



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757722 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109112137

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D403/12 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/12 美國

62/833,364

(71)申請人：財團法人國家衛生研究院(中華民國) NATIONAL HEALTH RESEARCH
INSTITUTES (TW)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

(72)發明人：謝興邦 HSIEH, HSING PANG (TW)；李昆鴻 LEE, KUN HUNG (TW)；林文星 LIN,
WEN HSING (TW)；石全 SHIH, CHUAN (US)

(74)代理人：蘇建太

(56)參考文獻：

US 2012/0053192A1

US 2017/0355678A1

審查人員：蔡明秀

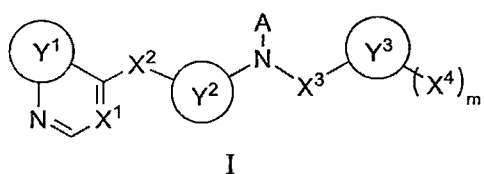
申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 63 頁

(54)名稱

以雜環化合物作為激酶抑制劑的治療用途

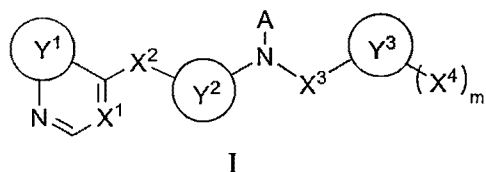
(57)摘要

本揭露提供一種如下式 I 所示的雜環化合物及含有此類化合物中之一者的醫藥組合物：



還揭示以雜環化合物中之一者治療由集落刺激因子-1 受體調節的病症之方法。

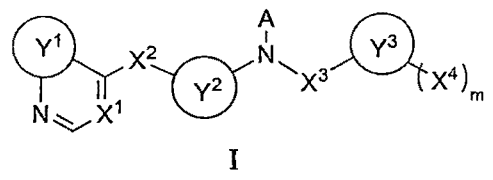
Heterocyclic compounds of formula I shown below and pharmaceutical compositions containing one of such compounds:



Also disclosed is a method of treating a condition modulated by the colony-stimulating factor-1 receptor with one of the heterocyclic compounds.

特徵化學式：

式I



I757722

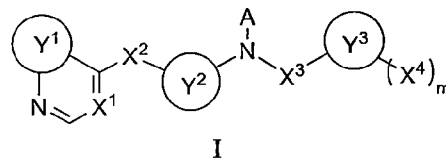
【發明摘要】

【中文發明名稱】以雜環化合物作為激酶抑制劑的治療用途

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS
FOR THERAPEUTIC USES

【中文】

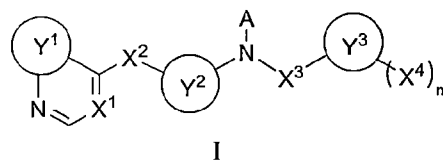
本揭露提供一種如下式I所示的雜環化合物及含有此類化合物中之一者的醫藥組合物：



還揭示以雜環化合物中之一者治療由集落刺激因子-1受體調節的病症之方法。

【英文】

Heterocyclic compounds of formula I shown below and pharmaceutical compositions containing one of such compounds:

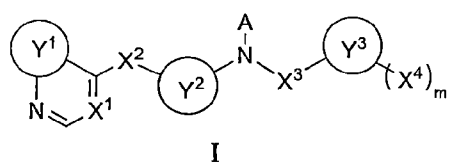


Also disclosed is a method of treating a condition modulated by the colony-stimulating factor-1 receptor with one of the heterocyclic compounds.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】式I



【發明說明書】

【中文發明名稱】以雜環化合物作為激酶抑制劑的治療用途

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS
FOR THERAPEUTIC USES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為激酶抑制劑的化合物、包含該化合物之醫藥組合物、以及該化合物或組合物之治療用途。

【先前技術】

【0002】 集落刺激因子-1受體(CSF1R)是III類酪氨酸激酶的成員。它在細胞增殖、分化、遷移及存活中扮演重要作用。參見Cannarile et al., *J. Immunother. Cancer*, 2017, 5:53。此種酪氨酸激酶的失調與多種疾病及病症有關，諸如發炎性疾病、神經疾病、心血管疾病、與骨相關的病症及癌症。

【0003】 近期研究表明，CSF1R與腫瘤相關巨噬細胞(TAMs)的分化有關。參見El-Gamal et al., *J. Med. Chem.*, 2018, 61, 5450-5466。具體地，TAMs在其表面表現出CSF1R，其與活性配體(即集落刺激因子-1受體(CSF1R))形成訊號軸。當活化後，CSF1R/CSF1訊號軸將促進單核細胞的增殖，將單核細胞分化成TAMs以及TAMs的存活。

【0004】 CSF1在幾種癌症形式中的過度表達與TAMs的活化及補充至腫瘤部位有關。TAMs改變腫瘤微環境，使其更有利於癌細胞的生長、血管生成及轉移。再者，他們可能引起腫瘤組織內的局部免疫抑制，從而導致對癌症治療的

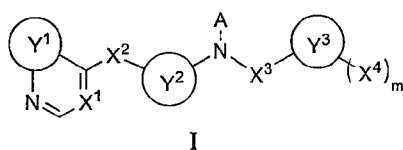
抗性。如此一來，抑制CSF1R/CSF1訊號軸為治療與CSF1過度表達相關的癌症提供了誘人的途徑。

【0005】因此，需要提供在治療與CSF1R相關的癌症中選擇性地抑制CSF1R，表現出良好的安全性，並還具有很高的體內功效的化合物。

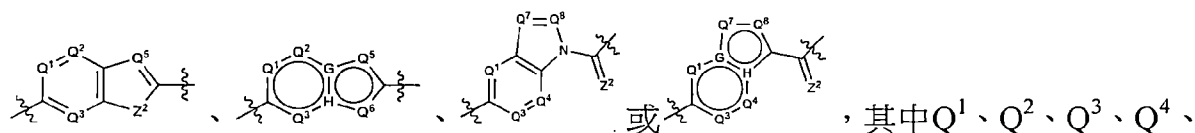
【發明內容】

【0006】本發明係基於意外發現，即某些雜環化合物有效地抑制集落刺激因子-1受體(CSF1R)。

【0007】於一態樣中，本發明係關於由式I所涵蓋的這些雜環化合物及與其類似的其他雜環化合物：



其中，A為H、C₁₋₆烷基或ORr，Rr為H或C₁₋₆烷基；Y¹為被(R¹)_n取代之苯基、被(R²)_o取代之5員雜芳基、被(R²)_o取代之5員雜環烯基或被(R²)_o取代之烯基，其中(R¹)_n中的R¹各自獨立為F、Cl、Br、NO₂、CN、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、C₅₋₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基或螺胺基，且n為0-4；而(R²)_o中的R²各自獨立為F、Cl、Br、NO₂、CN、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈環烷基、C₅₋₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基、螺胺基或C₁₋₆烷氧基，且o為0-5；X¹為N或CR³，R³為H、F、Cl、Br、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵代烷基或C₁₋₆烷氧基；X²為O、S、NH或CH₂；Y²為



其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、 Q^7 及 Q^8 各自獨立為N或 CR^4 ， R^4 為H、F、Cl、Br、CN、胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；而 Z^1 為O、S或 NRr ； Z^2 為O、S或 NRr ，且G及H分別為C或N及N或C； X^3 為被刪除、 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 或 $CH(C\equiv CH)$ ； Y^3 為 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基或具有一雜原子的 C_5 - C_6 雜環烷基，其中該雜原子為O或N；以及 $(X^4)_m$ 中的 X^4 各自獨立為F、Cl、Br、CN、 SO_2NH_2 、胺基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，且m為0-5。

【0008】術語「烷基」是指含有1-20個碳原子的直鏈或支鏈一價烴基團，例如：甲基(methyl)、乙基(ethyl)、正丙基(n-propyl)、異丙基(i-propyl)、正丁基(n-butyl)、異丁基(i-butyl)及叔丁基(t-butyl)。術語「鹵代烷基」是指被一個或多個鹵素原子取代的烷基。術語「烯基」是指含有2-20個碳原子及一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈的一價或二價烴，例如：乙烯基(ethenyl)、丙烯基(propenyl)、伸丙烯基(propenylene)、烯丙基(allyl)及1,4-丁二烯基(1,4-butadienyl)。術語「炔基」是指含有2-20個碳原子及一個或多個三鍵的直鏈或支鏈的一價或二價烴，例如：乙炔基(ethynyl)、伸乙炔基(ethynylene)、1-丙炔基(1-propynyl)、1-及2-丁炔基(1-and 2-butynyl)以及1-甲基-2-丁炔基(1-methyl-2-butynyl)。術語「芳基」是指一價的6-碳單環、10-碳雙環、14-碳三環芳香環系統，例如：苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)及蒽基(anthracenyl)。術語「雜芳基」是指具有一個或多個雜原子(諸如O、N、S或Se)的一價芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統，例如：咪唑基(imidazolyl)、吡唑基(pyrazoyl)、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基(isoxazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、吡啶基(pyridyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、

嘧啶基(pyrimidyl)、噻嗪基(pyridazinyl)、呋喃基(furyl)及噻吩基(thienyl)。術語「環烷基」是指具有3至30個碳原子(例如C₃-C₁₂)的一價或二價的飽和烴環系統，例如：環丙基(cyclopropyl)、環丁基(cyclobutyl)、環戊基(cyclopentyl)、環戊烯基(cyclopentenyl)、環己基(cyclohexyl)、1,4-環己烯(1,4-cyclohexylene)、環庚基(cycloheptyl)及環辛基(cyclooctyl)。術語「環烯基」是指具有3至30個碳(例如C₃-C₁₂)及一個或多個雙鍵的一價或二價的非芳香族烴環系統，例如：環戊烯基(cyclopentenyl)、環己烯基(cyclohexenyl)及環庚烯基(cycloheptenyl)。術語「雜環烷基」是指具有一個或多個雜原子(諸如O、N、S或Se)的一價或二價非芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統，例如：哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、二噁烷基(dioxanyl)、嗎啉基(morpholinyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranlyl)及四氫吡喃基(tetrahydropyranlyl)。術語「雜環烯基」是指具有一個或多個雜原子(諸如O、N、S或Se)及一個或多個雙鍵的一價或二價非芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統。術語「胺基」是指-NRR'基團，其中R及R'各自獨立為H、烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、雜環烷基(heterocycloalkyl)、雜環烯基(heterocycloalkenyl)、芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)、芳烷基(aralkyl)或雜芳烷基(heteroaralkyl)。術語「羰基」是指-C(O)R基團，其中R為H、烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、雜環烷基(heterocycloalkyl)、雜環烯基(heterocycloalkenyl)、烷氧基(alkoxyl)、胺基(amino)、芳基(aryl)或雜芳基(heteroaryl)。術語「亞硫醯基」是指-S(O)R基團，其中R為H、烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、雜環烷基(heterocycloalkyl)、雜環烯基(heterocycloalkenyl)、烷氧

基(alkoxyl)、胺基(amino)、芳基(aryl)或雜芳基(heteroaryl)。術語「亞胺基」是指 $-C(NR)R'$ ，其中R為H或C₁-C₆烷基，R'為H、烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、雜環烷基(heterocycloalkyl)、雜環烯基(heterocycloalkenyl)、烷氧基(alkoxyl)、胺基(amino)、芳基(aryl)或雜芳基(heteroaryl)。術語「螺胺基」是指含有一個N的一價7-11員雙環螺基團或含有一個N的一價10-16元三環螺基團。

【0009】 此外，烷基(alkyl)、烯基(alkenyl)、炔基(alkynyl)、芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、雜環烷基(heterocycloalkyl)、雜環烯基(heterocycloalkenyl)及烷氧基(alkoxyl)可以被取代或未被取代。可能的取代基包括，但不限於：D、CN、NO₂、鹵素、C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₁-C₁₀烷氧基、C₃-C₃₀環烷基、C₃-C₃₀環烯基、C₃-C₃₀雜環烷基、C₃-C₃₀雜環烯基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、胺基、鹵素、氧代(O=)(oxo)、硫酮基(S=)(thioxo)、硫代(thio)、甲矽烷基(silyl)、C₁-C₁₀烷硫基(alkylthio)、芳硫基(arylthio)、C₁-C₁₀烷基磺醯基(alkylsulfonyl)、芳基磺醯基(arylsulfonyl)、醯基胺基(acylamino)、胺基醯基(aminoacyl)、胺基硫醯基(aminothioacyl)、甲脒基(amidino)、巯基(mercapto)、醯胺基(amido)、硫脒基(thioureido)、硫氰酸根(thiocyanato)、磺醯胺基(sulfonamido)、胍基(guanidine)、脒基(ureido)、醯基(acyl)、硫代醯基(thioacyl)、醯氧基(acyloxy)、脒基(carbamido)、胺基甲醯基(carbamyl)、羧基(carboxyl)及羧酸酯(carboxylic ester)。

【0010】 式I的化合物如果適用的話包括化合物本身以及其鹽類、其立體異構體、其溶劑化物、其互變異構體、其氘代類似物(deuterated analogues)及其前驅藥。例如可以在陰離子與本發明的雜環化合物上的帶正電荷的基團(例如銨鹽

