



(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 201920198 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107126181

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D498/18 (2006.01)

A61K31/529 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/28 美國

62/538,193

2018/07/20 美國

62/700,990

(71)申請人：美商 T P 生物醫藥公司 (美國) TP THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：崔 景榮 CUI, JINGRONG JEAN (US)；羅杰斯 埃文 W ROGERS, EVAN W.

(US)；翁 珍 UNG, JANE (US)；懷特 傑佛瑞 WHITTEN, JEFFREY (US)；翟

大勇 ZHAI, DAYONG (US)；鄧 維 DENG, WEI (US)；張欣 ZHANG, XIN

(CN)；黃 忠東 HUANG, ZHONGDONG (US)；劉 靖 LIU, JING (US)；張晗

ZHANG, HAN (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：80 項 圖式數：20 共 140 頁

(54)名稱

巨環化合物及其用途

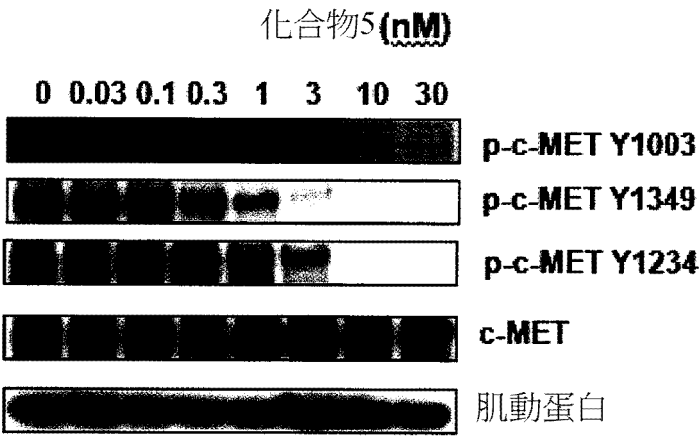
MACROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於某些抑制 SRC 及 MET 及/或 CSF1R 之巨環化合物、含有此類化合物之醫藥組合物，以及使用此類化合物治療癌症之方法。

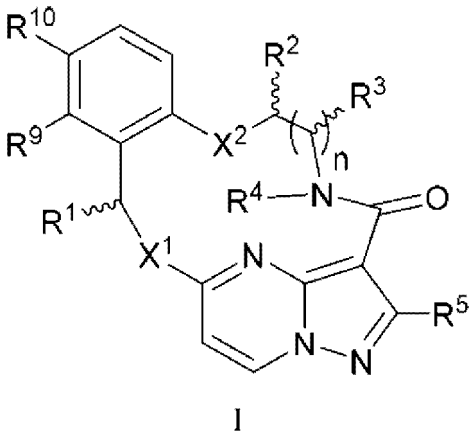
The present disclosure relates to certain macrocyclic compounds that inhibit SRC and MET, and/or CSF1R, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods of using such compounds to treat cancer.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

巨環化合物及其用途

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於某些抑制SRC及MET及/或CSF1R之巨環化合物；含有此類化合物之醫藥組合物；及使用此類化合物治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 蛋白激酶為細胞生長、增殖及存活之關鍵調節劑。遺傳及表觀遺傳變化會在癌細胞中聚積，從而造成信號轉導路徑之異常活化而驅動惡性過程。(Manning, G.等人, The protein kinase complement of the human genome. Science **2002**, 298, 1912-1934)。此等信號轉導路徑之藥理學抑制展示用於靶向癌症療法之有前景的干預機會。(Sawyers, C. Targeted cancer therapy. Nature **2004**, 432, 294-297)。

【0003】 MET，亦稱作肝細胞生長因子受體(hepatocyte growth factor receptor，HGFR)，發現於1984年 (Cooper, C. S., 等人 Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. Nature **1984**, 311, 29-33)。肝細胞生長因子(HGF)，亦稱為分散因子(scatter factor，SF)，係MET之高親和力天然配位體 (Bottaro DP等人 Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science. **1991**, **251** (4995), 802-

