, 2H)
I-88	BTN	BTM	739.5	10.63 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 7H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H)

[a] 對於方法2而言，當胺為HCl鹽時，將TEA添加至游離鹼(鹽)中，隨

後添加HOAc以將pH調節至3-4。亦可使用KOAc替代TEA/HOAc組合。方法1係在0.5-48 hr的任何位置進行且反應溫度係自-15℃至室溫進行。在包括逆HPLC、矽膠層析及具有適當溶劑條件之製備型TLC之標準純化技術下分離最終產物。

實例3(方法6).合成N-[2-[3-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1-哌啶基]甲基]環丁基]吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I-39)





【0924】 在-10℃向1-[8-(4-哌啶基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(40.0 mg，93.5 μmol，TFA，中間物BTV)於DMF (2 mL)中之溶液中添加TEA (18.9 mg，187 μmol)在-10℃攪拌混合物30 min。隨後在-10℃向反應混合物中添加HOAc (11.2 mg，187 μmol)及$NaBH(OAc)_3$ (39.6 mg，187 μmol)。接下來，向混合物中逐滴添加含N-[2-(3-甲醯基環丁基)吲唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(36.3 mg，93.5 μmol，中間物BUJ)之DCM (6 mL)中，且在-20℃攪拌反應物5.5小時。完成後，在25℃用H_2O (0.1 mL)淬滅混合物且真空濃縮，得到殘餘物。藉由製備型

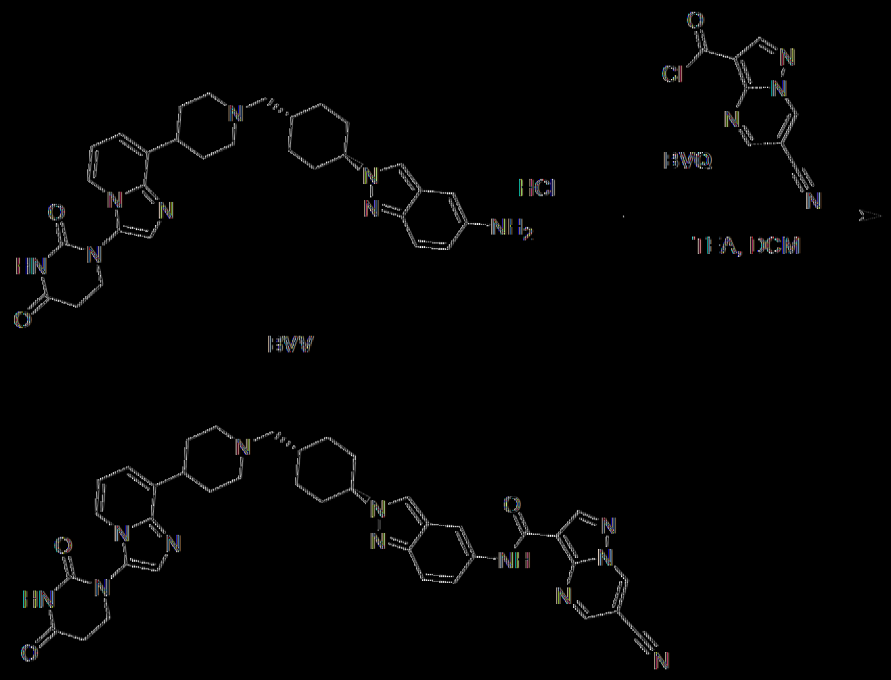
HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%: 7%-37%，11.5 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之標題化合物(16.3 mg，25%產率，FA)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.33 - 5.21 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 4H)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 686.2 $(M+H)^+$。

表3.經由方法6合成之化合物，其中使相應胺與碘化物偶合。

I-#	中間物胺	中間物碘化物	**LCMS (ES+) m/z $(M+H)^+$**	**^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ**
I-38[a]	BVA	BUU	746.3	11.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 2H), 8.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.43 - 5.27 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 1H)
I-40[a]	BSZ	BSW	727.5	10.55 - 10.50 (m, 2H), 9.61 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 - 8.40 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (ddd, *J* = 5.2, 9.8, 12.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 4H), 1.97 (s, 4H)

[a] 偶合係在70℃下進行16至24小時。

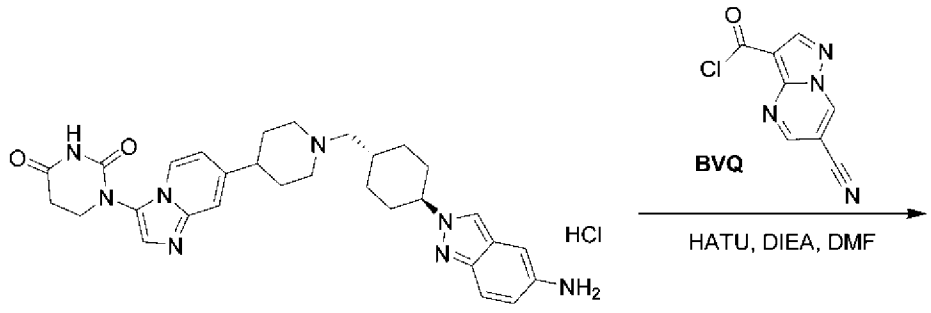
實例3.合成6-氯基-N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基]-1-哌啶基]甲基]環丁基]吲唑-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-65)



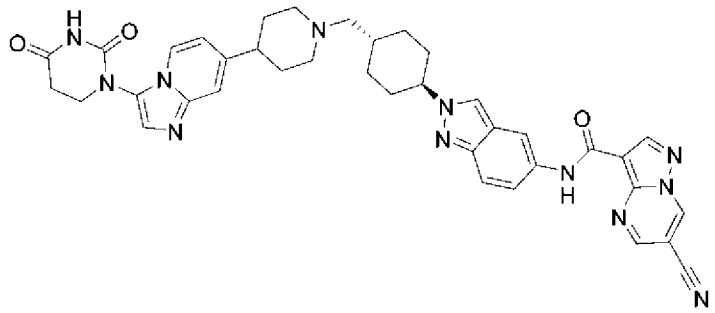
[0925] 向1-[8-[1-[[4-(5-胺基吲唑-2-基)環丁基]甲基]-4-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(40.0 mg，73.9 μmol，中間物BVV)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TEA (7.49 mg，73.9 μmol)，以將pH值調節至8。隨後在0℃逐滴添加6-氯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳醯氯(15.2 mg，73.9 μmol，中間物BVQ)之DCM (1 mL)。在0℃攪拌混合物0.5小時。完成後，真空濃縮混合物且藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm；移動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：8%-38%，11 min)純化，得到呈白色固體之標題化合物(0.58 mg，1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.71 - 10.57 (m, 1H), 10.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (t,

J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 8H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H); LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 711.3(M+H)$^+$。

實例4. 6-氰基-N-[2-[4-[[4-[4-(2,4-二側氧基六氫嘧啶-1-基)-7-異喹啉基]-1-哌啶基]甲基]環己基]吲唑-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-72)