(ammonium))之間形成鹽。適合的陰離子包括氯離子(chloride)、溴離子(bromide)、碘離子(iodide)、硫酸根(sulfate)、硫酸氫根(bisulfate)、胺基磺酸根(sulfamate)、硝酸根(nitrate)、磷酸根(phosphate)、檸檬酸根(citrate)、甲磺酸根(methanesulfonate)、三氟乙酸根(trifluoroacetate)、麩胺酸(glutamate)、葡萄糖醛酸根(glucuronate)、戊二酸根(glutarate)、蘋果酸根(malate)、馬來酸根(maleate)、琥珀酸根(succinate)、富馬酸根(fumarate)、酒石酸根(tartrate)、甲苯磺酸根(tosylate)、水楊酸根(salicylate)、乳酸根(lactate)、萘酸根(naphthalenesulfonate)及醋酸根(acetate)。同樣地，也可以在陽離子與雜環化合物上帶負電荷的基團(例如羧酸根(carboxylate))之間形成鹽。適合的陽離子包括鈉離子(sodium ion)、鉀離子(potassium ion)、鎂離子(magnesium ion)、鈣離子(calcium ion)及諸如四甲基銨離子(tetramethylammonium ion)的銨陽離子(ammonium cation)。本發明的雜環化合物的鹽類也可以包含季氮原子(quaternary nitrogen atoms)。前驅藥的實例包括酯及其他藥學上可接受的衍生物，其在給予受試者時能夠提供活性雜環化合物。溶劑化物是指在活性雜環化合物與藥學上可接受的溶劑(例如水(water)、乙醇(ethanol)、異丙醇(isopropanol)、乙酸乙酯(ethyl acetate)、乙酸(acetic acid)及乙醇胺(ethanolamine))之間形成的複合物。

【0011】 本發明的另一態樣係關於包含一種或多種由式I所涵蓋的雜環化合物的醫藥組合物。該醫藥組合物可以用於治療CSF1R調節的病症。

【0012】 治療CSF1R調節的疾病(例如癌症、發炎性疾病、骨疾病或自體免疫疾病)的方法也在本發明的範圍內。該方法包括給予需求主體有效劑量的一種或多種上述的雜環化合物。

【0013】術語「療法」或「治療」是指將本發明的一種或多種雜環化合物給予患有CSF1R調節病症、此類病症或易染此病的主體，以給予治療或預防效果的目的。「有效劑量」是指給予此種效果所需的活性化合物的劑量。如本領域技術人員所認識的，有效劑量將依據所治療疾病的類型、給藥途徑、賦形劑的使用及與其他治療方法共同使用的可能性而變化。

【0014】本發明的醫藥組合物可以腸胃外(parenterally)、口服(orally)、經鼻(nasally)、經直腸(rectally)、局部(topically)或經頰(buccally)給藥。如本文所用，術語「腸胃外」是指皮下(subcutaneous)、皮內(intracutaneous)、靜脈內(intravenous)、腹膜內(intraperitoneal)、肌內(intramuscular)、關節內(intraarticular)、動脈內(intraarterial)、滑膜內(intrasynovial)、胸骨內(intrasternal)、鞘內(intrathecal)、病灶內(intralesional)或顱內注射(intracranial injection)以及任何適合的輸注技術。

【0015】無菌注射用組合物可以是在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的溶液或懸浮液，諸如在1,3-丁二醇(1,3-butanediol)中的溶液。可以使用的可接受的賦形劑及溶劑為甘露醇(mannitol)、水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲透壓的氯化鈉溶液。此外，常規上使用不揮發性油作為溶劑或懸浮介質(例如合成的甘油單酯或二酯(mono- or di-glycerides))。脂肪酸(諸如油酸(oleic acid)及其甘油酯(glyceride)衍生物)可用於製備注射劑，天然藥學上可接受的油(諸如橄欖油及蓖麻油，特別是其聚氧乙炔化形式)也可用於製備注射劑。這些油溶液或懸浮液也可以包含長鏈醇稀釋劑或分散劑、羧甲基纖維素(carboxymethyl cellulose)或類似的分散劑。也可以將其他常用的表面活性劑(諸如Tweens及Spans

或其他類似的乳化劑或生物利用度增強劑)用於藥學上可接受的固體、液體或其他劑型的製備中，以用於配製目的。

【0016】口服給藥的組合物可以是任何口服可接受的劑型，包括膠囊、片劑、乳劑及水性懸浮液、分散液及溶液。對於片劑來說，常用的載體包括乳糖及玉米澱粉。通常也添加諸如硬脂酸鎂(magnesium stearate)的潤滑劑。對於以膠囊形式的口服給藥而言，有用的稀釋劑包括乳糖及乾燥的玉米澱粉。當口服給予水性懸浮液或乳劑時，可以將活性成分懸浮或溶解在與乳化劑或懸浮劑結合的油相中。如果需要，可以添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0017】可以依據藥物製劑領域中已知的技術來製備鼻用組合物。例如，可以使用苯甲醇(benzyl alcohol)或其他適合的防腐劑、提升生物利用度的吸收促進劑、碳氟化合物(fluorocarbons)及/或本領域中已知的其他助溶劑或分散劑，將此種組合物製備為在鹽水中的溶液。

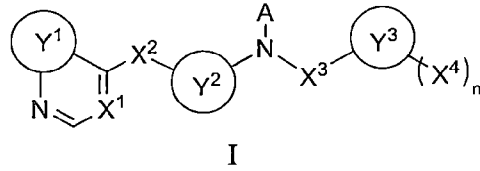
【0018】本發明的醫藥組合物也可以以栓劑的形式用於直腸給藥。

【0019】醫藥組合物中的載體必須在與組合物的活性成分相容上是「可接受的」，並較佳能夠穩定活性成分，且對於治療的主體無害。一種或多種助溶劑可用作醫藥賦形劑，用於本發明的活性雜環化合物的輸送。其他載體的實例包括膠體氧化矽(colloidal silicon oxide)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、纖維素、月桂基硫酸鈉(sodium lauryl sulfate)及D&C Yellow #10。

【0020】於下面的描述中闡述了本發明的細節。由以下幾個實施例的詳細描述以及所附的申請專利範圍，本發明的其他特徵、目的及優點將變得顯而易見。

【實施方式】

【0021】 首先詳細揭示的是式I的雜環化合物：

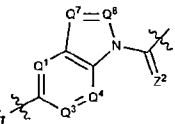


【0022】 A、Y¹、X¹、X²、Y²、X³、Y³、X⁴及m於上文的「發明內容」部分中定義。

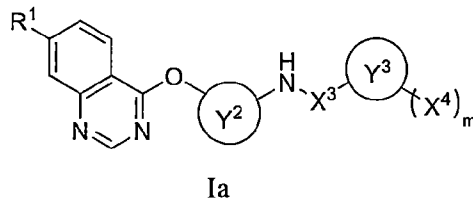
【0023】 於一實施例中，式I的化合物的Y¹為被(R¹)_n取代之苯基、被(R²)_o取代之5員雜芳基或被(R²)_o取代之5員雜環烯基，其中(R¹)_n中的R¹各自獨立為F、Cl、Br、NO₂、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈環烷基、C₅-C₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基或螺胺基；而(R²)_o中的R²各自獨立為F、Cl、Br、NO₂、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈環烷基、C₅-C₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基、螺胺基或C₁-C₆烷氧基。

【0024】 於此實施例的一亞組中，式I的化合物的Y²為 ；Y³為吡啶基；以及R¹為C₅-C₁₅雜環烷基。

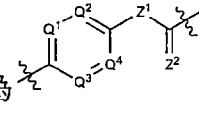
【0025】 於另一實施例中，式I的化合物的Y²為 、 或 ，其中Z²為O或NR_r。

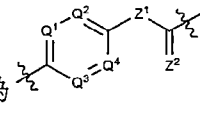
【0026】於此實施例的一亞組中，式I的化合物的Y²為  ; Y³為吡啶基；以及R¹為胺基。

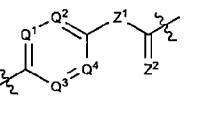
【0027】於再另一實施例中，式I的化合物是由式Ia所涵蓋的那些：

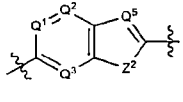
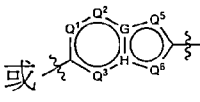
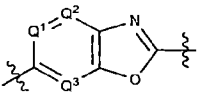


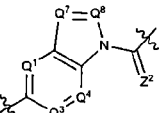
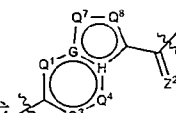
其中R¹為胺基或C₅-C₁₅雜環烷基。

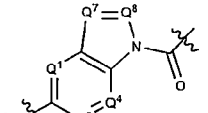
【0028】於此實施例的一亞組中，式Ia的化合物的Y²為  ; Y³為吡啶基；X³為CH₂；X⁴為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃；m為1；以及R¹較佳為胺基。

【0029】於另一亞組中，化合物的Y²為  ; Y³為苯基；X³為CH₂；X⁴各自獨立為F、Cl、Br、CN、SO₂NH₂、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷氧基或胺基；以及m為0-2。

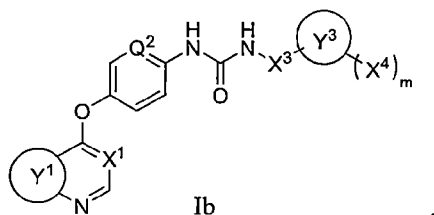
【0030】於第三亞組中，化合物的Y²為  ; Y³為苯基；X³被刪除；X⁴各自獨立為F、Cl、Br、CN、SO₂NH₂、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷氧基或胺基；以及m為0-2。

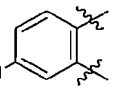
【0031】式Ia包括其中Y²為  或  ; Y³為苯基或吡啶基；以及X³為CH₂的化合物。舉例來說，Y²為  。

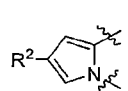
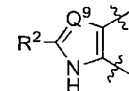
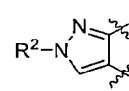
【0032】 式Ia更包括其中Y²為  或  ; Y³為苯基或吡啶

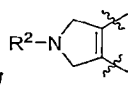

基；以及X³為CH₂的化合物。例如，Y²為  。

【0033】 於第四實施例中，本發明的雜環化合物是由式Ib所涵蓋：



【0034】 式Ib的化合物的亞組的Y¹為  ; Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂。

【0035】 於不同亞組中，式Ib的化合物的Y¹為  、  或  ; Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂，其中Q⁹為N或CR⁵，R⁵為H、F、Cl、Br、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基。

【0036】 於另一亞組中，本式的化合物的Y¹為  或  ; Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂。

【0037】 通常，式Ib的化合物的X⁴各自獨立為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃，且m為0-2。

【0038】 式I的示例性化合物包括，但不限於以下化合物：

Reagents for Organic Synthesis (2nd ed., John Wiley and Sons 2009); and G. J. Yu et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 6044-6054.

【0040】 包含一種或多種式I的雜環化合物的醫藥組合物也在本發明的範圍內。該醫藥組合物用於治療CSF1R調節的病症。

【0041】 於某些實施例中，醫藥組合物更包含以下治療劑中之一者：抗增殖劑、消炎劑、免疫調節劑及免疫抑制劑。

【0042】 於其他實施例中，醫藥組合物更包含以下治療劑中之一者：例如為阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醜(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、海普法姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、鹽酸氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲奧舒凡(treosulfan)的烷基化劑(alkylating agent)；例如為阿侖單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、尼沃單抗(nivolumab)、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及釷90替伊莫單抗(^{90}Y ibritumomab tiuxetan)的抗體；例如為硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)的靶向信號轉導抑制劑(targeted signal transduction inhibitor)；

例如為厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、7-羥基星形孢菌素(7-hydroxystaurosporine)、維拉非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)及瓦他拉尼(vatalanib)的激酶抑制劑；例如為DJ-927、多西他賽(docetaxel)、TPI 287、紫杉醇(paclitaxel)及DHA-紫杉醇(DHA-paclitaxel)的紫杉烷(taxane)；例如為阿利維A酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維A酸(isotretinoin)及維A酸(tretinoin)的類維生素A(retinoid)；例如為依托泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊苷(teniposide)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)的生物鹼；例如為博來黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)及普卡黴素(plicamycin)的抗生素；例如為AE-941、ABT-510、2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol)、來那度胺(lenalidomide)及沙利度胺(thalidomide)的抗血管生成劑(antiangiogenic agent)；例如為安吡啶(amsacrine)、依地卡林(edotecarin)、依喜替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)、7-乙基-10-羥基喜樹鹼(7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin)、魯比替康(rubitecan)、拓撲替康(topotecan)及9-氨基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)的拓撲異構酶抑制劑(topoisomerase inhibitor)；例如由阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、

克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、呋氟尿嘧啶(ftorafur)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、硫鳥嘌呤(thioguanine)及三甲曲沙(trimetrexate)的抗代謝物(antimetabolite)；例如由阿那曲唑(anastrozole)、雄激素(androgens)、布舍瑞林(buserelin)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)的激素或激素拮抗劑；例如為咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α (interferon- α)及白介素-2(interleukin-2)的生物反應調節劑(biological response modifier)；吲哚胺2,3-二加氧酶抑制劑(indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor)；例如為3-氨基-2-甲脞硫縮胺基脲(3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone)、阿曲生坦(altrasentan)、胺麩精(aminoglutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西崙吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、伊沙貝比隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默生(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、睪內酯酮(testolactone)及噻唑呋林(tiazofurin)的化學治療劑；雷帕黴素(rapamycin)抑制劑的哺乳動物靶標；磷酸肌醇(phosphoinositide)3-激酶抑制劑；細胞週期蛋白依賴性激酶4(cyclin-dependent kinase 4)抑制劑；蛋白激酶B抑制劑；熱激蛋白90抑制劑(heat

shock protein 90)；法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑；芳香酶(aromatase)抑制劑(諸如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane))；絲裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)抑制劑；酪氨酸(tyrosine)激酶抑制劑；表皮生長因子受體抑制劑；程序性細胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1)抑制劑；程序性死亡配體1(programmed death-ligand 1)抑制劑；或白介素8(interleukin 8)受體 β 抑制劑。