804)。HGF/MET信號傳導路徑在胚胎發育、產後器官再生、創傷癒合及組織再生過程期間涉及侵襲性生長。然而，HGF/MET軸常常由癌細胞劫持用於腫瘤形成、侵襲性生長及轉移 (Boccaccio, C.; Comoglio, P. M. Invasive growth: a MET-driven generic programme for cancer and stem cells. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 637-645)。經由活化突變、基因擴增、過度表現及自分泌或旁分泌迴路調節之MET及/或HGF之失調影響細胞生長、增殖、血管生成、侵襲、存活及轉移，引起腫瘤形成及腫瘤進展(Ma, PC等人 Expression and mutational analysis of MET in human solid cancers. *Genes Chromosomes Cancer* **2008**, 47, 1025-1037)。已在各種實體腫瘤，諸如肝、乳、胰腺、肺、腎臟、膀胱、卵巢、大腦、前列腺腫瘤及諸多其他腫瘤中偵測到MET及/或HG之過度表現，且其通常與轉移性表現型及不良預後相關聯(Maulik, G., 等人 Role of the hepatocyte growth factor receptor, MET, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, 13, 41-59)。已在不同人類癌症，包括胃食道癌、結腸直腸癌、NSCLC神經管胚細胞瘤及神經膠母細胞瘤中報導了MET擴增(Smolen, G. A., 等人 Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103, 2316-2321)。已在諸多實體腫瘤，包括遺傳及偶發性人類乳頭狀腎癌、肺癌、卵巢癌、兒童肝細胞癌瘤、頭頸部鱗狀細胞癌及胃癌中描述到生殖系及體細胞突變之酪胺酸激酶域、近膜及胞外域中之一組多種多樣的MET突變(Ghiso, E.; Giordano, S. Targeting MET: why, where and how? *Curr. Opin. Pharmacol.* **2013**, 13, 511-518)。MET外顯子14缺失代

表在受不同癌症類型影響之患者中具有潛在臨床影響及治療性應用之一類新的可操作致癌事件(Pilotto S, MET exon 14 juxtamembrane splicing mutations: clinical and therapeutical perspectives for cancer therapy. *Ann Transl Med.* **2017** 5(1):2)。自分泌或旁分泌刺激係異常MET活化之一個機制。MET自分泌活化在惡性黑素瘤之發育及轉移性表現型之獲得中發揮致因性作用(Otsuka, T., 等人 MET autocrine activation induces development of malignant melanoma and acquisition of the metastatic phenotype. *Cancer Res.* **1998**, 58, 5157-5167)。對於神經膠母細胞瘤(GBM)，HGF自分泌表現與HGF自分泌細胞株中之MET磷酸化程度相關，且顯示對活體內MET抑制之高敏感性，而HGF旁分泌環境可以促進活體內神經膠母細胞瘤生長但並未展示出對MET抑制之敏感性(Xie, Q., 等人 Hepatocyte growth factor (HGF) autocrine activation predicts sensitivity to MET inhibition in glioblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 570-575)。在AML發病機制中，HGF之異常表現係關鍵要素，其在幾乎一半之AML細胞株及臨床樣品中引起MET之自分泌活化(Kentsis, A., 等人 Autocrine activation of the MET receptor tyrosine kinase in acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* **2012**, 18, 1118-1122)。

【0004】經常將HGF/MET信號傳導之上調報導為賦予激酶靶向療法耐藥性之補償性信號傳導。已在4%至20%之具有EGFR突變之NSCLC患者中偵測到MET擴增，該等患者得到對吉非替尼(gefitinib)或埃羅替尼(erlotinib)治療之耐藥性 (Sequist, L. V., 等人 Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. Cancer Res.* **2013**,