BVR



【0926】 向1-[7-[1-[[4-(5-胺基吲唑-2-基)環己基]甲基]-4-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]六氫嘧啶-2,4-二酮(63.3 mg，96.8 μmol，HCl，中間物BVR)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (27.0 μL，193 μmol)直至pH = 8為止，隨後在0℃逐滴添加含6-氰基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳醯氯(20.0 mg，96.81 μmol，中間物BVQ)之DCM (2 mL)。隨後在0℃攪拌混合物0.5小時。完成後，用H_2O (0.5 mL)淬滅混合物，隨後真空濃縮。藉由製備型HPLC (0.1% FA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體之標題化合物(1.22 mg，2%產率)。LC-MS (ESI$^+$) *m/z* 711.3 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 10.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.94 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.06 - 1.73 (m, 14H), 1.31 - 1.20 (m, 2H)。

實例5. OCI-LY10分析法

【0927】 運行MSD分析法以測定降解50%蛋白質所需之化合物濃度(DC_{50})。

【0928】 MSD分析DC_{50}方案

【0929】 **第1天**

• 在儲備溶液中將化合物復原至10 mM。將儲備溶液稀釋至5 mM且將45 μL各稀釋液轉移至384 pp盤中。藉由使用Janus將15 μL化合物轉移至30 μL DMSO中進行3倍8點連續稀釋。

• 向96孔盤(Corning3799)之各孔中添加20 nL各化合物。

• 以3.0*10e^{5}個細胞/100微升/孔將OCI-Ly10細胞接種於96孔盤中。

• 將細胞培養盤在720 rpm下振盪5 min且培育4小時。

• 將100 μL細胞轉移至96-PCR培養盤中且以高速快速旋轉5 min。

• 丟棄上清液且每孔添加100 μL具有蛋白酶抑制劑之RIPA溶解緩衝液。隨後將培養盤密封且在600 rpm及4℃下振盪約20 min。

• 隨後以高速(約3200 g)使培養盤短暫離心30 min，且隨後冷凍在-80℃冰箱中。

• 按40微升/孔用含2 μg/mL捕捉抗體(小鼠抗IRAK4抗體[2H9]，

ab119942)之PBS塗佈視MSD培養盤(L15XA-3)，且在4℃下培育隔夜。

[0930] 第2天

◦ 用1×TBST (CST#9997S)洗滌經MSD塗佈之培養盤3次(150微升/孔)。

◦ 隨後用每孔150 μL阻斷緩衝液[3%阻斷劑A (MSD，R93BA-4)於TBST中]堵塞MSD培養盤，且在室溫及600 rpm下振盪1小時。

◦ 用1×TBST洗滌MSD培養盤3次(150微升/孔)。隨後將樣本RIPA溶胞物添加至MSD培養盤(50微升/孔)中，且在室溫及600 rpm下振盪1小時。

◦ 用1×TBST洗滌MSD培養盤3次(150微升/孔)，且以25微升/孔添加初級偵測抗體(兔抗IRAK4抗體[Y277]，ab32511)，使最終濃度為1 μg/ml。隨後在室溫及600 rpm下震盪培養盤1小時。

◦ 用1×TBST及二級偵測抗體洗滌MSD培養盤3次(150微升/孔)，以1 μ g/ml之最終濃度添加SULFO-TAG抗物種抗體(R32AB-5) MSD,R32AB-1)，使得體積為25微升/孔。隨後在室溫及600 rpm下震盪培養盤1小時。

◦ 隨後用1×TBST洗滌MSD培養盤3次(150微升/孔)。

◦ 隨後添加1×MSD讀取緩衝液(150微升/孔)，且用4×水稀釋培養盤。(MSD, R92TC-2)

◦ 隨後讀取MSD儀器。

[0931] 資料分析

◦ 根據下式計算剩餘活性：

$$\text{IRAK4相對含量(\%)} = 100\% \times \frac{MSD\,Signal_{sample} - MSD\,Signal_{NC}}{MSD\,Signal_{PC} - MSD\,Signal_{NC}}$$

[0932] 計算

◦ 藉由使用XLfit (v5.3.1.3)、方程式201擬合曲線來計算IC_{50}：

Y = Bottom + (Top - Bottom)/(1 + 10^((LogIC50 - X)*HillSlope))

【0933】 OCI-LY-10 IRAK DC_{50}結果展示於**表4**中。 IRAK4 DC_{50}之字母碼指示降解50%蛋白質所需之化合物濃度：A (<0.01 μM)，B (0.01 - 0.1 μM)，C (>0.1 - 0.2 μM)，D (>0.2 μM)。

表4. OCI-LY-10 IRAK4 DC_{50}

I-#	OCI-LY10 IRAK4 DC_{50}	I-#	OCI-LY10 IRAK4 DC_{50}	I-#	OCI-LY10 IRAK4 DC_{50}
I-1	A	**I-30**	C	**I-60**	A
I-2	A	**I-31**	A	**I-61**	A
I-3	A	**I-32**	D	**I-62**	A
I-4	A	**I-33**	A	**I-63**	A
I-5	A	**I-34**	B	**I-64**	A
I-6	A	**I-35**	A	**I-65**	B
I-7	A	**I-36**	A	**I-66**	A
I-8	A	**I-37**	D	**I-67**	A
I-9	A	**I-38**	B	**I-68**	A
I-10	B	**I-39**	D	**I-69**	A
I-11	D	**I-40**	B	**I-70**	A
I-12	D	**I-41**	D	**I-71**	A
I-13	A	**I-42**	A	**I-72**	D
I-14	A	**I-43**	B	**I-73**	B
I-15	B	**I-44**	B	**I-74**	B
I-16	D	**I-45**	B	**I-75**	A
I-17	A	**I-47**	B	**I-76**	B
I-18	A	**I-48**	B	**I-77**	B
I-19	B	**I-49**	B	**I-78**	B
I-20	A	**I-50**	B	**I-79**	A
I-21	D	**I-51**	A	**I-80**	B
I-22	C	**I-52**	B	**I-81**	B
I-23	A	**I-53**	A	**I-82**	B
I-24	A	**I-54**	B	**I-83**	C
I-25	A	**I-55**	B	**I-84**	D
I-26	B	**I-56**	B	**I-85**	D
I-27	D	**I-57**	B	**I-86**	B
I-28	D	**I-58**	D	**I-87**	B
I-29	B	**I-59**	A	**I-88**	D

實例6.細胞存活力分析

【0934】 根據製造商推薦程序，使用來自Promega (目錄號G7570)之CellTiter-Glo®發光細胞存活力分析套組定量地測定對OCI-Ly10的化

合物介導之存活力作用。簡言之，將OCI-LY10細胞以每孔10,000個細胞之密度接種於384孔盤(Grenier Bio-One,目錄號781080)中。隨後將化合物添加至具有10 μM之最終最高濃度及總共9個劑量之1:3稀釋系列的分析培養盤中。將最終DMSO濃度標準化至0.2%。將分析培養盤在5% CO_2下在37℃培育4天。隨後將分析培養盤在室溫下平衡10分鐘。為了測定細胞存活力，將30 μL CellTiter Glo試劑添加至各孔中且將分析培養盤在1000 rpm下離心30秒，在室溫下培育10 min，且藉由使用多模式盤讀取器(EnVision 2105，PerkinElmer)偵測發光進行分析。隨後藉由來自GraphPad之軟體Prism 7.0分析資料，且使用三參數邏輯方程式擬合劑量反應曲線以計算IC50。

【0935】 本發明化合物之CI-LY10 CTG細胞存活力結果呈現於**表5**中。OCI-LY10 CTG IC_{50}之字母碼包括：A (<1 μM)、B (1 - 10 μM)、C (>10 μM)。