【0043】 使用一種或多種上述雜環化合物治療CSF1R調節的病症的方法仍在本發明的範圍內。例如，疾病可例如為急性髓細胞性白血病(acute myeloid leukemia)、膀胱癌(bladder cancer)、乳腺癌(breast cancer)、子宮頸癌(cervical cancer)、結腸癌(colon cancer)、胃癌(gastric cancer)、胃腸道間質瘤(gastrointestinal stromal tumor)、多形膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme)、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、腎癌(kidney cancer)、肝癌(liver cancer)、肺癌(lung cancer)、黑色素瘤(melanoma)、轉移性腫瘤(metastatic tumor)、卵巢癌(ovarian cancer)、胰腺癌(pancreatic cancer)、色素性絨毛狀滑膜炎(pigmented villonodular synovitis)、前列腺癌(prostate cancer)、腱鞘膜巨細胞瘤(tenosynovial giant cell tumors)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、粒細胞性白血病(myelocytic leukemia)、骨癌(bone cancer)、腎癌(renal cancer)、腦癌(brain cancer)、骨髓增生性疾病(myeloproliferative disorder)、食道癌(esophageal cancer)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)、葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、大腸癌(colorectal cancer)、頭頸癌(head and neck cancer)、星形細胞瘤(astrocytoma)及肺腺癌(pulmonary adenocarcinoma)的癌症；例如為銀屑病關節炎(psoriatic

arthritis)、關節炎(arthritis)、哮喘(asthma)、甲狀腺炎(thyroiditis)、腎小球腎炎(glomerular nephritis)、動脈粥樣硬化(atherosclerosis)、銀屑病(psoriasis)、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、系統性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)、皮膚性紅斑狼瘡(cutaneous lupus erythematosus)、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、I型糖尿病(type I diabetes)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、人類免疫缺陷病毒性腦炎(human immunodeficiency virus encephalitis)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)及癲癇病(epilepsy)的發炎性疾病(inflammatory disorder)或自體免疫性疾病(autoimmune disease)；或例如為骨質疏鬆症(osteoporosis)、骨關節炎(osteoarthritis)、牙周炎(periodontitis)、假體周圍骨溶解(periprosthetic osteolysis)及柏哲德氏症(Paget's disease)的骨疾病。

【0044】 無需進一步詳細闡述，相信本領域的技術人員可以基於上文描述最大程度地利用本發明。因此，以下具體實施例應被解釋為僅僅是說明性的，而不以任何方式限制本揭露的其餘部分。本文引用的所有出版物均全文引用以做為參考。

【0045】 實施例1：雜環化合物的合成

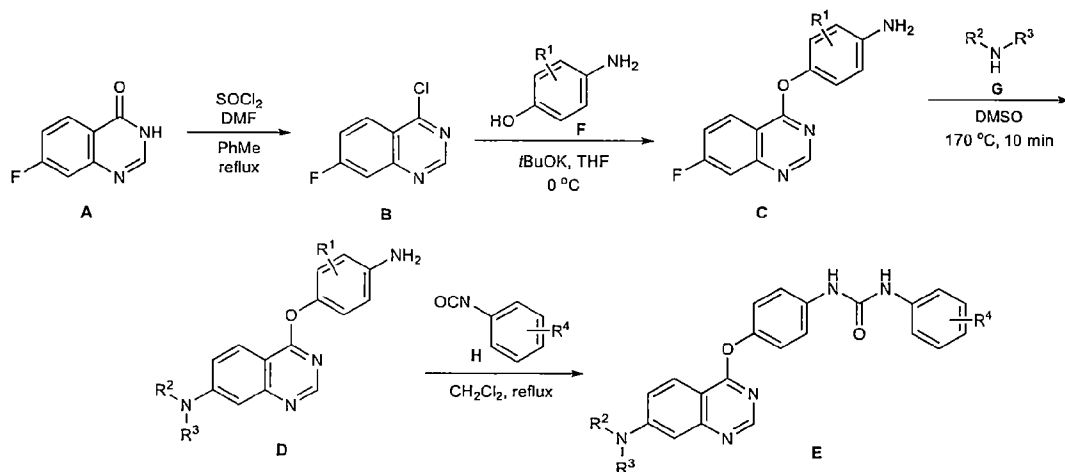
【0046】 下表1中所示的本發明的示例性化合物由方案1、方案2、方案3或方案4中所示的程序製備。表1包括化合物的質譜數據。

【0047】 所有化學藥品及溶劑均購自商業供應商，並按原樣使用。除非另有說明，否則所有反應均在乾燥氮氣氣氛下進行。使用默克60 F254(Merck 60 F254)矽膠玻璃背板(5×10 cm)由薄層色譜法監測反應，並在紫外線照射(254 nm)

或通過噴塗磷鉬酸(phosphomolybdic acid)試劑(Aldrich)接著在80°C加熱下目視檢測區域。於CEM Discover SP系統中進行微波反應。

【0048】藉由使用默克矽膠60(Merck Kieselgel 60), No.9385, 230-400篩目ASTM矽膠作為固定相進行快速管柱色譜。在Varian Mercury-300或Varian Mercury-400光譜儀上測量質子核磁共振波(^1H NMR)光譜。相對於溶劑峰的共振, 以 δ (delta)尺度記錄了百萬分之幾(ppm)的化學位移。以下縮寫用於描述耦合: s = 單重態; d = 雙重態; t = 三重態; q = 四重態; quin = 五重態; ABq = AB四重態; AA'XX' = 二階AA'XX'模式; app. = 明顯的; br = 廣泛的; 以及m = 多重態。

【0049】液相色譜質譜(LCMS)數據是使用安捷倫MSD-1100 ESI-MS/MS (Agilent MSD-1100 ESI-MS/MS), Agilent 1200系列LC/MSD VL或沃特斯Acquity UPLC-ESI-MS/MS (Waters Acquity UPLC-ESI-MS/MS)系統獲得的。



方案1

【0050】於方案1中列出的試劑及溶劑中, SOCl_2 為亞硫酰氯(thionylchloride); DMF為二甲基甲酰胺(dimethylformamide); PhMe為甲苯(toluene); *t*BuOK為叔丁醇鉀(potassium tert-butoxide); THF為四氫呋喃

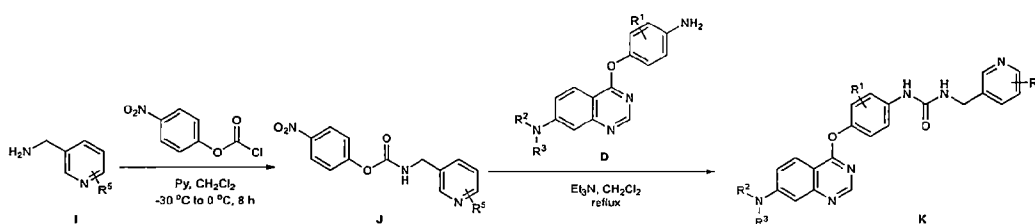
(tetrahydrofuran)；DMSO為二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)；以及CH₂Cl₂為二氯甲烷(methylene chloride)。

【0051】 4-氯-7-氟喹啉(4-Chloro-7-fluoroquinazoline)(B)。在無水PhMe(30 mL)中的7-氟喹啉-4-醇(7-fluoroquinazolin-4-ol)化合物A(6.32 g, 38.5 mmol)的懸浮液中，添加SOCl₂(22 mL, 7.7 eq.)及DMF(2.6 mL)。將所得的混合物回流10小時，然後將混合物冷卻至室溫，以水(200 mL)淬火，並用乙酸乙酯(EtOAc; 170 mL)萃取。以水(300 mL)及鹽水(30 mL)洗滌合併的有機萃取物，以硫酸鈉(Na₂SO₄)乾燥，並濃縮得到黃色固體的化合物B(6.08 g, 86%)。C₈H₄ClFN₂的LCMS (ESI) m/z理論值：182、184；實測值：183、185 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.2 Hz, ⁴*J*_{F,H} = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, ³*J*_{F,H} = 9.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, ³*J*_{F,H} = 8.4 Hz, 1H)。

【0052】 4-((7-氟喹啉-4-基)氧基)苯胺(4-((7-fluoroquinazolin-4-yl)oxy)aniline)(C)。將在無水THF(100 mL)中的4-胺基苯酚(4-aminophenol)F(3.05 g, 28.0 mmol)及t-BuOK(3.14 g, 28.0 mmol)的混合物以0 °C攪拌20分鐘。隨後，將化合物B(4.44 g, 24.3 mmol)緩慢地分批加入，然後將反應混合物以0 °C攪拌3小時，在此期間形成懸浮液。之後，將懸浮液通過矽藻土墊過濾，該墊用THF沖洗。蒸發除去濾液中的THF以得到粗殘餘物。將殘餘物懸浮在甲醇(MeOH)中，並經超聲處理以形成固體。通過過濾收集固體，並乾燥得到灰白色固體的標題化合物C(5.47 g, 88%)。C₁₄H₁₀BrN₃O的LCMS (ESI) m/z理論值：255；實測值：256 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 9.2 Hz, ⁴*J*_{F,H} = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, ³*J*_{F,H} = 9.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd,

$J = 9.6$ Hz, 1H), 7.52 (AA'XX', $J_{AX} = 8.8$ Hz, $J_{AX'} = 0$ Hz, $J_{AA'} = 2.6$ Hz, $J_{XX'} = 2.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.32–7.27 (m, 3H), 7.19 (AA'XX', $J_{AX} = 8.8$ Hz, $J_{AX'} = 0$ Hz, $J_{AA'} = 2.6$ Hz, $J_{XX'} = 2.6$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.12 (s, 6H)。

【0055】 化合物1、2、3、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、52及106以類似於化合物4的方式用適當的胺G及異氰酸酯H製備。



方案2

【0056】 於方案2中列出的試劑及溶劑中，Py為吡啶；以及Et₃N為三乙胺 (triethylamine)。

【0057】 4-硝基苯基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)胺基甲酸酯 (4-nitrophenyl((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)carbamate)(J)。在CH₂Cl₂(50 mL)中的(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methanamine)I(2.69 g, 15.3 mmol)及Py(1.23 mL, 15.3 mmol)的-30 °C溶液中，緩慢加入氯甲酸4-硝基苯酯(4-nitrophenyl chloroformate)(3.85 g, 19.1 mmol)。將反應混合物攪拌8小時，並使其緩慢升溫至0 °C。隨後，將水(50 mL)添加至反應混合物，然後將混合物攪拌20分鐘，在此期間形成懸浮液。通過矽藻土墊將反應混合物過濾除去懸浮液中的顆粒。濾液用2% 硫酸氫鈉(sodium bisulfate)溶液(20 mL)、2% 碳酸氫鈉(sodium

bicarbonate)溶液(40 mL)、水(20 mL)及鹽水(3 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。通過管柱色譜法純化粗殘餘物，得到為白色固體的標題產物J(3.33 g，定量)。C₁₄H₁₀F₃N₃O₄的LCMS (ESI) m/z理論值：341；實測值：342 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.26 (AA'XX', J_{AX} = 9.2 Hz, $J_{\text{AX}'}$ = 0 Hz, $J_{\text{AA}'}$ = 2.6 Hz, $J_{\text{XX}'}$ = 2.6 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (AA'XX', J_{AX} = 9.2 Hz, $J_{\text{AX}'}$ = 0 Hz, $J_{\text{AA}'}$ = 2.6 Hz, $J_{\text{XX}'}$ = 2.6 Hz, 2H), 5.68 (br t, 1H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。

【0058】 1-(4-((7-(二甲基胺基)喹啶啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)) 甲 基) 脲

(1-(4-((7-(dimethylamino)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)urea)(化合物27，K)。在CH₂Cl₂(95 mL)中的化合物J(2.19 g，6.43 mmol)及化合物D(1.06 g，3.78 mmol)的溶液中，添加Et₃N(1.05 mL)。將反應混合物回流4天，在此期間形成懸浮液。通過過濾收集懸浮液中的顆粒，並用過量的CH₂Cl₂沖洗，得到為白色固體的標題產物K(1.33 g，73%)。C₂₄H₂₁F₃N₆O₂的LCMS (ESI) m/z理論值：482；實測值：483 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (AA'XX', J_{AX} = 8.8 Hz, $J_{\text{AX}'}$ = 0 Hz, $J_{\text{AA}'}$ = 2.6 Hz, $J_{\text{XX}'}$ = 2.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (AA'XX', J_{AX} = 8.8 Hz, $J_{\text{AX}'}$ = 0 Hz, $J_{\text{AA}'}$ = 2.6 Hz, $J_{\text{XX}'}$ = 2.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 6H)。