19, 2240-2247)。配位體HGF之上調代表EGFR-TKI耐藥性之另一機制。在具有獲得的耐藥性且不具有T790M突變或MET擴增之臨床樣本中以及在儘管具有EGFR-TKI敏感活化EGFR基因突變但展現主要耐藥性之病例中發現高HGF表現(Yano, S., 等人 Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* **2008**, 68, 9479-9487)。在轉移性結腸直腸癌患者(其在抗EGFR療法期間不發展KRAS突變)中，MET之擴增與獲得的對西妥昔單抗(cetuximab)或帕尼單抗(panitumumab)之耐藥性相關(Bardelli, A., 等人 Amplification of the MET Receptor Drives Resistance to Anti-EGFR Therapies in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* **2013**, 3, 658-673)。來自腫瘤微環境之生長因子驅動型耐藥性代表抗癌激酶抑制劑之潛在常見機制。在BRAF突變黑素瘤細胞中，基質HGF之上調賦予對BRAF抑制劑拉羅非尼(ramurafenib)之耐藥性(Straussman, R., 等人 Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* **2012**, 487, 500-504)。據報導，在癌細胞中觀測到替代受體酪胺酸激酶之配位體介導型活化最初依賴於MET、FGFR2或FGFR3，且來自HER及EGFR家族之RTK以及MET補償彼此之損失(Harbinksi, F., 等人 Rescue screens with secreted proteins reveal compensatory potential of receptor tyrosine kinases in driving cancer growth. *Cancer Discov.* **2012**, 2, 948-959)。因此，為達成最佳且持續抗腫瘤作用必需阻斷驅動補償性配位體表現之適應性細胞反應。

【0005】 在癌症，包括胰臟、胃及肺癌中經常發生致癌性K-Ras突

變。K-Ras突變癌症在錨定獨立型培養條件中比在單層培養條件中更依賴於K-Ras。提高的Met表現及信號傳導對K-Ras突變癌細胞之錨定獨立型生長而言必不可少且表明MET之藥理學抑制劑可能對K-Ras突變腫瘤患者有效(Fujita-Sato, S., 等人 Enhanced MET Translation and Signaling Sustains K-Ras-Driven Proliferation under Anchorage-Independent Growth Conditions. Cancer Res. **2015**, 75, 2851-2862)。

【0006】 SRC家族之細胞質酪胺酸激酶(SFK)在由大量胞外刺激(包括生長因子及整聯蛋白)誘導之信號轉導中起重要作用(Parsons, S. J., 等人 Src family kinases, key regulators of signal transduction. Oncogene, **2004**, 23, 7906-7909)。已在各種人類癌症，包括乳、結腸、肺及頭頸癌中報導了升高的非受體酪胺酸激酶SRC表現及/或增加的SRC激酶活性。據報導，增加的SRC及STAT3活化與多種上皮癌症相關且與多種生長因子諸如血管內皮生長因子及HGF之表現相關聯。SRC及STAT3可以作為HGF表現之上游調節劑協作地起作用，導致HGF自分泌迴路、信號放大及侵襲性表現型之建立(Wojcik, E. J., 等人 A novel activating function of SRC and STAT3 on HGF transcription in mammary carcinoma cells. Oncogene. **2006**, 25, 2773-84)。因此，靶向SRC/STAT3信號傳導路徑可能有效中斷癌症中之自分泌HGF迴路。EGFR抑制劑僅在EGFR突變NSCLC患者中具有良好反應。侵襲性表現型之野生型EGFR活化大部分依賴於經由HGF獨立型路徑之EGFR-SRC-MET信號傳導(Dulak AM, 等人 HGF-independent potentiation of EGFR action by MET. Oncogene. 2011, 30, 3625-3635)。EGFR配位體誘導活化MET之積累，其在8小時時開始且持續48小時，導致MET表現增加及關鍵MET酪胺酸殘基磷酸化而需有絲

分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或AKT之活化。此基因轉錄相關側向信號傳導與延長的SRC磷酸化相關，且SRC路徑涉及EGFR至MET通信。雖然在約90%之頭頸部鱗狀細胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中EGFR過度表現，但迄今研發之EGFR抑制劑提供之臨床功效有限。舉例而言，在具有活化SRC之HNSCC中，MET之配位體獨立型活化特別促進埃羅替尼耐藥性，其中MET活化對SRC之依賴性大於對EGFR的，提供一種替代存活路徑(Stabile, L. P., 等人 c-SRC activation mediates erlotinib resistance in head and neck cancer by stimulating MET. Clin Cancer Res. **2012**, 19, 1-13)。已在多種上皮腫瘤(包括HNSCC)中顯示出SRC之異常活化。SRC抑制引起HNSCC細胞株之侵襲及遷移普遍且深遠地降低，但在一些HNSCC細胞株中產生細胞毒性。持續MET活化介導對SRC抑制之耐藥性。在HNCC細胞株中觀測到SRC及MET抑制之協同細胞毒性作用(Sen, B., 等人 Distinct interactions between SRC and MET in mediating resistance to SRC inhibition in head and neck cancer. Clin Cancer Res. **2010**, 17, 1-11)。