表5. CTG細胞存活力結果

I-#	OCI-LY10 CTG IC_{50}
I-1	B
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	B

I-#	OCI-LY10 CTG IC_{50}
I-7	C
I-9	B
I-16	B
I-17	A
I-23	B
I-24	B

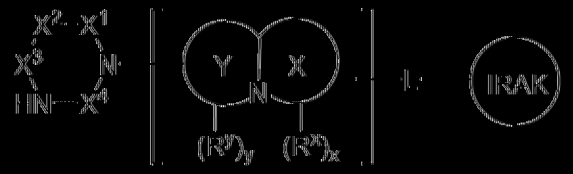
I-#	OCI-LY10 CTG IC_{50}
I-25	A
I-26	A
I-31	A
I-32	A
I-34	C

【0936】 雖然已經描述本發明的多個實施例，但顯而易知，可以改變基礎實例以提供利用本發明的化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應該由所附申請專利範圍而不是舉例表示的特定實施例來限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1及X^2獨立地為共價鍵、CR_2、O、CF_2、  ；或

X^1及X^2為CR=CR；

X^3及X^4獨立地為CH_2、C(O)、C(S)或  ；

環X及環Y獨立地為稠環，其選自除了環X及環Y中已描繪之氮以外具有0至4個獨立地選自氮、氧及硫的雜原子之5員至6員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R^x及R^y獨立地選自氫、氘、R^4、鹵素、CN、NO_2、OR、SR、NR_2、$S(O)_2R$、$S(O)_2NR_2$、S(O)R、CF_2R、CF_3、$CR_2(OR)$、$CR_2(NR_2)$、C(O)R、C(O)OR、$C(O)NR_2$、C(O)N(R)OR、OC(O)R、$OC(O)NR_2$、$C(S)NR_2$、N(R)C(O)OR、N(R)C(O)R、$N(R)C(O)NR_2$、$N(R)S(O)_2R$、$OP(O)R_2$、$OP(O)(OR)_2$、$OP(O)(OR)NR_2$、$OP(O)(NR_2)_2$、$Si(OR)R_2$及SiR_3；

各R係獨立地選自氫或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一碳或氮上之兩個R基團視情況與其間插原子結合在一起形成除碳或氫以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

各R"係獨立地選自視情況經取代之基團，該基團選自C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

x為0、1、2、3或4；及

y為0、1、2、3或4；

L為共價鍵或二價飽和或不飽和直鏈或分支鏈C_{1-50}烴鏈，其中L之0至6個亞甲基單元獨立地經以下置換：-C(D)(H)-、-C(D)$_2$-、-CRF-、-CF_2-、-Cy-、-O-、-N(R)-、-Si(R)$_2$-、-Si(OH)(R)-、-Si(OH)$_2$-、-P(O)(OR)-、-P(O)(R)-、-P(O)(NR_2)-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-OC(O)N(R)-、-N(R)C(O)O-、



或

，其中：

各Cy獨立地為選自以下的視情況經取代之二價環：伸苯基、8員至10員雙環伸芳基、4員至7員飽和或部分不飽和伸碳環基、4員至11員飽和或部分不飽和螺伸碳環基、8員至10員雙環飽和或部分不飽和伸碳環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽

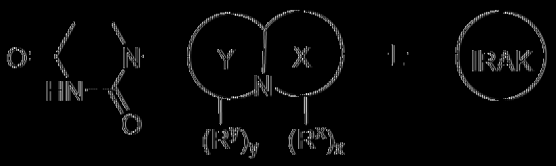
和1伸雜環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和1或部分不飽和1螺伸雜環基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員至10員雙環飽和1或部分不飽和1伸雜環基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員伸雜芳基，或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員至10員雙環伸雜芳基；

各p獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；及

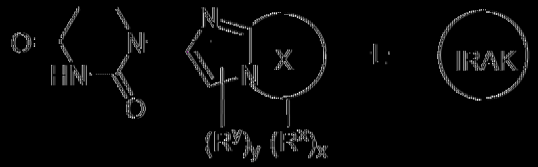
IRAK為IRAK結合部分。

|(請求項2)|

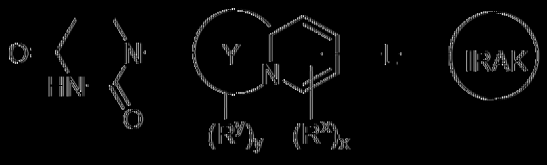
如請求項1之化合物，其中該化合物係選自下式中之任一者：



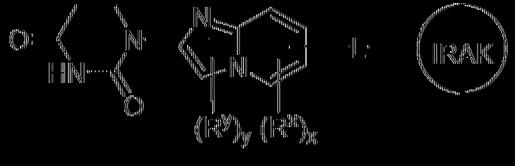
Ia-1



Ia-2



Ia-3

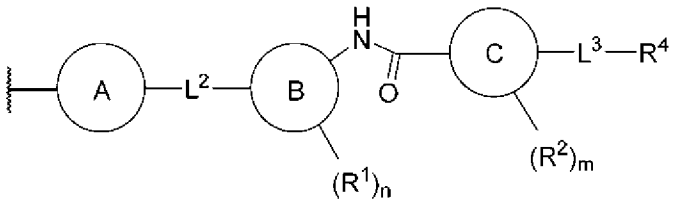


Ia-4

或其醫藥學上可接受之鹽。

|(請求項3)|

如請求項1或請求項2之化合物，其中該IRAK結合部分為：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有0至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和單環或雙環碳環或雜環；

環B為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至9員單環或雙環雜芳環；

環C為苯基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至10員單環或雙環雜芳環；

L^2及L^3各自獨立地為共價鍵或C_{1-3}二價直鏈或分支鏈飽和或不飽和烴鏈，其中該鏈之1至3個亞甲基單元獨立及視情況地經以下置換：-O-、-C(O)-、-C(S)-、$-C(R)_2-$、-CH(R)-、-CF(R)-、$-C(F)_2-$、-N(R)-、-S-、$-S(O)_2-$或-CR=CR-；

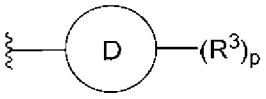
各R^1獨立地為氫、氘、$-R^5$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR或$-C(O)NR_2$；

各R獨立地選自氫、氘或選自以下之視情況經取代之基團：C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至7員飽和或部分不飽和雜環及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環，或：

同一原子上之兩個R基團視情況與其間插原子結合在一起以形成除其

所連接之原子以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的視情況經取代之4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環、螺環或雜芳環；

各R^2獨立地為氫、氘、$-R^5$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^4係選自  、氫或視情況經取代之基團，該視情況經取代之基團係選自C_{1-6}脂族基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至11員飽和或部分不飽和碳環或雜環單環、雙環、橋連雙環或螺環；

環D為苯基、具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4員至10員飽和或部分不飽和單環或雙環碳環或雜環，或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

各R^3獨立地為氫、氘、$-R^5$、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)(NR)R、$-P(O)(OR)_2$、$-P(O)(NR_2)_2$、$-CFR_2$、$-CF_2(R)$、$-CF_3$、$-CR_2(OR)$、$-CR_2(NR_2)$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

各R^5獨立地為視情況經取代之基團，該基團選自C_{1-6}脂族基、苯基、具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3員至7員飽和或部分不飽