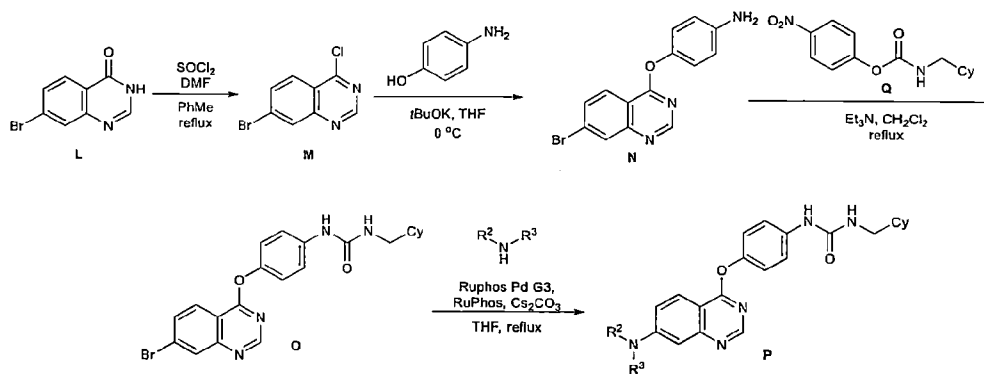
【0059】 1-(4-((7-(二甲基胺基)喹啶啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-甲基吡啶基)-3-基)) 甲 基) 脲

(1-(4-((7-(dimethylamino)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)urea)(化合物65, K) $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$ 的LCMS (ESI) m/z 理論值：428；實測值：429 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (AA'XX', $J_{AX}=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (AA'XX', $J_{AX}=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.44 (s, 3H)。

【0060】 1-(4-((7-(二甲基胺基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-甲基吡啶基)-3-基)甲基)脲

(1-(4-((7-(dimethylamino)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)urea)(化合物66, K) $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$ 的LCMS (ESI) m/z 理論值：444；實測值：445 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (AA'XX', $J_{AX}=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (AA'XX', $J_{AX}=8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.44 (s, 3H)。

【0061】 化合物23、24、25、28、30、33、36、39、40、42、43、44、49、50、51、54、55、56、57、58、59、60、63、65、66、87、90、91、92、96及101以類似於化合物27的方式用適當的胺H及苯胺D製備。



方案3

【0062】於方案3中列出的試劑、溶劑及催化劑中， SOCl_2 為亞硫醯氯(thionylchloride)；RuPhos Pd G3為(2-二環己基磷基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-2'-氨基-1,1'-聯苯]甲磺酸鈣(II)甲磺酸鹽((2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl)[2-2'-amino-1,1'-biphenyl]] palladium(II) methanesulfonate)；RuPhos為2-二環己基磷基-2',6'-二異丙氧基聯苯(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl)；以及 Cs_2CO_3 為碳酸銣(cesium carbonate)。

【0063】4-氯7-溴喹啉(4-Chloro-7-bromoquinazoline)(M)。在無水PhMe(6 mL)中的7-溴喹啉-4-醇(7-bromoquinazolin-4-ol)L(1.17 g, 5.20 mmol)的懸浮液中，添加 SOCl_2 (6 mL)及DMF(0.6 mL)。將所得的混合物以95 °C攪拌9小時，冷卻至室溫，以水(100 mL)淬火，並用EtOAc(70 mL)萃取。以水(200 mL)及鹽水(5 mL)洗滌合併的有機萃取物，用 Na_2SO_4 乾燥並濃縮，得到為黃色固體的標題產物M(1.26 g, 99%)。 $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrClN}_2$ 的LCMS (ESI) m/z理論值：242、244、246；實測值：243、245、247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H)。

【0064】 4-((7- 溴 喹 啶 啉 -4- 基) 氧 基) 苯 胺
 (4-((7-Bromoquinazolin-4-yl)oxy)aniline)(N)。將在無水THF(15 mL)中的4-胺基苯
 酚(4-aminophenol)(0.678 g, 6.21 mmol)及t-BuOK(0.668 g, 5.95 mmol)的混合物
 以0 °C攪拌20分鐘。隨後，將4-氯-7-溴喹啶啉M(4-chloro-7-bromoquinazoline
 M)(1.26 g, 5.17 mmol)緩慢地分批加入，然後將反應混合物以0 °C攪拌3小時，
 在此期間形成懸浮液。將該懸浮液通過矽藻土墊過濾，該墊用THF(20 mL)沖洗，
 並將所得的濾液蒸發以得到粗固體。將粗固體懸浮於MeOH(6 mL)中，並經超聲
 處理。通過過濾收集懸浮液中的顆粒並乾燥，得到為灰白色固體的標題產物
 N(1.461 g, 89%)。C₁₄H₁₀BrN₃O的LCMS (ESI) m/z理論值：315、317；實測值：
 316、318 [M+H]⁺。

【0065】 1-(4-((7-溴喹啶啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲
 基) 脲
 (1-(4-((7-Bromoquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)
 methyl)urea)(O；化合物31)。在CH₂Cl₂(6 mL)中的4-((7-溴喹啶啉-4-基)氧基)苯胺
 N(4-((7-Bromoquinazolin-4-yl)oxy)aniline N)(305 mg, 0.964 mmol)及化合物Q(461
 mg, 1.35 mmol)的溶液中，添加Et₃N(0.27 mL)。將所得的混合物回流1.5天，在
 此期間形成懸浮液。通過過濾收集懸浮液中的顆粒，並用過量的CH₂Cl₂沖洗，
 得到為白色固體的標題產物O(462 mg, 93%)。C₂₂H₁₅BrF₃N₅O₂的LCMS (ESI) m/z
 理論值：517、519；實測值：518、520 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ
 8.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz,
 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz,

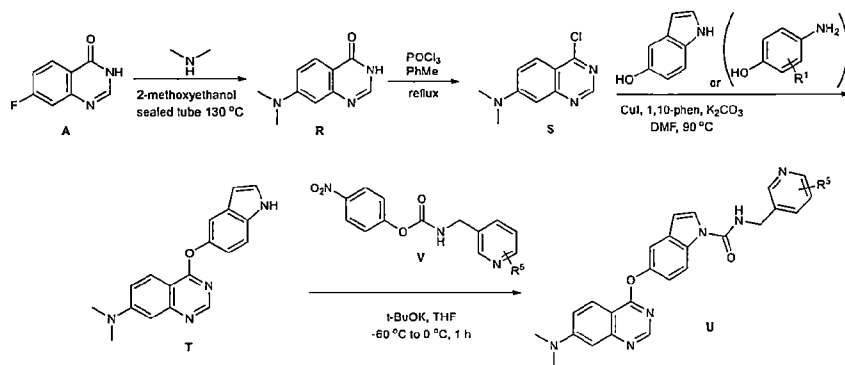
1H), 7.50 (AA'XX', $J_{AX} = 9.0$ Hz, $J_{AX'} = 0$ Hz, 2H), 7.21 (AA'XX', $J_{AX} = 9.0$ Hz, $J_{AX'} = 0$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

【0066】 1-(4-((7-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲
 (1-(4-((7-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)urea)(P；化合物34)。將新鮮蒸餾的THF(4 mL)用氬氣淨化20分鐘，然後添加化合物O(50 mg，0.097 mmol)、Cs₂CO₃(47 mg，0.15 mmol)、順式2,6-二甲基哌嗪(cis-2,6-dimethylpiperazine)(17 mg，0.15 mmol)、Ruphos(4.1 mg，0.009 mmol)及Ruphos Pd G3(4.1 mg，0.005 mmol)以形成懸浮液。將所得的混合物在氬氣下攪拌5分鐘。隨後，將反應混合物回流整夜。通過矽藻土墊過濾所得的淺黃色溶液，並將濾液濃縮以得到殘餘物。殘餘物通過管柱色譜法純化，得到為白色固體的標題產物P(49 mg，92%)。C₂₈H₂₈F₃N₇O₂的LCMS (ESI) m/z理論值：551；實測值：552 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (AA'XX', $J_{AX} = 9.2$ Hz, $J_{AX'} = 0$ Hz, 2H), 7.17–7.13 (m, 3H), 6.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.91–3.88 (m, 2H), 2.87–2.82 (m, 2H), 2.39–2.33 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

【0067】 1-(4-((7-(4-羥基哌啶-1-基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)脲
 (1-(4-((7-(4-hydroxypiperidin-1-yl)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)urea)(P；化合物30)。與化合物34類似，由化合物31製

得化合物30，並獲得白色固體。C₂₈H₂₈F₃N₇O₂的LCMS (ESI) m/z理論值：538；實測值：539 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.82 (br s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 3H), 7.15–7.11 (m, 3H), 6.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87–3.81 (m, 2H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.21–3.14 (m, 1H), 1.87–1.83 (m, 2H), 1.51–1.43 (m, 2H)。

【0068】類似於化合物34以製備化合物24、96、97、98、99、100。



方案4

【0069】於方案3中列出的試劑、溶劑及催化劑中，POCl₃為磷醯氯(phosphoryl chloride)；CuI為碘化銅(copper iodide)；1,10-phen為1,10-菲咯啉(1,10-phenanthroline)；K₂CO₃為碳酸鉀(potassium carbonate)；以及*t*BuOH為叔丁醇(tert-butanol)。

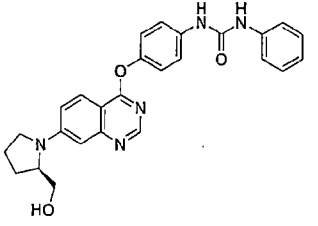
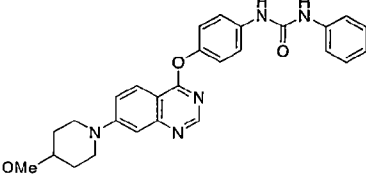
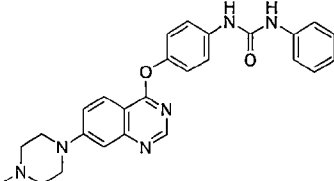
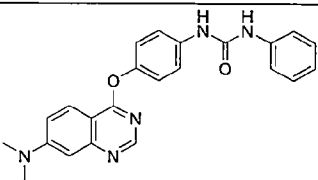
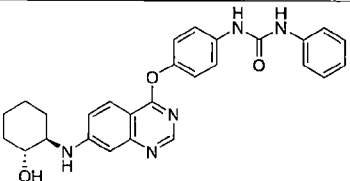
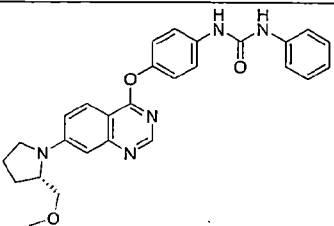
【0070】7-(二甲基胺基)喹唑啉-4(3H)-酮(7-(Dimethylamino)quinazolin-4(3H)-one)(R)。在2-甲氧基乙醇(2-methoxyethanol)(60 mL)中的7-氟喹唑啉-4(3H)-酮(7-fluoroquinazolin-4(3H)-one)A(1.65 g, 10.1 mmol)及二甲胺(dimethylamine)(2 M於THF中，20 mL，40.2 mmol)的溶液於250 mL密封管中以130 °C攪拌1天，在此期間形成固體。隨後，將反應混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。將所得的殘餘

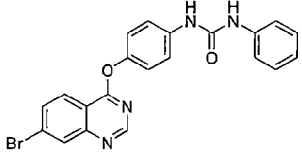
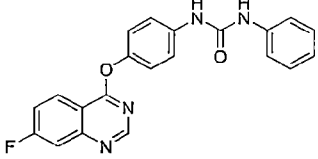
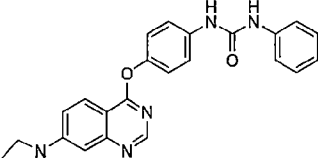
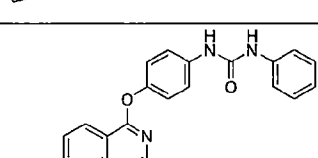
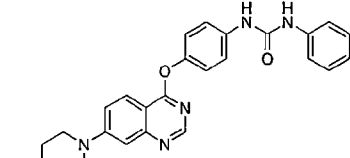
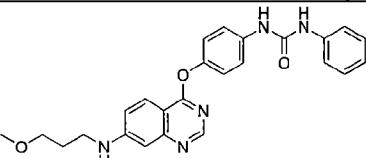
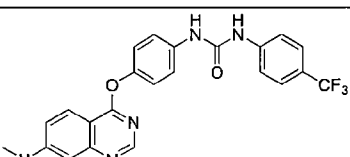
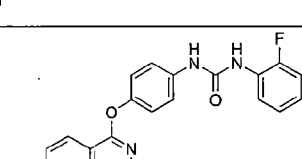
洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物懸浮在 MeOH 中，並通過過濾收集顆粒，得到為白色固體的標題產物T(381 mg, 81%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 的LCMS (ESI) m/z 理論值：304；實測值：305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