【0007】 據報導，在Caco-2結腸癌細胞中西妥昔單抗(cetuximab)誘導的MET活化引起西妥昔單抗耐藥性，且SRC活化藉由經由形成MET/SRC/EGFR複合物而與MET相互作用從而促進西妥昔單抗耐藥性(Song N, 等人 Cetuximab-induced MET activation acts as a novel resistance mechanism in colon cancer cells. Int J Mol Sci. **2014**, 15, 5838-5851)。SRC係MET驅動型腫瘤生長之關鍵下游轉導子。在Met成癮胃癌細胞株中SRC抑制提高了細胞對MET抑制之敏感性，其支持MET抑

制劑與SRC抑制劑組合治療之治療潛能(Bertotti, A., 等人 Inhibition of SRC impairs the growth of MET-addicted gastric tumors. Clin Cancer Res. 2010, 16, 3933-3943)。雖然HGF/MET信號傳導涉及結腸直腸癌(CRC)之發展，但已顯示MET抑制單獨所具有之功效有限。SRC活化對於MET之配位體依賴型及配位體獨立型活化而言必不可少。在突變及野生型RAS細胞中，MET與SRC之組合抑制提高了細胞增殖及細胞凋亡之抑制(Song, N., 等人 Dual inhibition of MET and SRC kinase activity as a combined targeting strategy for colon cancer. Exp Ther Med etm.2017.4692)。

【0008】 CSF1R，亦稱為FMS，係群落刺激因子1之受體，該群落刺激因子1係控制巨噬細胞之產生、分化及功能的細胞介素。腫瘤微環境中之非可控性發炎係癌症之標誌且與M2極化巨噬細胞相關聯。腫瘤相關巨噬細胞(Tumor associated macrophage, TAM)更近似於M2極化巨噬細胞，且在促進癌症之增殖、侵襲及轉移方面起重要作用(Yang L, 等人 Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. J Hematol Oncol. 2017, 10, 58)。TAM之促腫瘤功能係基於其分泌促血管生成及生長因子的能力以及藉由釋放免疫抑制性細胞介素且影響T細胞代謝而強力抑制T細胞效應功能的能力(Ries CH, 等人 Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. Cancer Cell. 2014, 25, 846-859)。雖然靶向免疫檢查點之抗PD-1單株抗體(mAb)已顯示出治療某些癌症之效益，但此等藥物並不始終有效。近期研究表明，抗PD-1 mAb之功效受PD-1-腫瘤相關巨噬細胞對抗PD-1 mAb結合型PD-1+腫瘤浸潤性CD8+ T