和碳環或雜環，及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至6員雜芳環；

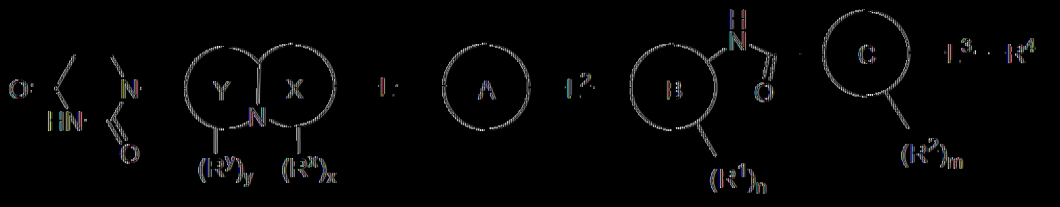
各n為0、1或2；

各m為0、1、2、3或4；及

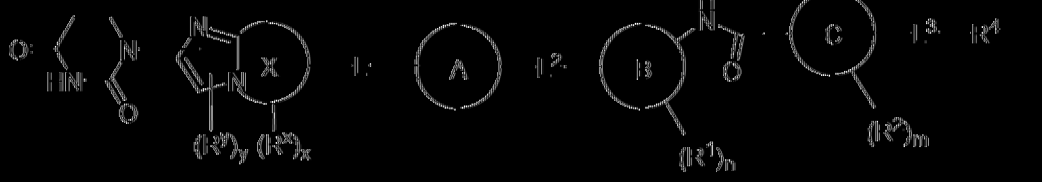
各p為0、1、2、3或4。

[請求項4]