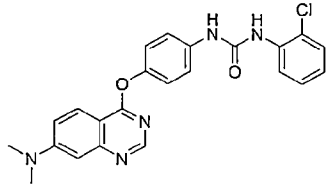
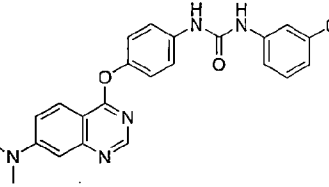
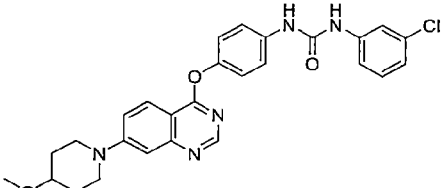
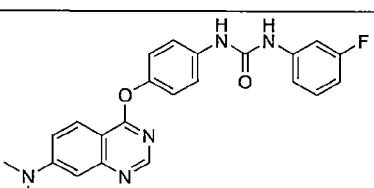
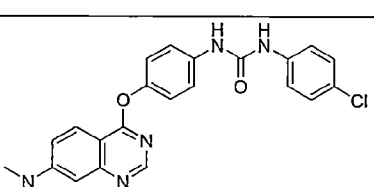
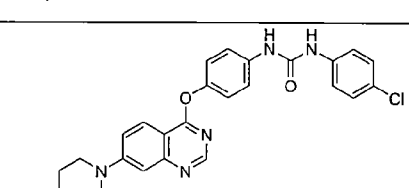
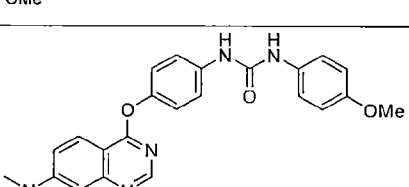
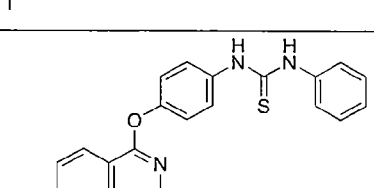
【0073】 5-((7-(二甲基氨基)喹啶啉-4-基)氧基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-吲哚-1-羧酰胺
(5-((7-(dimethylamino)quinazolin-4-yl)oxy)-N-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)-1H-indole-1-carboxamide)(U；化合物67)。在無水THF(5 mL)中的4-(4-氨基-3-甲氧基苯氧基)-N,N-二甲基喹啶啉-7-胺(4-(4-amino-3-methoxyphenoxy)-N,N-dimethylquinazolin-7-amine)T(170 mg, 0.95 mmol)的溶液中，添加NaH(60%於油中，112 mg, 2.79 mmol)。將所得的混合物在室溫攪拌20分鐘。隨後，將混合物冷卻至 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ，並分三部分添加4-硝基苯基((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(4-nitrophenyl((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methyl)carbamate)V(574 mg, 1.68 mmol)，然後將混合物緩慢升溫至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ，攪拌1小時，並用飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液淬火。減壓下去除溶劑，並將所得的殘餘物用EtOAc(35 mL)稀釋，用水(80 mL)及鹽水(3 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。通過管柱色譜法純化粗殘餘物，得到為白色固體的標題產物U(171 mg, 65%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ 的LCMS (ESI) m/z 理論值：506；實測值：507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H) 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.13 (s, 6H)。

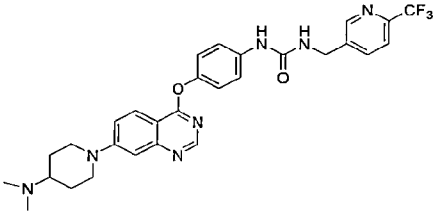
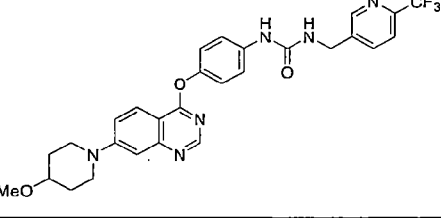
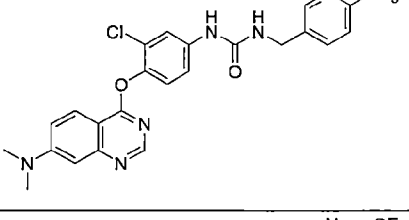
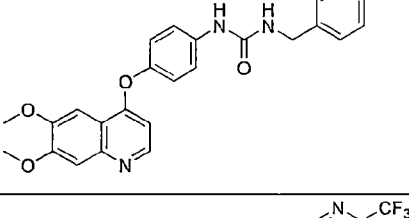
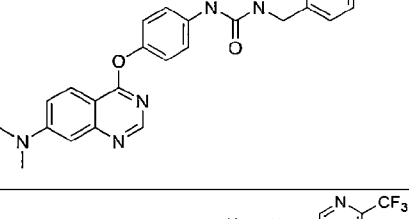
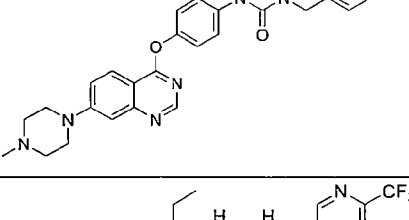
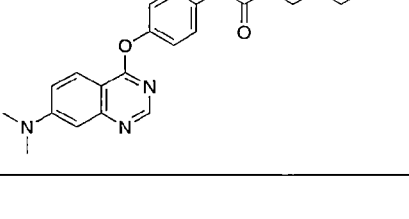
【0074】 化合物29、35、38、64、68、69、83及89以類似於化合物67的方式製備。

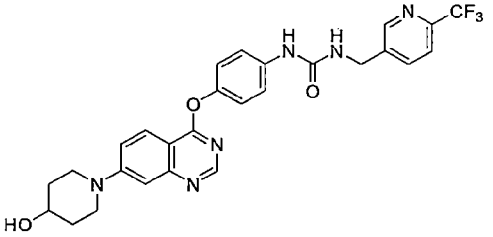
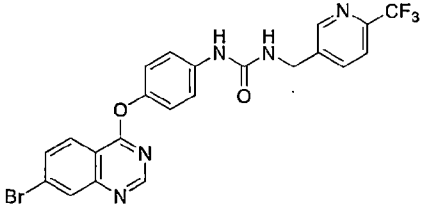
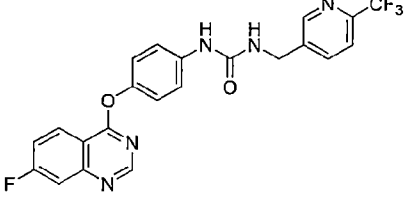
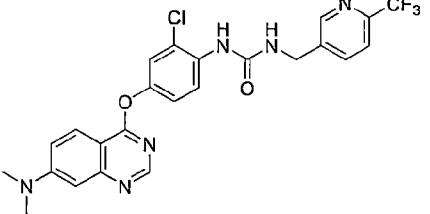
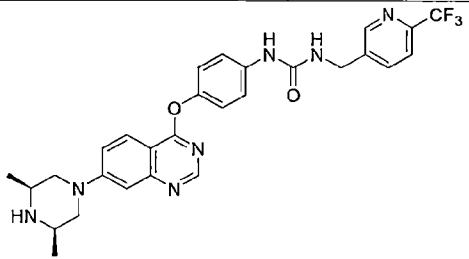
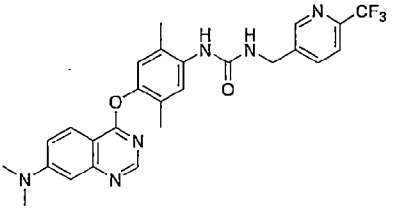
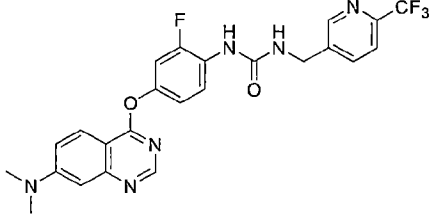
【0075】 表1 示例性雜環化合物

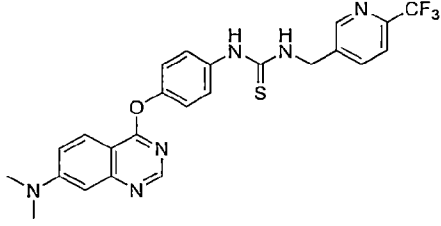
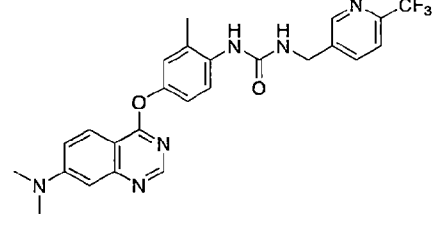
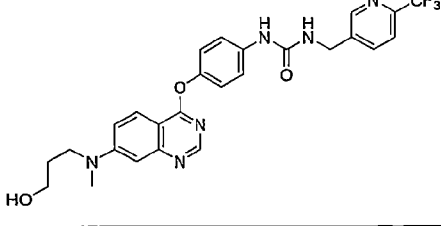
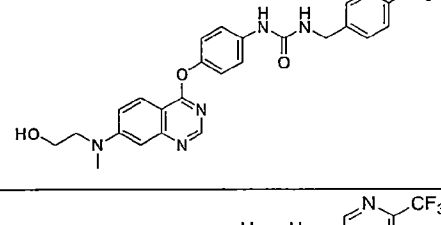
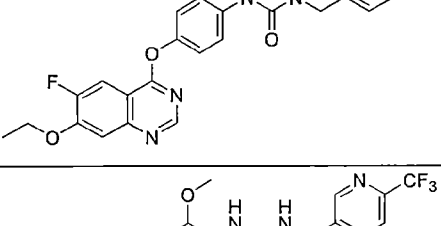
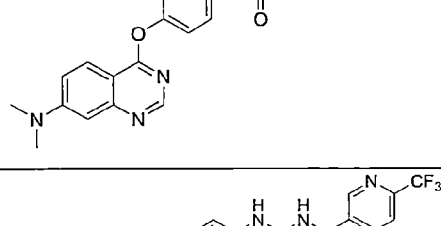
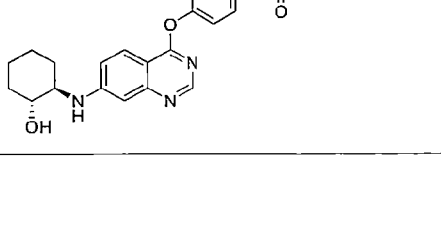
化合物	結構	計算 質量	質量 [M+H] ⁺
1		455	456
2		469	470
3		454	455
4		399	400
5		469	470
6		469	470

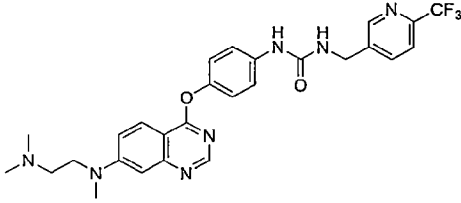
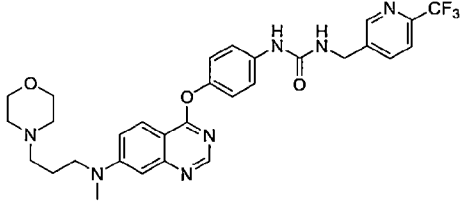
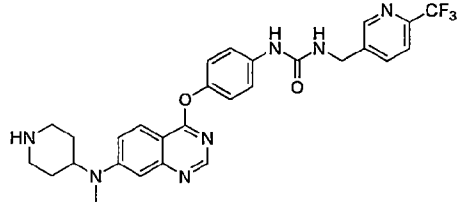
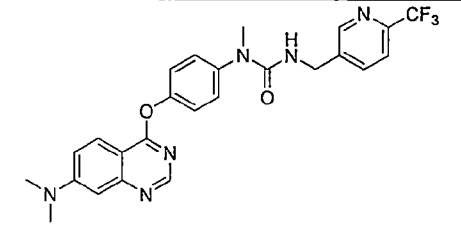
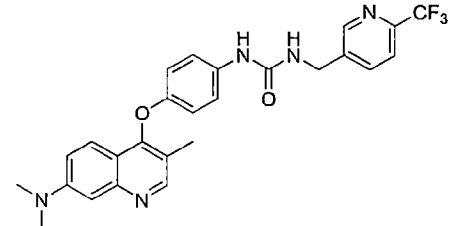
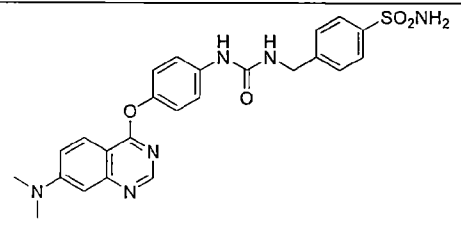
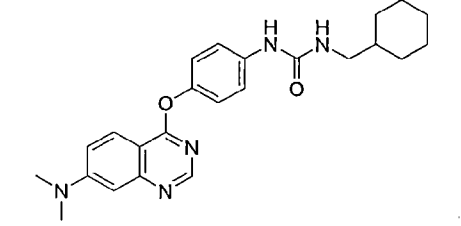
7		434	435
8		374	375
9		425	426
10		469	470
11		482	483
12		443	444
13		467	468
14		417	418