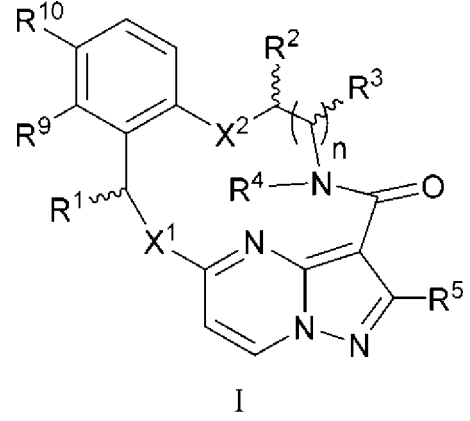
細胞之吸收影響。經設計以靶向腫瘤巨噬細胞及抗PD-1之組合療法可能藉由增加免疫檢查點阻斷藥物向CD8+ T細胞之傳遞從而增強免疫療法之活性來提供額外效益(Arlaukas SP, 等人 *In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy*. *Sci Transl Med*. **2017**, 9(389). pii: eaal3604)。在患有晚期實體腫瘤之患者中，TAM之存活由經由群落刺激因子1受體(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R)之信號傳導來介導，且CSF1R信號傳導之抑制降低TAM且增加CD8/CD4 T細胞比率。因此，對於各種實體腫瘤而言，引起TAM調節之靶向CSF1R信號傳導係一種有前景的治療策略，無論作為單一藥劑亦或組合護理標準化學治療劑及免疫治療。在侵襲性腫瘤中最常偵測到CSF1R與CSF1之共表現。自分泌CSF-1R活化經由SRC依賴型機制誘導藉由三維培養物中之人類乳房上皮細胞形成之腺泡結構的過度增殖及連接完整性的中斷(Wrobel CN, 等人 *Autocrine CSF1R activation promotes SRC-dependent disruption of mammary epithelial architecture*. *J Cell Biol*. **2004**, 165, 263-273)。證明CSF-1R及SRC之抑制可能係治療侵襲性腫瘤之寶貴策略。腱鞘巨細胞瘤(Tenosynovial giant cell tumor, TGCT)或著色絨毛結節性滑膜炎(pigmented villonodular synovitis, PVNS)係由過度表現CSF1之細胞產生之選殖型贅生性增殖，其募集攜帶CSF1R的多選殖巨噬細胞且構成腫瘤主體。使用小分子抑制劑之CSF1R之抑制可帶來受影響接合點之改善(Ravi V, 等人 *Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis*. *Curr Opin Oncol*. **2011**, 23, 361-366)。

【0009】總而言之，在人類癌症中常發現經由蛋白質過度表現、突

變、基因擴增亦及旁分泌或自分泌上調之HGF/MET路徑異常活化。此外，HGF/MET信號傳導之活化賦予對癌症療法之耐藥性。SRC活化涉及MET之配位體依賴型及配位體獨立型活化。CSF1R在腫瘤相關巨噬細胞之調節中發揮重要作用。因此，MET/SRC/CSF1R之多重藥理學抑制對於癌症之治療性干預具有極大潛能。迄今，抑制MET/SRC及/或CSF1R之化合物難以實現。由此，存在顯著未滿足之需求。

【發明內容】

【0010】 在一個態樣中，本發明係關於一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 獨立地為 $-CR^6R^7-$ 、S、S(O)、S(O)₂、O或N(R⁸)；

R^1 為H、氘、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-

C₆ 烷基、-NHS(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-SC₁-C₆ 烷基、-S(O)C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₆ 環烷基，或3至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、C₆-C₁₀ 芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基及C₆-C₁₀ 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)C₁-C₆ 烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NHC₁-C₆ 烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)OC₁-C₆ 烷基、-NHS(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-

NHS(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-SC₁-C₆ 烷基、-S(O)C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₆ 環烷基，或3至7員雜環烷基；或R²及R³與其所連接之碳原子一起視情況形成C₅-C₇環烷基或5至7員雜環烷基；或R²及R⁴與其所連接之原子一起視情況形成5至7員雜環烷基；

R⁴係H、C₁-C₆烷基或3至7員雜環烷基，其中C₁-C₆烷基或3至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₆環烷基，或單環5至7員雜環烷基；

R⁵為H或-NR⁶R⁷；

各R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自由以下組成之群：H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基及C₃-C₆環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)或-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂；

R^9 為 H、氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

R^{10} 為 H、氟、氯或溴；且

n 為 1 或 2；

其限制條件為當 R^5 為 H 時， R^9 選自由以下組成之群：-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【0011】 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及視情況選用之至少一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。

【0012】 在另一態樣中，本發明針對一種治療患者中癌症之方法，其包含：

a. 投與治療有效量之抑制 SRC 及 MET 及/或 CSF1R 之化合物。在此態樣之一些實施例中，抑制 SRC 及 MET 及/或 CSF1R 之化合物具有式 I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0013】 在另一態樣中，本發明針對一種治療患者中癌症之方法，其包含：

a. 投與治療有效量之抑制 SRC 及 MET 及/或 CSF1R 之化合物；及

b. 投與治療有效量之至少一種額外抗癌劑。在此態樣之一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為 EGFR 抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，額外抗癌劑為 EGFR 之抗體。在此態樣之一些實施例中，抑制 SRC 及 MET 及/或 CSF1R 之化合物具有式 I。在此態樣之一些實