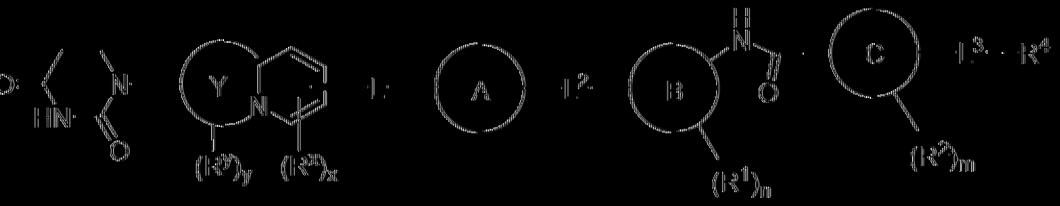
如請求項3之化合物，其中該化合物為下式中之一者：



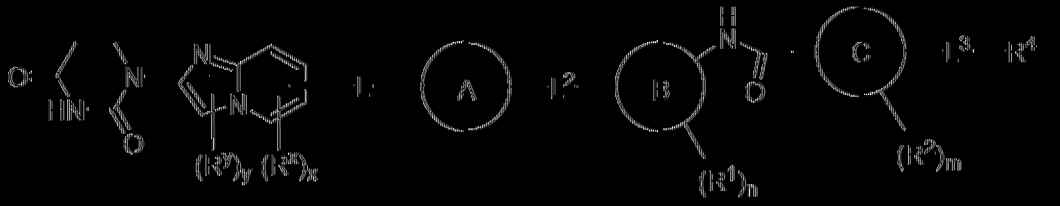
式Ia-1



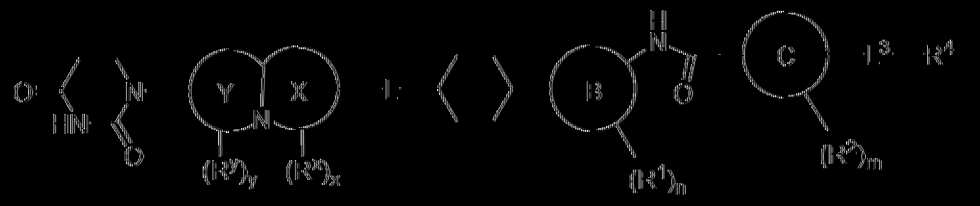
式Ia-2



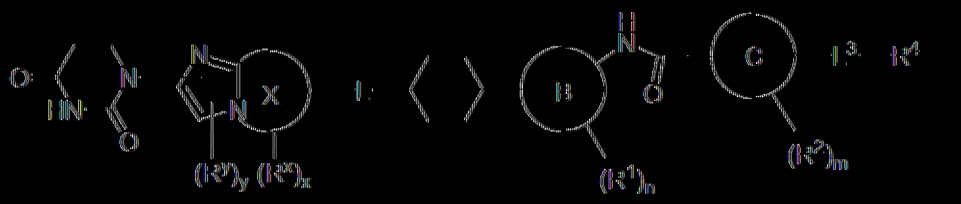
式Ia-3



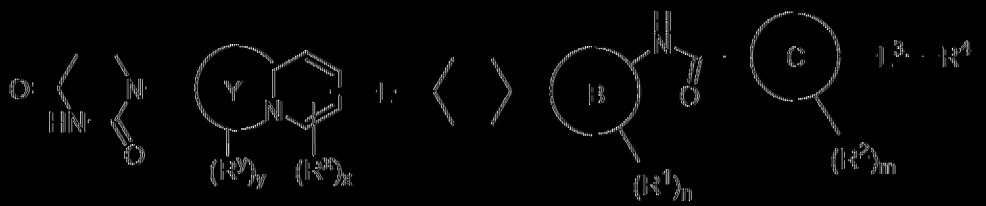
式Ia-4



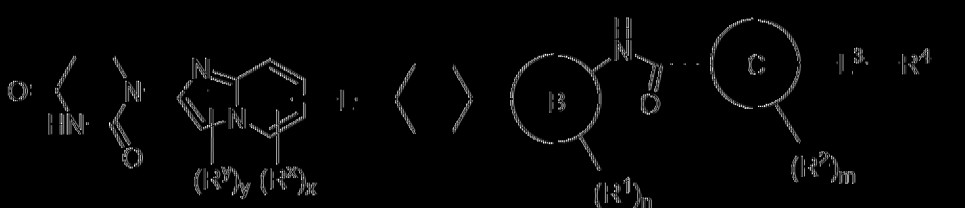
式 aa-5



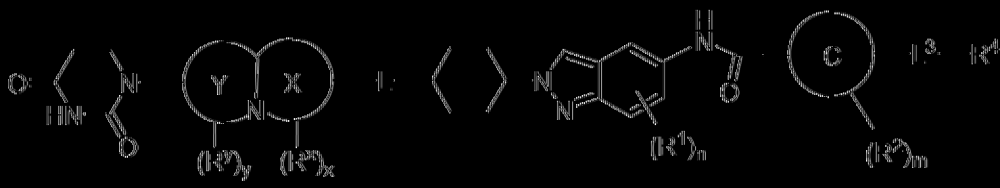
式 aa-6



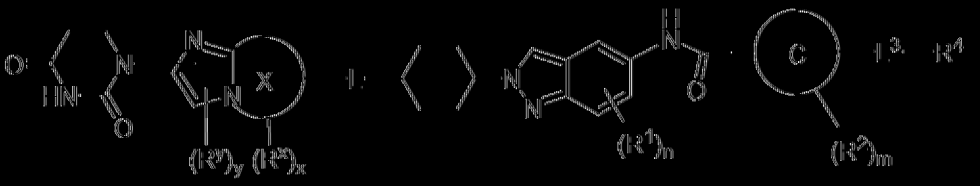
式 aa-7



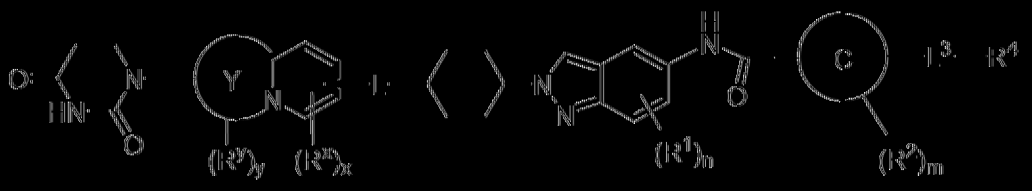
式 aa-8



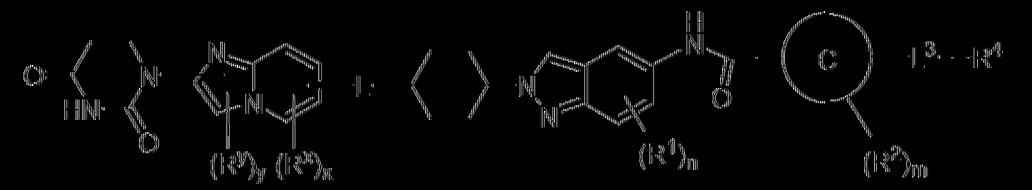
式 aa-9



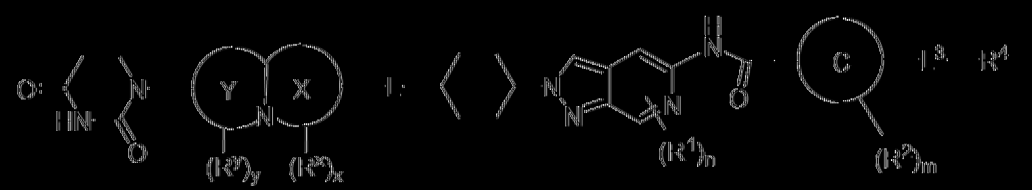
式 aa-10



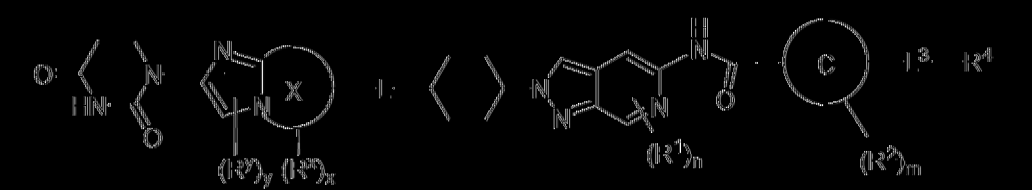
I-aa-11



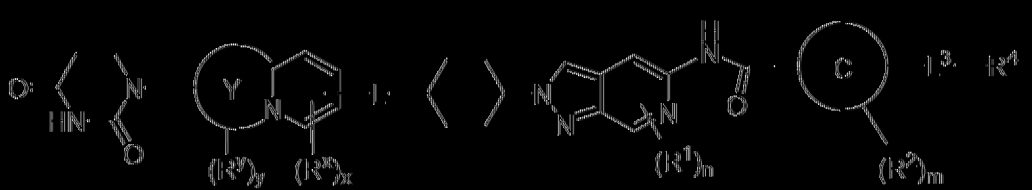