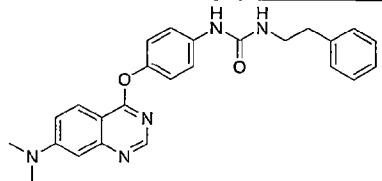
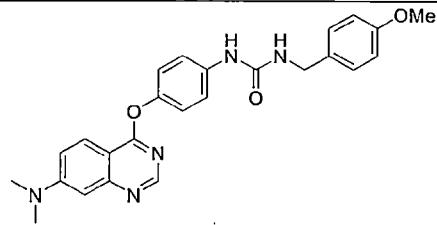
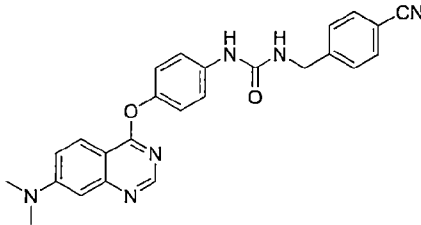
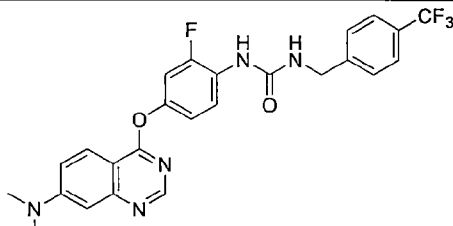
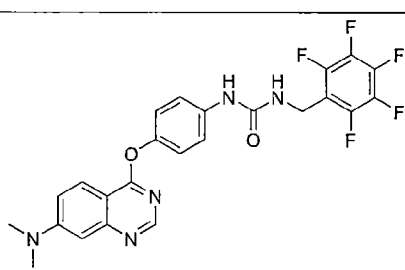
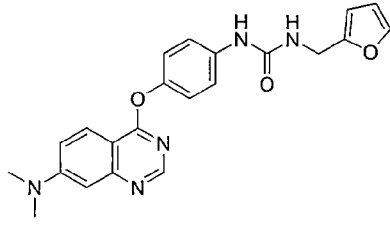
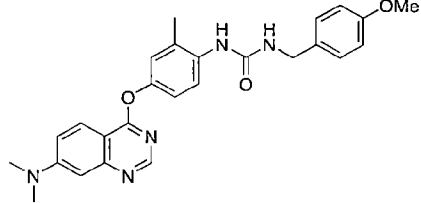
15		433	434
16		433	434
17		503	504
18		417	418
19		433	434
20		503	504
21		429	430
22		415	416

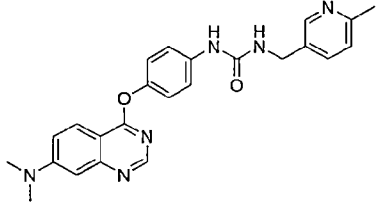
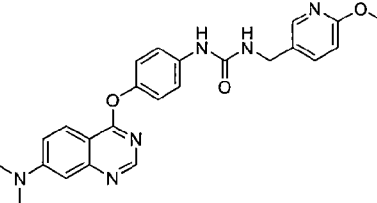
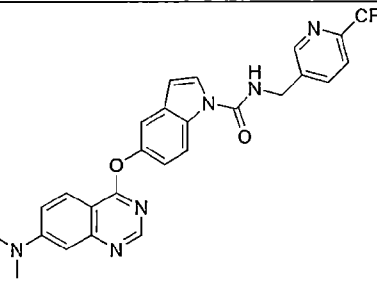
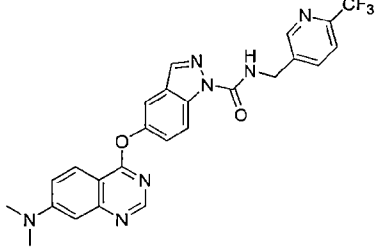
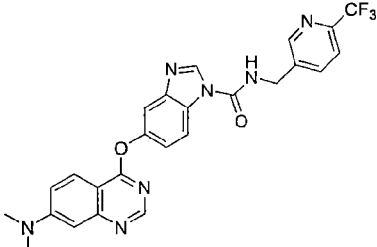
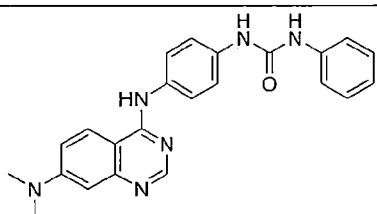
23		565	566
24		552	553
25		516	517
26		498	499
27		482	483
28		537	538
29		510	511

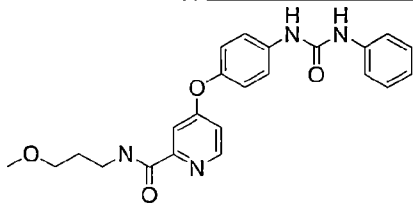
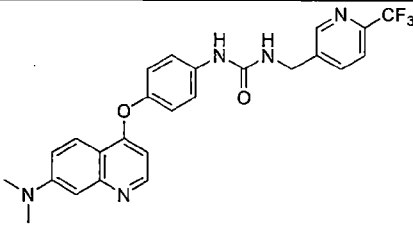
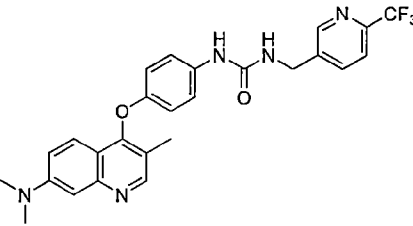
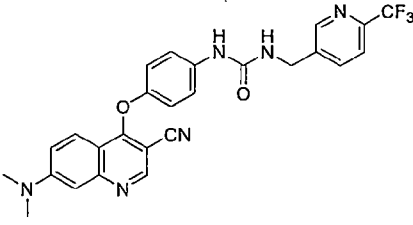
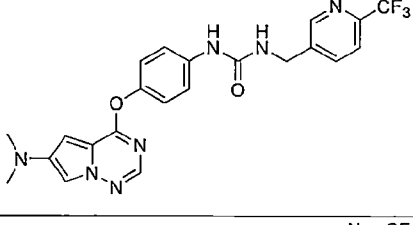
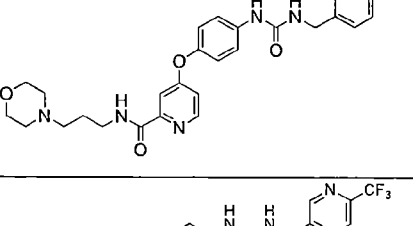
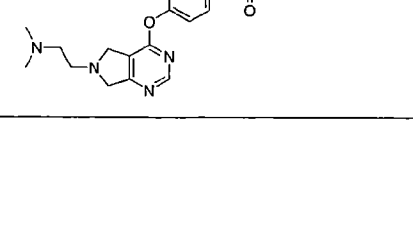
30		538	539
31		517	518
32		457	458
33		516	517
34		551	552
35		510	511
36		500	501

37		498	499
38		496	497
39		526	527
40		512	513
41		501	502
42		512	513
43		552	553

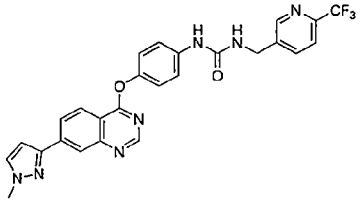
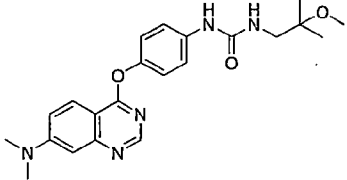
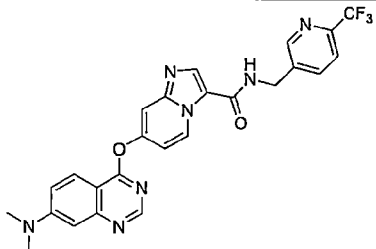
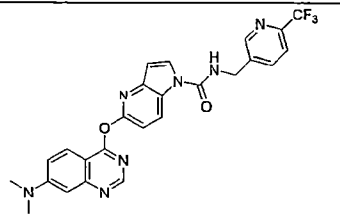
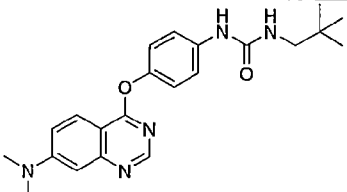
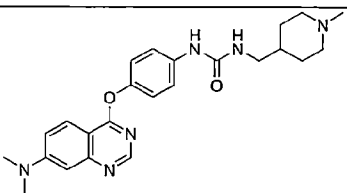
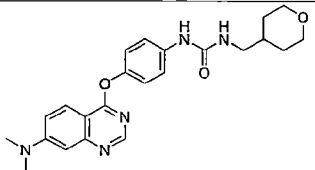
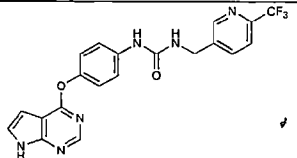
44		539	540
45		595	596
46		551	552
47		496	497
48		495	496
49		492	493
50		419	420

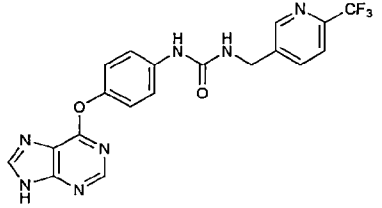
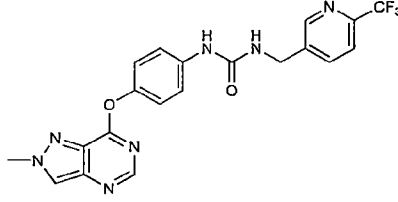
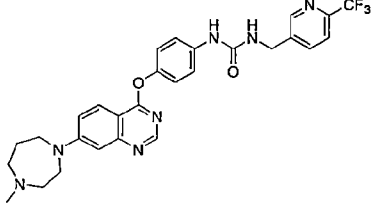
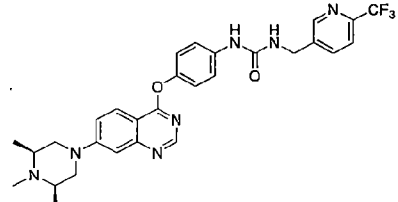
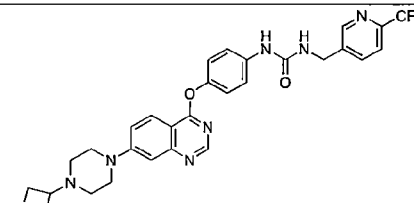
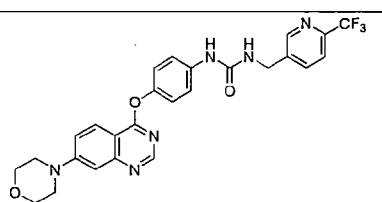
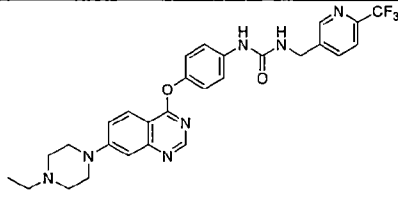
58		427	428
59		443	444
60		438	439
61		499	500
62		503	504
63		403	404
64		457	458

65		428	429
66		444	445
67		506	507
68		507	508
69		507	508
71		398	399

72		420	421
73		481	482
74		495	496
75		506	507
76		471	472
77		558	559
78		503	504

79		481	482
80		506	507
81		464	465
82		483	484
83		507	508
84		417	418
85		519	520

86		519	520
87		409	410
88		507	508
89		507	508
90		393	394
91		434	435
92		421	422
93		428	429

94		429	430
95		443	444
96		551	552
97		565	566
98		579	580
99		524	525
100		551	552

101		420	421
102		480	481
103		496	497
104		463 465	464 466
105		463 465	464 466
106		417	418
107		385	386
108		581	582

【0076】 實施例2：CSF1R激酶試驗

【0077】 進行研究以測試實施例1中描述的某些化合物在抑制CSF1R激酶活性中的作用。此項研究的結果顯示於下表2中(請參閱第2欄)。

【0078】 使用CSF1R Kinase-Glo試驗測定CSF1R激酶的活性。含有CSF1R激酶域的重組N末端GST-CSF1R(CSF1R殘基L534-C972)在Sf9昆蟲細胞中表現並純化。激酶試驗是在96孔板中以30 °C進行180分鐘，被測化合物的最終體積為50 µl，其中包括以下成分：25 mM Tris-HCl pH 7.4、4 mM MnCl₂、10 mM MgCl₂、0.01 % BSA、0.5 mM Na₃VO₄、0.02 % Triton X-100、40 µM ATP, 2 mM DTT及20 µM poly(Glu,Tyr) 4:1 胜肽以及600 ng重組GST-CSF1R。培養後，添加50 µl Kinase-Glo Plus試劑 (Promega，麥迪遜，威斯康星州，美國)，並將混合物以25 °C培養20分鐘。將每種反應混合物的70 µL等分試樣轉移至黑色微量滴定板，並在Wallac Vector 1420多標記計數器(PerkinElmer，Shelton，康乃狄克州，美國)上測量發光。通過將反應速率與對照孔中的速率(即在沒有測試化合物的情況下)進行比較以獲得抑制百分率值。通過使用GraphPad Prism版本6軟體(GraphPad，聖地亞哥，加利福尼亞州，美國)，以由測試化合物濃度的範圍決定的一系列抑制百分率值計算出IC₅₀值。

【0079】 實施例3：細胞增殖試驗

【0080】 使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium)(MTS)進行了細胞存活率試驗研究以評估實施例1中描述的某些化合物的體內抗癌活性。這些研究的結果顯示於下表2中(請參閱第3欄及第4欄)。

【0081】 細胞株及培養：

【0082】 細胞株M-NFS(ATCC[®] CRL-1838[™])及BaF3-CSF1R-1600是從美國典型培養物收藏中心(ATCC，馬納薩斯，弗吉尼亞州，美國)獲得。穩定的BaF3-CSF1R-1600細胞株表現由N末端ETS變異基因6蛋白(ETV6殘基M1-G337)及CSF1R酪胺酸激酶(CSF1R殘基L533-C972)組成的ETV6-CSF1R融合蛋白。在外加有10 %胎牛血清、0.05 mM的2-ME、10 μ/ml青黴素(penicillin)及10 g/ml鏈黴素(streptomycin)的RPMI1640培養基中於37 °C及5 %CO₂下培養M-NSF-60及BaF3-CSF1R-1600細胞。