施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0014】 在另一態樣中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0015】 在另一態樣中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽組合。在此態樣之一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

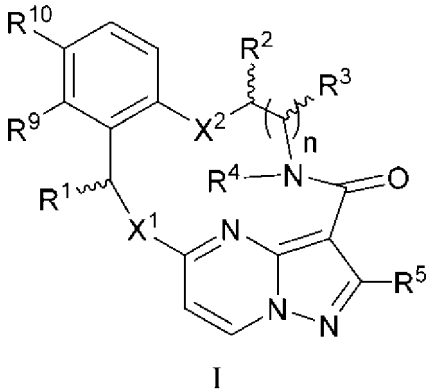
【0016】 在另一態樣中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療患者之癌症。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。在此態樣之一些實施例中，化合物與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合投與。在此態樣之一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0017】 在另一態樣中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之組合物，其包含呈治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。在此態樣之一些實施例中，化合物與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合投與。在此態樣之一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0018】 在另一態樣中，本發明係關於抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物與EGFR抑制劑之協同組合物，其中兩個組分在作用所在處處彼此接觸。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。

【0019】 本發明之其他實施例、特徵及優勢將由以下實施方式及經由實踐本發明而顯而易見。本發明化合物可作為任何如下所列舉條項中的實施例描述。應理解，本文所述之任何實施例可與本文所述之任何其他實施例以該等實施例不彼此抵觸之程度結合使用。

【0020】 1.一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 獨立地為 $-CR^6R^7-$ 、S、S(O)、S(O)₂、O或N(R⁸)；

R^1 為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基，或3至7員雜環烷基；

各 R^2 及 R^3 獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NR^8R^9$ ；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情

況經以下取代：氬、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，或3至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起視情況形成 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烷基或5至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^4 與其所連接之原子一起視情況形成5至7員雜環烷基；

R^4 係 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3至7員雜環烷基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或3至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、

基)₂、C₃-C₆環烷基，或單環5至7員雜環烷基；

R⁵為H或-NR⁶R⁷；

各R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自由以下組成之群：H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基及C₃-C₆環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)或-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

R⁹為H、氟、氯、溴、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂；

R¹⁰為H、氟、氯或溴；且

n為1或2；

其限制條件為當R⁵為H時，R⁹選自由以下組成之群：-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【0021】 2.如條項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵為H。

【0022】 3.如條項2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁹為-CN。

【0023】 4.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁰為F。

【0024】 5.如條項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁵

為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 。

【0025】 6.如條項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^7 為H。

【0026】 7.如條項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為-CN。

【0027】 8.如條項6之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為-CN。

【0028】 9.如條項5至8中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為氟。

【0029】 10.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為 $\text{N}(\text{R}^8)$ 。

【0030】 11.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為 C_1 - C_6 烷基，其中各氫原子獨立地視情況經以下取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、- OC_1 - C_6 烷基、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、- $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_7 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至7員雜芳基、- CO_2H 、- $\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - C_6 烷基、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、- $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)或- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 。

【0031】 12.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為乙基、丙基、異丙基或甲基環丙基。

【0032】 13.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^2 為O。

【0033】 14.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 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、 C_6 - C_{10}

芳基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氬、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基，或3至7員雜環烷基，且 R^3 為H。