I-aa-12



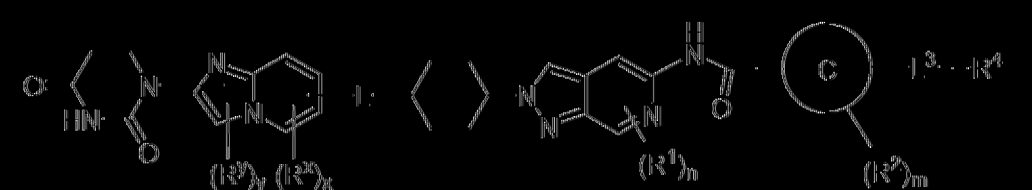
I-aa-13



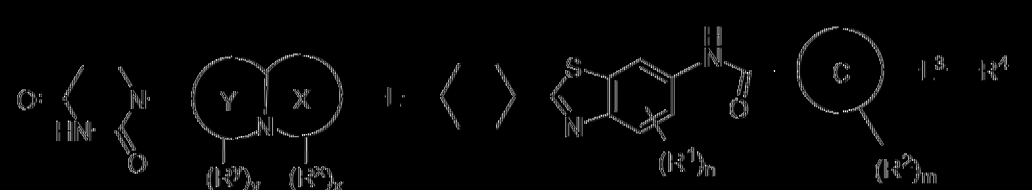
I-aa-14



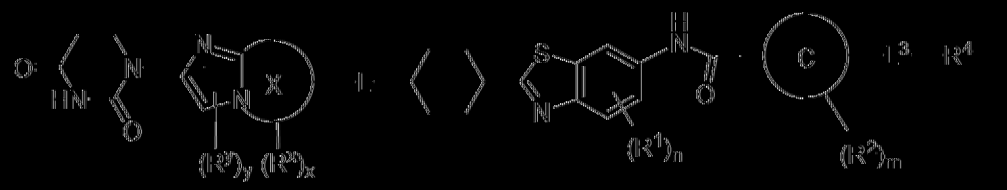
I-aa-15



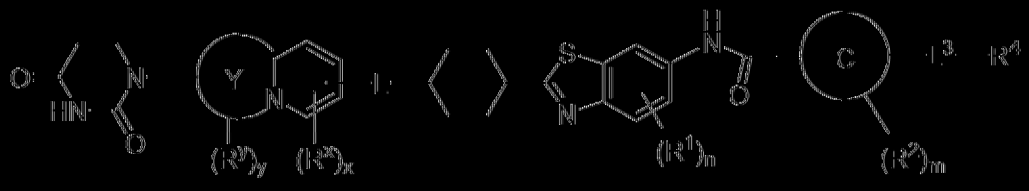
I-aa-16



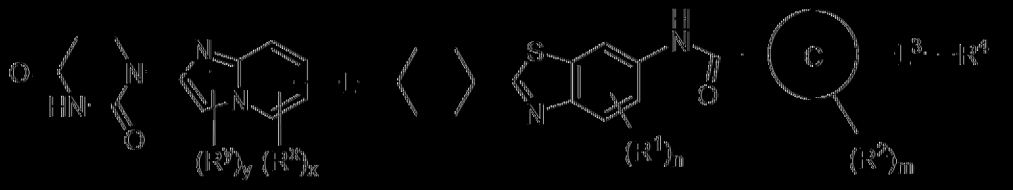
I-aa-17



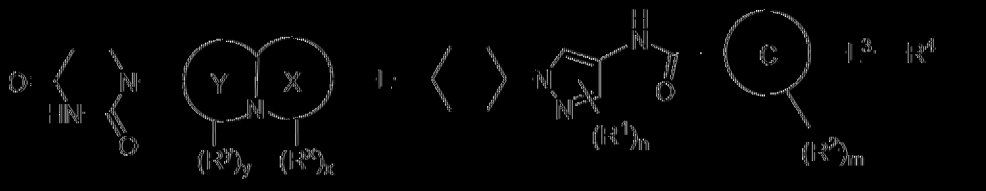
式 I-aa-18



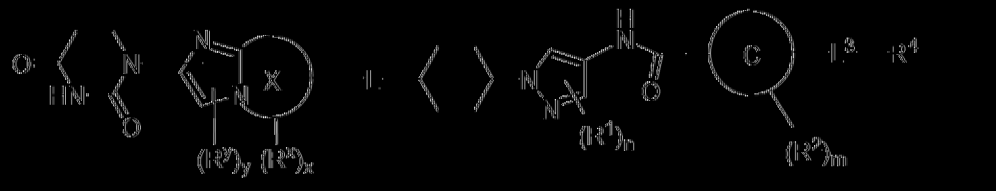
式 I-aa-19



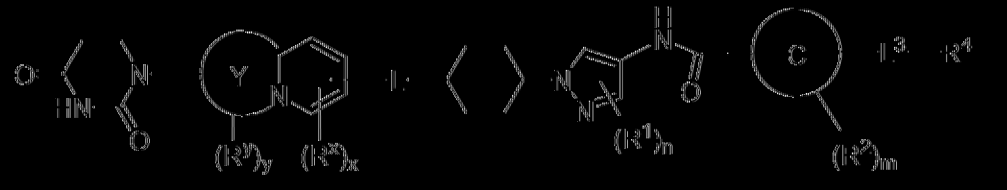
式 I-aa-20



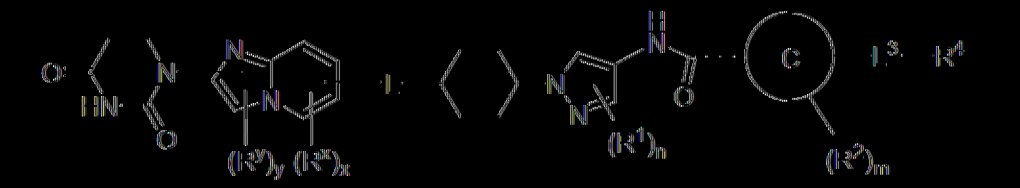
式 I-aa-21



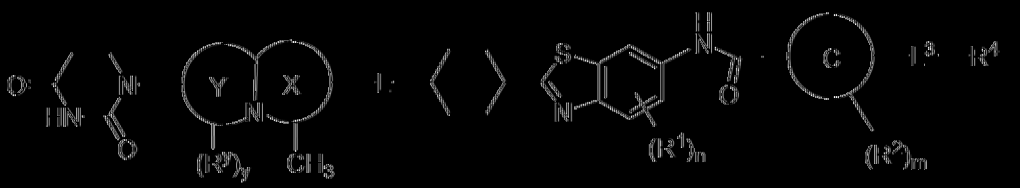
式 I-aa-22



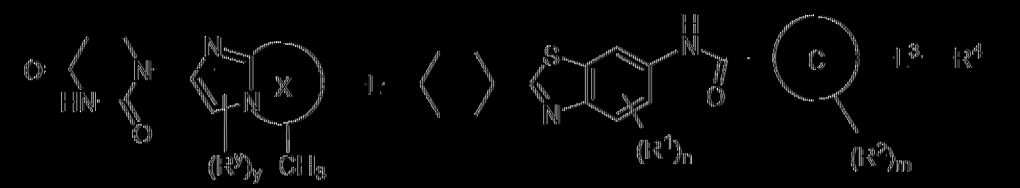
式 I-aa-23



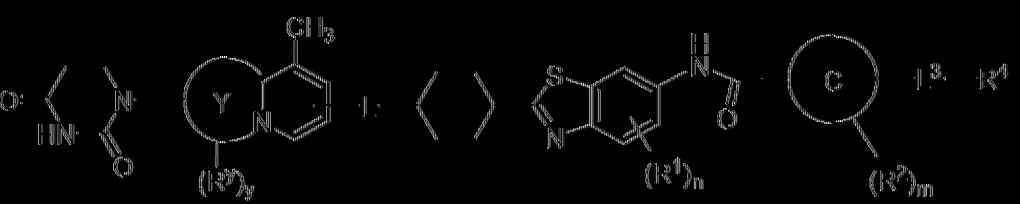
式 I-aa-24



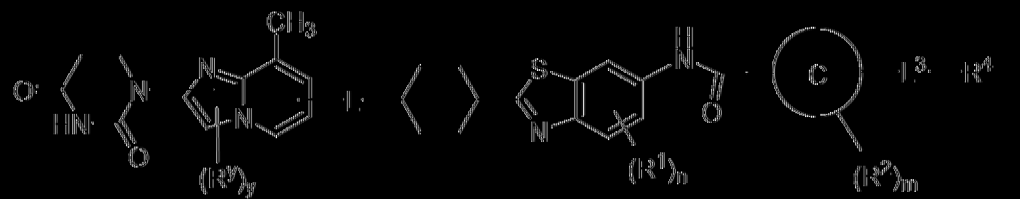