【0083】 MTS細胞存活率試驗：

【0084】 將M-NFS-60及BaF3-CSF1R-1600細胞分別以每孔10000個細胞/100μl及8000個細胞/100μl的密度接種到96孔板中培養16小時，並用溶媒或各種濃度的測試化合物在培養基中測試72小時。依據製造商推薦的方案，使用MTS方法(Promega，麥迪遜，威斯康星州，美國)對活細胞進行定量。通過使用盤式分析儀(Victor 2) 測量在490 nm處的吸收度來確定結果。GI50值定義為與DMSO處理(溶媒)對照相比引起細胞存活率降低50 %的化合物的量，並使用Prism GraphPad Prism版本6軟體(GraphPad)進行計算。

【0085】 表2 CSF1R激酶試驗以及M-NFS-60及BaF3-CSF1R細胞試驗中雜

環化合物的抑制活性

化合物	酶試驗	細胞增殖試驗	
	CSF1R 酶抑制劑 ^a IC ₅₀ (nM)	M-NFS-60 (nM) GI ₅₀ (nM)	BaF3-CSF1R GI ₅₀ (nM)
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	++++	++	+++
47	+		
49	++++	+	++
50	+++		
51	++++	+++	+++
52	++		
53	++		
54	++		
55	+++		
56	+++	++	+++
57	++++	++	++
58	++++	++	+++
59	++++	+++	+++

60	+++		
61	++		
62	++++		++
63	+++	++	++
64	+		
65	++++	+++	+++
66	++++	+++	+++
67	+++	++	+++
68	+++	++	+++
69	+		
71	++		
72	+		
73	+++		
75	+		
77	++		
79	++++		
83	++		
84	++		
85	+++		
87	+		
89	++		
90	++		
93	+++		
97	+++	+++	+++
98	++++	+++	++++
99	++++	+++	+++
100	++++	+++	+++
101	+++	++	++
102	+++	+	++
104	+++	++	+++
105	+++	+++	+++
106	++++	++	+
107	+++		
108	+++	+++	+++

^a ++++: $IC_{50} < 20$ nM; +++: 20 nM $< IC_{50} < 100$ nM; ++: 100 nM $< IC_{50} < 1000$ nM; +: 1000

^b ++++: $GI_{50} < 20$ nM; +++: 20 nM $< GI_{50} < 100$ nM; ++: 100 nM $< GI_{50} < 1000$ nM; +: 1000

【0086】 實施例4：激酶選擇性譜

【0087】 進行了一項研究以確定化合物27及67的激酶選擇性。更具體地，當與其他七個激酶(即Aurora A、Aurora B、酪氨酸蛋白激酶組)(c-Kit)、fms樣酪氨酸激酶3(FLT3)、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)A、PDGFR B及盤狀蛋白

域受體酪氨酸激酶1(DDR1)的抑制活性相比，測試了每種化合物對CSF1R激酶的抑制活性。此項研究的結果顯示於下表3。

【0088】使用「HotSpot」試驗平台在Reaction Biology公司(www.reactionbiology.com, Malvern, PA)上進行激酶組的體外分析。簡而言之，在含有20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02%Brij35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT及1%DMSO的反應緩衝溶液中製備特定的激酶/基質對以及所需的輔因子。添加化合物27或67。20分鐘後，將ATP (Sigma公司，聖路易斯，密蘇里州)(Sigma, St.Louis MO)及³³P ATP(珀金埃爾默公司，沃爾瑟姆，麻薩諸塞州)(Perkin Elmer, Waltham MA)的混合物添加到所得的反應溶液中，以使最終濃度為10μM。反應以室溫進行120分鐘，然後將反應溶液點在P81離子交換濾紙上(Whatman公司，皮斯卡特維，紐澤西州)(Whatman Inc., Piscataway, NJ)。通過在0.75%磷酸中對過濾器大量洗滌以除去未結合的磷酸鹽。減去源自包含無活性酶的對照反應的背景後，激酶活性被確定為測試樣品中與溶媒(DMSO)反應相比剩餘激酶活性的百分率。使用Prism(Graph Pad軟體)獲得每種化合物對每種激酶的IC₅₀值及劑量反應曲線。表示為IC₅₀比值的選擇性是通過將激酶(例如Aurora A)的IC₅₀值除以CSF1R的值來決定的。

【0089】表3 激酶選擇性譜

化合物	激酶 IC ₅₀ (nM)							
	CSF1R	Aurora A	Aurora B	c-Kit	FLT3	PDGFR A	PDGFR B	DDR1
27	0.534	++++	+++	++	+++	++	++	+++
67	5.69	+++	+++	+++	+++	++	+++	+

++++: IC₅₀ 比值 > 1000; +++: 1000 > IC₅₀ 比值 > 100; ++: 100 > IC₅₀ 比值 > 10; +: 10 > IC₅₀ 比值 > 1

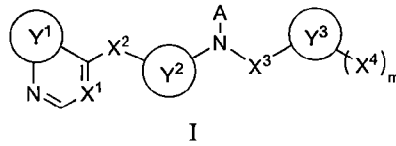
【0090】 其他實施例

【0091】 此說明書中揭示的所有特徵可以以任何組合進行結合。此說明書中揭示的每個特徵可以由具有相同、等同或相似目的的替代特徵取代。因此，除非另有明確地說明，否則所揭示的每個特徵僅是一系列等同或相似特徵的示例。

【0092】 再者，依據以上描述，本領域技術人員可以容易地確定本發明的實質特徵，並在不脫離其精神及範圍的情況下，可以對本發明進行各種改變及修改以使其適用於各種用途及條件。因此，其他實施例也在申請專利範圍之內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I之化合物：

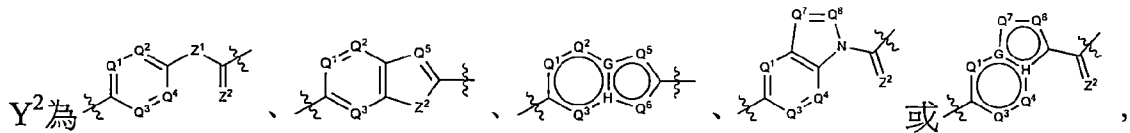


其中，

A為H、C₁-C₆烷基或ORr，Rr為H或C₁-C₆烷基；

Y¹為被(R¹)_n取代之苯基、被(R²)_o取代之5員雜芳基、被(R²)_o取代之5員雜環烯基或被(R²)_o取代之烯基，其中(R¹)_n中的R¹各自獨立為Br、NO₂、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈環烷基、C₅-C₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基或螺胺基，且n為0-4；而(R²)_o中的R²各自獨立為F、Cl、Br、NO₂、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈環烷基、C₅-C₁₅雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基、螺胺基或C₁-C₆烷氧基，且o為0-5；

X¹為N或CR³，R³為H、F、Cl、Br、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基；

X²為O、S、NH或CH₂；

其中Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵、Q⁶、Q⁷及Q⁸各自獨立為N或CR⁴，R⁴為H、F、Cl、Br、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基；而Z¹為O、S或NRr；Z²為O、S或NRr，且G及H分別為C或N及N或C；

X³為被刪除、CH₂、(CH₂)₂或CH(C≡CH)；

Y^3 為 C_1 - C_6 烷基、芳基、雜芳基、 C_3 - C_8 環烷基或具有一雜原子的 C_5 - C_6 雜環烷基，其中該雜原子為O或N；以及

$(X^4)_m$ 中的 X^4 各自獨立為F、Cl、Br、CN、 SO_2NH_2 、胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，且 m 為0-5；

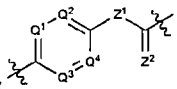
其中雜芳基是具有一個或多個O、N、S或Se的一價芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統；

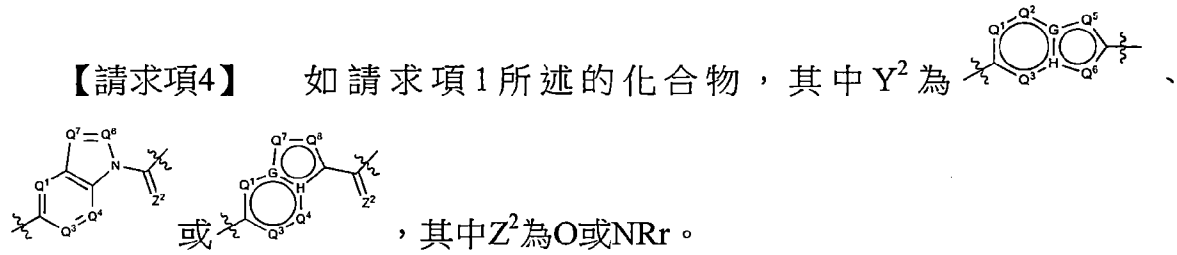
其中雜環烷基是具有一個或多個O、N、S或Se的一價或二價非芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統；

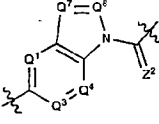
其中雜環烯基是具有一個或多個O、N、S或Se及一個或多個雙鍵的一價或二價非芳香族5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環系統；

其中芳基是一價的6-碳單環、10-碳雙環或14-碳三環芳香環系統。

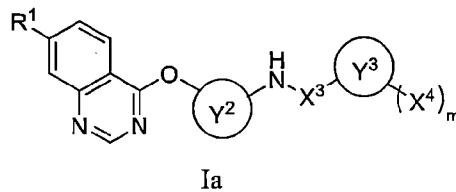
【請求項2】 如請求項1所述的化合物，其中 Y^1 為被 $(R^1)_n$ 取代之苯基、被 $(R^2)_o$ 取代之5員雜芳基或被 $(R^2)_o$ 取代之5員雜環烯基，其中 $(R^1)_n$ 中的 R^1 各自獨立為Br、 NO_2 、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_5 - C_{15} 雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基或螺胺基；而 $(R^2)_o$ 中的 R^2 各自獨立為F、Cl、Br、 NO_2 、CN、胺基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_5 - C_{15} 雜環烷基、芳基、雜芳基、羰基、亞硫醯基、亞胺基、螺胺基或 C_1 - C_6 烷氧基。

【請求項3】 如請求項2所述的化合物，其中 Y^2 為； Y^3 為吡啶基；以及 R^1 為 C_5 - C_{15} 雜環烷基。

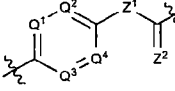


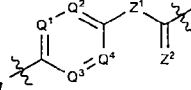
【請求項5】 如請求項4所述的化合物，其中Y²為 ；Y³為吡啶基；以及R¹為胺基。

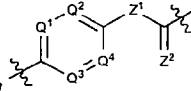
【請求項6】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物為式Ia：



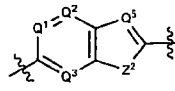
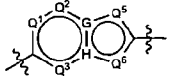
其中R¹為胺基或C₅-C₁₅雜環烷基。

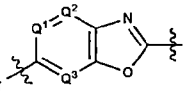
【請求項7】 如請求項6所述的化合物，其中Y²為 ；Y³為吡啶基；X³為CH₂；X⁴為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃；以及m為1。

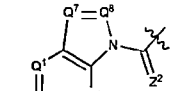
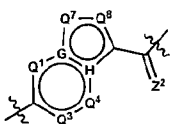
【請求項8】 如請求項6所述的化合物，其中Y²為 ；Y³為苯基；X³為CH₂；X⁴各自獨立為F、Cl、Br、CN、SO₂NH₂、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷氧基或胺基；以及m為0-2。

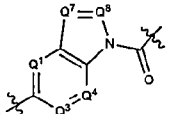
【請求項9】 如請求項6所述的化合物，其中Y²為 ；Y³為苯基；X³被刪除；X⁴各自獨立為F、Cl、Br、CN、SO₂NH₂、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷氧基或胺基；以及m為0-2。

【請求項10】 如請求項7所述的化合物，其中R¹為胺基。

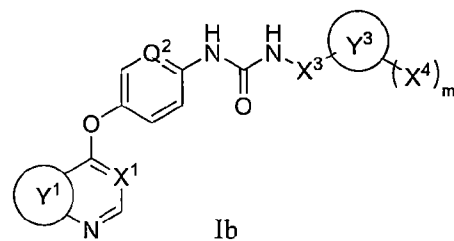
【請求項11】 如請求項6所述的化合物，其中Y²為  或 ；Y³為苯基或吡啶基；以及X³為CH₂。

【請求項12】 如請求項11所述的化合物，其中Y²為 。

【請求項13】 如請求項6所述的化合物，其中Y²為  或 ；Y³為苯基或吡啶基；以及X³為CH₂。

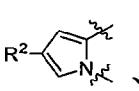
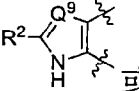
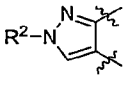
【請求項14】 如請求項13所述的化合物，其中Y²為 。

【請求項15】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物為式Ib：

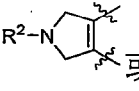
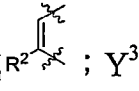


【請求項16】 如請求項15所述的化合物，其中Y¹為R¹-；Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂。

【請求項17】 如請求項16所述的化合物，其中X⁴各自獨立為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃，且m為0-2。