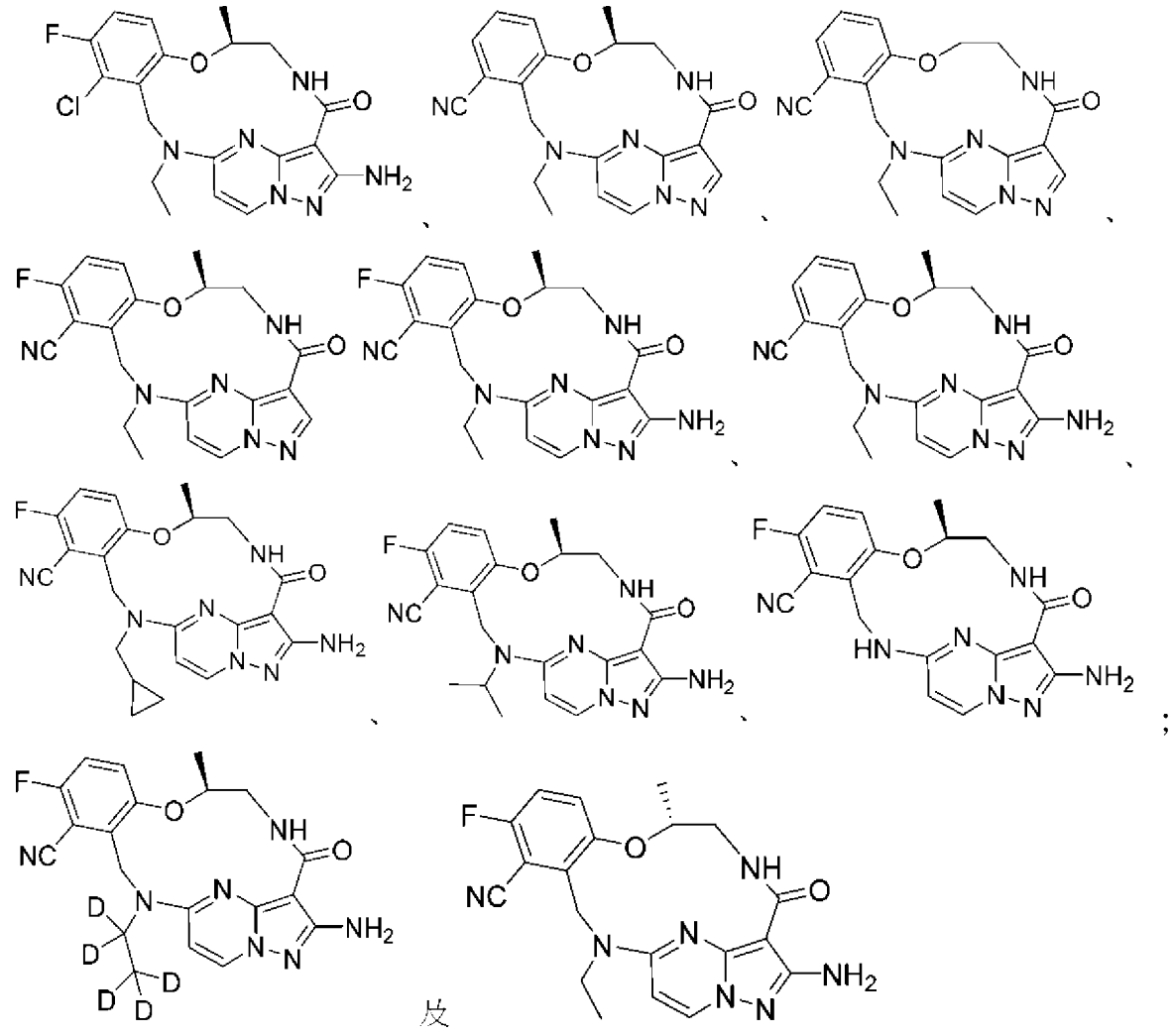
【0034】 15.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 C_1-C_6 烷基。

【0035】 16.如前述條項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基。

【0036】 17.如條項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為H，且 R^3 為H、 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、 C_6-C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ；其中 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基及 C_6-C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基，或3至7員雜環烷基。

【0037】 18.如條項1至14中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^3 為H。

【0038】 19.如條項1之化合物，其選自由以下組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0039】 20.一種醫藥組合物，其包含如條項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及至少一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。

【0040】 21.一種治療患者中癌症之方法，其包含

a.投與治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物。

【0041】 22.如條項22之方法，其中抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有屬於條項1至19中任一項之式。

【0042】 23.如條項21或22之方法，其中癌症為胃癌、結腸癌、腎

癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0043】 24.如條項21至23中任一項之方法，其進一步包含

b.投與治療有效量之至少一種額外抗癌劑。

【0044】 25.如條項24之方法，其中至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0045】 26.如條項24之方法，其中額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0046】 27.如條項26之方法，其中該抗體為西妥昔單抗、萊西單抗(necitumumab)或帕尼單抗。