式 I-aa-25



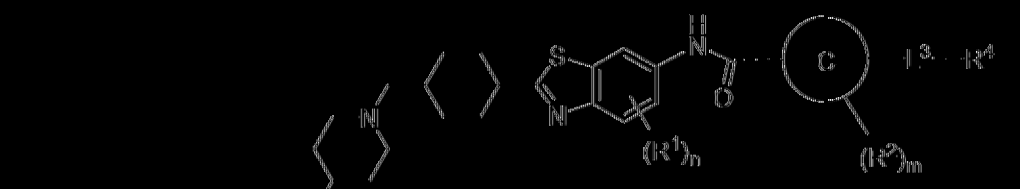
式 I-aa-26



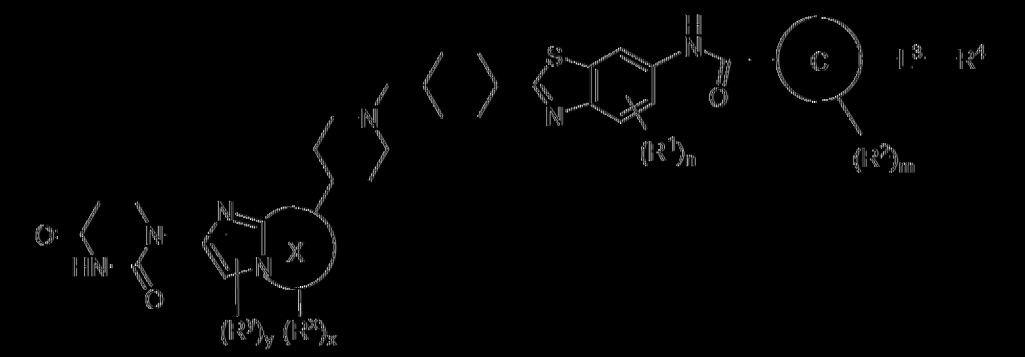
式 I-aa-27



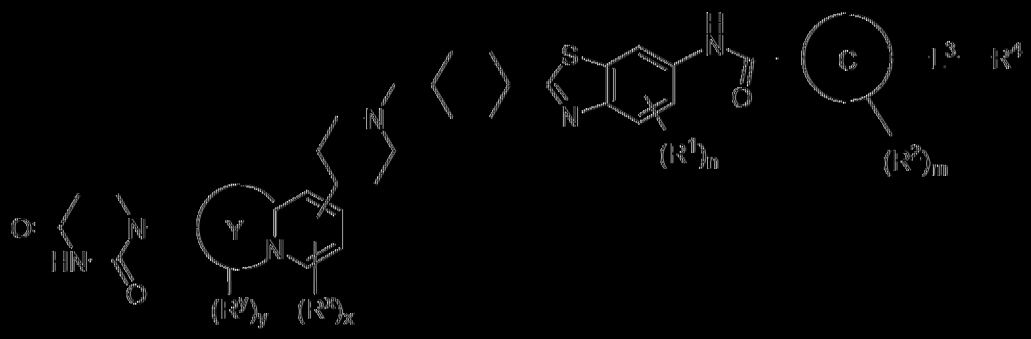
式 I-aa-28



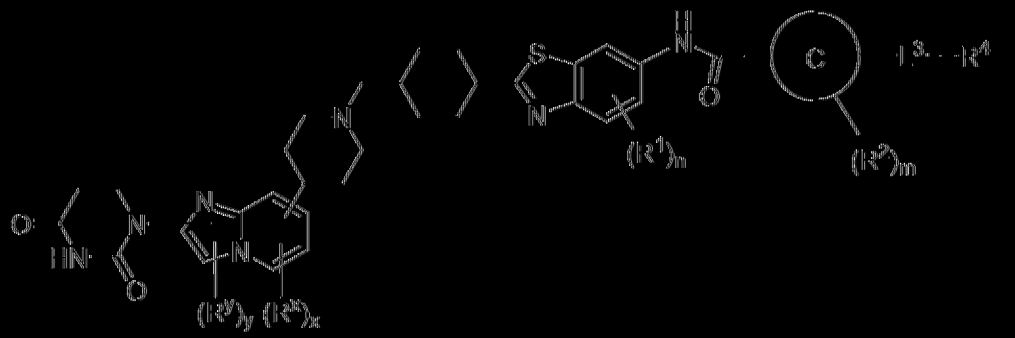
式 I-aa-29



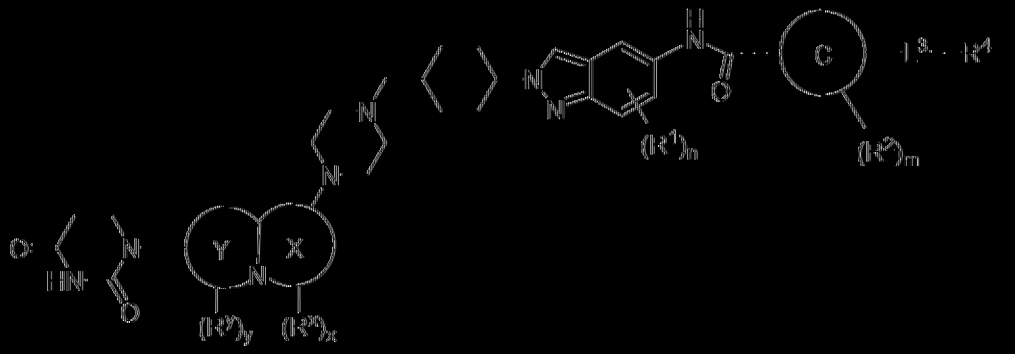
I-aa-30



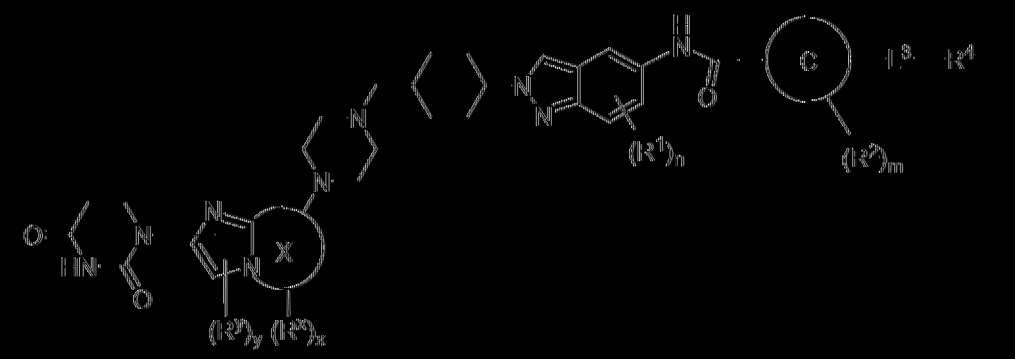
I-aa-31



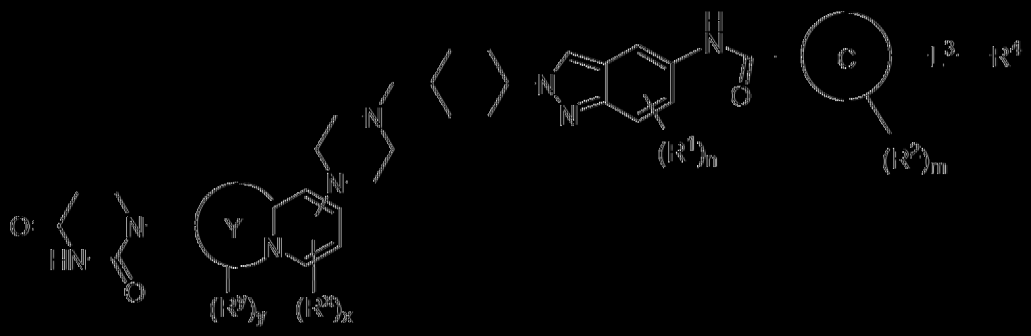
I-aa-32



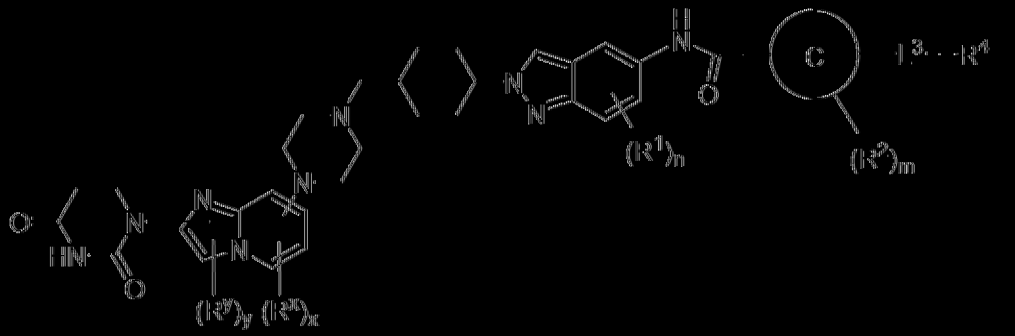
I-aa-33



式Ⅰ-aa-34



式Ⅰ-aa-35



式Ⅰ-aa-36

或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項5]

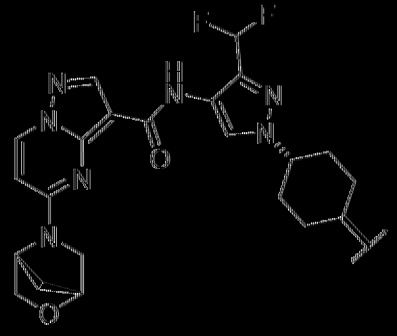
如請求項3之化合物，其中環B為具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員至9員單環或雙環雜芳環。

[請求項6]