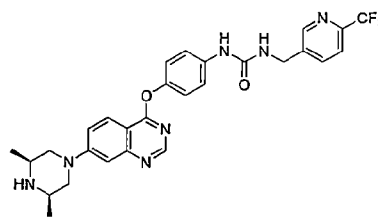
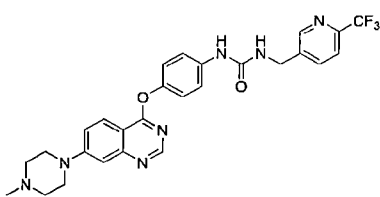
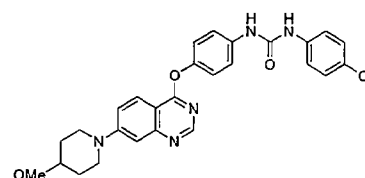
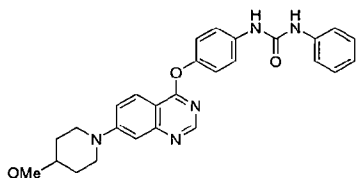
【請求項18】 如請求項15所述的化合物，其中Y¹為 、 或 ；Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂，其中Q⁹為N或CR⁵，R⁵為H、F、Cl、Br、CN、胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基。

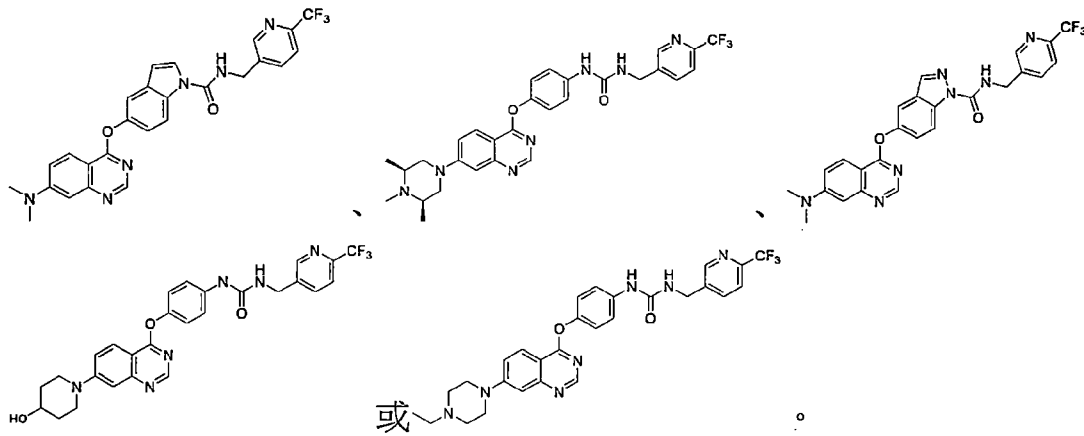
【請求項19】 如請求項18所述的化合物，其中X⁴各自獨立為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃，且m為0-2。

【請求項20】 如請求項15所述的化合物，其中Y¹為  或 ；Y³為苯基或吡啶基；以及X³為被刪除或CH₂。

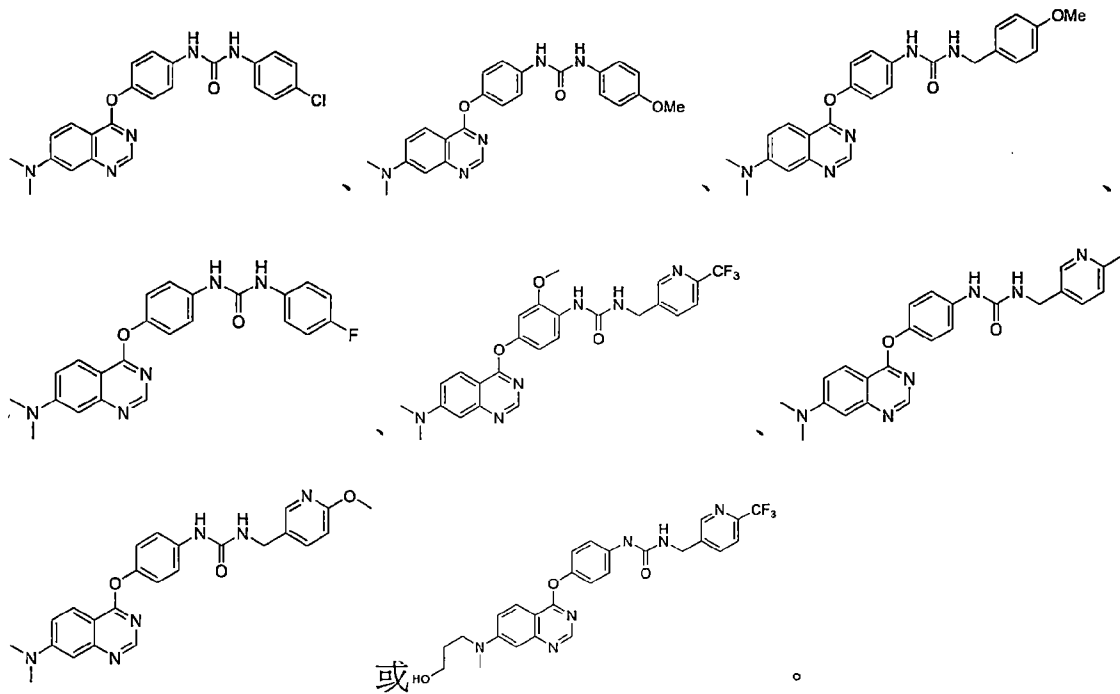
【請求項21】 如請求項20所述的化合物，其中X⁴各自獨立為CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃或OCH₃，且m為0-2。

【請求項22】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物為下列化合物中之一者：

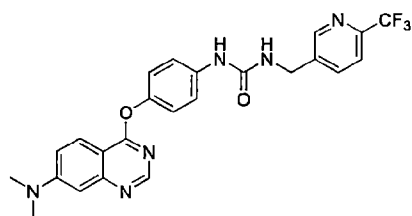




【請求項23】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物為



【請求項24】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物為



【請求項25】 一種醫藥組合物，包括：如請求項1所述的化合物及其藥學上可接受之載體。

【請求項26】 如請求項25所述的醫藥組合物，更包括選自一抗增殖劑、一消炎劑、一免疫調節劑或一免疫抑制劑的一治療劑。

【請求項27】 如請求項25所述的醫藥組合物，更包括一治療劑，該治療劑為：

一烷基化劑，其選自阿多來新(adozelesin)、六甲蜜胺(altretamine)、比折來新(bizelesin)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、卡波醜(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、海普法姆(hepsulfam)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊洛福芬(irofulven)、洛莫司汀(lomustine)、鹽酸氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、哌泊舒凡(piposulfan)、司莫司汀(semustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及曲奧舒凡(treosulfan)；

一抗體，其選自阿侖單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、加利昔單抗(galiximab)、吉妥單抗(gemtuzumab)、尼沃單抗(nivolumab)、帕尼單抗(panitumumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及釷90替伊莫單抗(90 Y ibritumomab tiuxetan)；

一靶向信號轉導抑制劑，其選自硼替佐米(bortezomib)、格爾德黴素(geldanamycin)及雷帕黴素(rapamycin)；

一激酶抑制劑，其選自厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、夫拉平度(flavopiridol)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非

尼(sorafenib)、蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、7-羥基星形孢菌素(7-hydroxystaurosporine)、維拉非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)及瓦他拉尼(vatalanib)；

一紫杉烷，其選自DJ-927、多西他賽(docetaxel)、TPI 287、紫杉醇(paclitaxel)及DHA-紫杉醇(DHA-paclitaxel)；

一類維生素A(retinoid)，其選自阿利維A酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、芬維A胺(fenretinide)、異維A酸(isotretinoin)及維A酸(tretinoin)；

一生物鹼，其選自依托泊苷(etoposide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、替尼泊苷(teniposide)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)；

一抗生素，其選自博來黴素(bleomycin)、放線菌素(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、阿黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、美諾立爾(menogaril)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、噴司他丁(pentostatin)及普卡黴素(plicamycin)；

一抗血管生成劑，其選自AE-941、ABT-510、2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol)、來那度胺(lenalidomide)及沙利度胺(thalidomide)；

一拓撲異構酶抑制劑，其選自安吡啶(amsacrine)、依地卡林(edotecarin)、依喜替康(exatecan)、伊立替康(irinotecan)、7-乙基-10-羥基喜樹鹼(7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin)、魯比替康(rubitecan)、拓撲替康(topotecan)及9-氨基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)；

一抗代謝物，其選自由阿扎胞苷(azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、呋氟脲嘧啶(ftorafur)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、巰基嘌呤(mercaptapurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、硫鳥嘌呤(thioguanine)及三甲曲沙(trimetrexate)所組成之群組；

一激素或激素拮抗劑，其選自由阿那曲唑(anastrozole)、雄激素(androgens)、布舍瑞林(buserelin)、乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、依西美坦(exemestane)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、艾多昔芬(idoxifene)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprolide)、甲地孕酮(magestrol)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene)所組成之群組；

一生物反應調節劑，其選自咪喹莫特(imiquimod)、干擾素- α (interferon- α)及白介素-2(interleukin-2)；

一吲哚胺2,3-二加氧酶抑制劑(indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor)；

一化學治療劑，其選自3-氨基-2-甲醛硫縮胺基脲(3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone)、阿曲生坦(altrasentan)、胺麩精(aminoglutethimide)、阿那格雷(anagrelide)、天冬醯胺酶(asparaginase)、苔蘚蟲素-1(bryostatin-1)、西崙吉肽(cilengitide)、伊利司莫(elesclomol)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、伊沙貝比隆(ixabepilone)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、米托胍脲(mitoguanazone)、奧利默生(oblimersen)、舒林酸(sulindac)、辜內酯酮(testolactone)及噻唑呋林(tiazofurin)；

一雷帕黴素(rapamycin)抑制劑的哺乳動物靶標；

- 磷酸肌醇(phosphoinositide)3-激酶抑制劑；
- 細胞週期蛋白依賴性激酶4(cyclin-dependent kinase 4)抑制劑；
- 蛋白激酶B抑制劑；
- 熱激蛋白90(heat shock protein 90)抑制劑；
- 法尼基轉移酶(farnesyltransferase)抑制劑；
- 芳香酶(aromatase)抑制劑；
- 絲裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)抑制劑；
- 酪氨酸(tyrosine)激酶抑制劑；
- 表皮生長因子受體抑制劑；
- 程序性細胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1)抑制劑；
- 程序性死亡配體1(programmed death-ligand 1)抑制劑；或
- 白介素8(interleukin 8)受體β抑制劑。

【請求項28】 一種如請求項1所述之化合物的用途，用以製備治療CSF1R調節性疾病之藥物，其中該疾病是選自癌症、發炎性疾病或自體免疫疾病及骨疾病。

【請求項29】 如請求項28所述的用途，其中該疾病是選自急性髓細胞性白血病(acute myeloid leukemia)、膀胱癌(bladder cancer)、乳腺癌(breast cancer)、子宮頸癌(cervical cancer)、結腸癌(colon cancer)、胃癌(gastric cancer)、胃腸道間質瘤(gastrointestinal stromal tumor)、多形膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme)、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、腎癌(kidney cancer)、肝癌(liver cancer)、肺癌(lung cancer)、黑色素瘤(melanoma)、轉移性腫瘤(metastatic tumor)、卵巢癌(ovarian cancer)、胰腺癌(pancreatic cancer)、

色素性絨毛狀滑膜炎 (pigmented villondular synovitis)、前列腺癌 (prostate cancer)、腱鞘膜巨細胞瘤 (tenosynovial giant cell tumors)、子宮內膜癌 (endometrial cancer)、多發性骨髓瘤 (multiple myeloma)、粒細胞性白血病 (myelocytic leukemia)、骨癌 (bone cancer)、腎癌 (renal cancer)、腦癌 (brain cancer)、骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorder)、食道癌 (esophageal cancer)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)、葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma)、濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma)、大腸癌 (colorectal cancer)、頭頸癌 (head and neck cancer)、星形細胞瘤 (astrocytoma) 及肺腺癌 (pulmonary adenocarcinoma) 的癌症。

【請求項30】 如請求項28的用途，其中該疾病是選自銀屑病關節炎 (psoriatic arthritis)、關節炎 (arthritis)、哮喘 (asthma)、甲狀腺炎 (thyroiditis)、腎小球腎炎 (glomerular nephritis)、動脈粥樣硬化 (atherosclerosis)、銀屑病 (psoriasis)、薛格連氏症候群 (Sjogren's syndrome)、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、系統性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus)、皮膚性紅斑狼瘡 (cutaneous lupus erythematosus)、克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)、I 型糖尿病 (type I diabetes)、多發性硬化症 (multiple sclerosis)、人類免疫缺陷病毒性腦炎 (human immunodeficiency virus encephalitis)、阿茲海默症 (Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis) 及癲癇病 (epilepsy) 的發炎性疾病 (inflammatory disorder) 或自體免疫性疾病 (autoimmune disease)。

【請求項31】 如請求項28的用途，其中該疾病是選自骨質疏鬆症 (osteoporosis)、骨關節炎 (osteoarthritis)、牙周炎 (periodontitis)、假體周圍骨溶解 (periprosthetic osteolysis) 及柏哲德氏症 (Paget's disease) 的骨疾病。