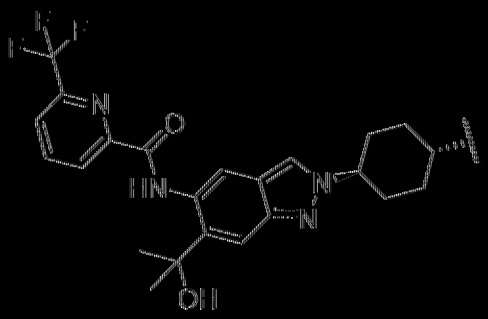
如請求項3至5中任一項之化合物，其中環C為苯基或具有1至5個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員至10員單環或雙環雜芳環。

[請求項7]

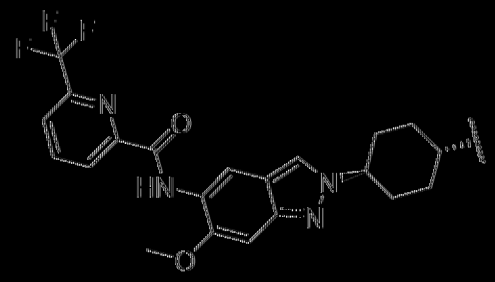
如請求項1或請求項2之化合物，其中該IRAK結合部分為



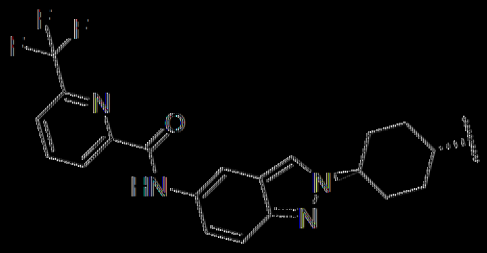
、



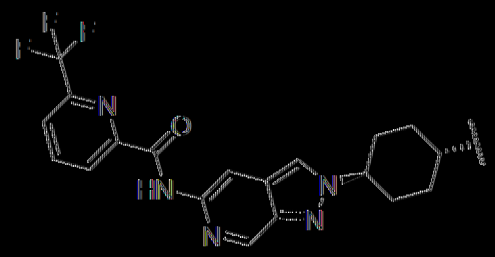
、



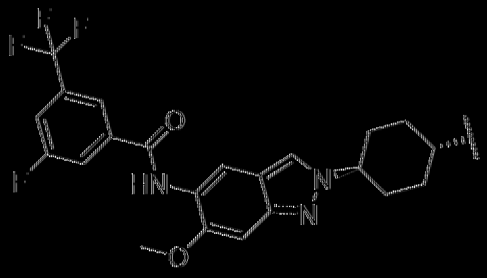
、



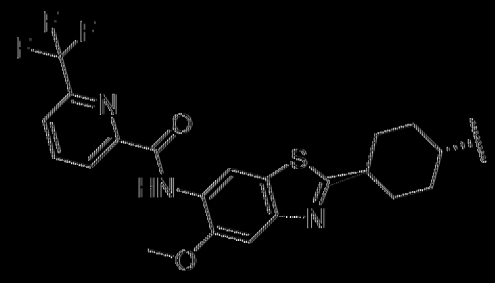
、



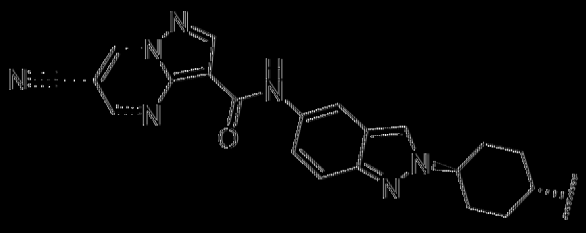
、



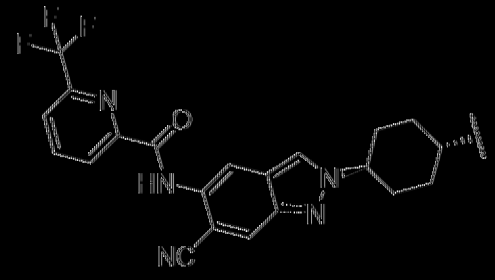
、



、



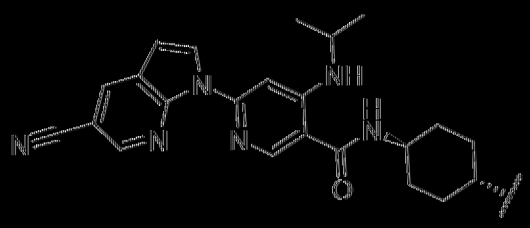
、



、



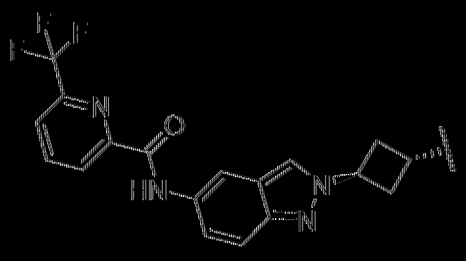
、



、



、


或

。

[請求項8]

如請求項1至7中任一項之化合物，其中L為共價鍵或二價、飽和或不飽和、直鏈或分支鏈C_{1-20}烴鏈，其中L之0至6個亞甲基單元獨立地經以下置換：Cy、O、NR、S、OC(O)、C(O)O、C(O)、S(O)、$S(O)_2$、$NRS(O)_2$、$S(O)_2NR$、NRC(O)、C(O)NR、OC(O)NR或NRC(O)O。

[請求項9]

如請求項1至8中任一項之化合物，其中該化合物係選自表1中所描繪之化合物中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽。

[請求項10]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦劑、佐劑或媒劑。

[請求項11]

如請求項10之醫藥組合物，其進一步包含另一治療劑。

[請求項12]

一種降低患者或生物樣本中IRAK4蛋白激酶之方法，其包含向該患者投與如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥組合物或使該生物樣本與如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥組合物接觸。

[請求項13]

一種治療患者中IRAK4介導之病症、疾病或病狀之方法，其包含向

該患者投與如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥組合物。

【請求項14】

如請求項13之方法，其進一步包含投與另一治療劑。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該IRAK4介導之病症、疾病或病狀係選自癌症、神經退化性疾病、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝病症、與器官移植相關之病狀、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、傳染病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病症、心血管病症及CNS病症。

【請求項16】

如請求項13之方法，其中該IRAK4介導之病症、疾病或病狀係選自MyD88驅動病症。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該MyD88驅動病症係選自ABC DLBCL、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病。

【請求項18】

一種如請求項1至9中任一項之化合物之用途，其用於製造用以治療患者中IRAK4介導之病症、疾病或病狀之藥劑。

【請求項19】

如請求項18之用途，其進一步包含用另一治療劑治療該患者。

【請求項20】

如請求項18之用途，其中該IRAK4介導之病症、疾病或病狀係選自癌症、神經退化性疾病、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、遺傳性病症、激素相關疾病、代謝病症、與器官移植相關之病狀、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、傳染病、與細胞死亡相關之病狀、凝血酶誘發之血小板凝集、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病症、心血管病症及CNS病症。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中該IRAK4介導之病症、疾病或病狀係選自MyD88驅動病症。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該MyD88驅動病症係選自ABC DLBCL、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、霍奇金氏淋巴瘤、原發性皮膚T細胞淋巴瘤及慢性淋巴球性白血病。