【0047】 28.如條項24之方法，其中額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【0048】 29.如條項28之方法，其中EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼(afatinib)、布加替尼(brigatinib)、卡奈替尼(canertinib)、達可替尼(dacomitinib)、埃羅替尼、吉非替尼(gefitinib)、HKI 357、拉帕替尼(lapatinib)、奧希替尼(osimertinib)、納闊替尼(naquotinib)、納紫替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、奧莫替尼(olmutinib)、培利替尼(pelitinib)、PF-06747775、羅西替尼(rociletinib)、凡德他尼(vandetanib)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0049】 30.如條項24、28或29中任一項之方法，其中額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0050】 31.如條項24、28或29中任一項之方法，其中額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0051】 32.如條項24、28或29中任一項之方法，其中額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 33.一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患者之癌症。

【0053】 34. 如條項33之化合物，其中抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有屬於條項1至19中任一項之式。

【0054】 35.如條項33或34之化合物，其中癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0055】 36.如條項33至35中任一項之化合物，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合。

【0056】 37.如條項36之化合物，其中至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0057】 38.如條項36之化合物，其中額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0058】 39.如條項38之化合物，其中EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【0059】 40.如條項36之化合物，其中額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【0060】 41.如條項40之化合物，其中EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0061】 42.如條項33、40或41中任一項之化合物，其中額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0062】 43.如條項33、40或41中任一項之化合物，其中額外抗癌

劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0063】 44.如條項33、40或41中任一項之化合物，其中額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0064】 45.一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療癌症之藥劑。

【0065】 46.如條項45之用途，其中抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有屬於條項1至19中任一項之式。

【0066】 47.如條項45或46之用途，其中癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0067】 48.如條項45至47中任一項之用途，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合。

【0068】 49.如條項48之用途，其中至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0069】 50.如條項48之用途，其中額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0070】 51.如條項50之用途，其中EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【0071】 52.如條項48之用途，其中額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【0072】 53.如條項52之用途，其中EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紮替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0073】 54.如條項48、52或53中任一項之用途，其中額外抗癌劑

為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 55.如條項48、52或53中任一項之用途，其中額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0075】 56.如條項48、52或53中任一項之用途，其中額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 57.一種用於治療患者中癌症之組合物，其包含呈治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 58.如條項57之組合物，其中抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有屬於條項1至19中任一項之式。

【0078】 59.如條項56或57之組合物，其中癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0079】 60.如條項57至59中任一項之組合物，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合。

【0080】 61.如條項60之組合物，其中至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【0081】 62.如條項60之組合物，其中額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0082】 63.如條項62之組合物，其中EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【0083】 64.如條項60之組合物，其中額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【0084】 65.如條項64之組合物，其中EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替

尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0085】 66.如條項60、64或65中任一項之組合物，其中額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0086】 67.如條項60、64或65中任一項之組合物，其中額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0087】 68.如條項60、64或65中任一項之組合物，其中額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0088】 69.一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物與EGFR抑制劑之協同組合物，其中兩個組分在作用所在處處彼此接觸。

【0089】 70.如條項69之協同組合物，其中抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有屬於條項1至19中任一項之式。

【0090】 71.如條項69或70之協同組合物，其中作用所在處為患者。

【0091】 72.如條項69或70之協同組合物，其中作用所在處為癌症。

【0092】 73.如條項72之協同組合物，其中癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0093】 74.如條項69至73中任一項之協同組合物，其中EGFR抑制劑為EGFR之抗體。

【0094】 75.如條項74之協同組合物，其中EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【0095】 76.如條項69至73任一項之協同組合物，其中EGFR抑制劑

為EGFR之小分子抑制劑。

【0096】 77.如條項76之協同組合物，其中EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0097】 78.如條項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中EGFR抑制劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0098】 79.如條項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中EGFR抑制劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【0099】 80.如條項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中EGFR抑制劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

【0100】 圖1顯示在與化合物5一起培育4小時之後在SNU-5細胞中之MET磷酸化研究之凝膠圖像。凝膠顯示，在SNU-5細胞中化合物5抑制MET磷酸化。

【0101】 圖2顯示在與化合物5一起培育16小時之後在MKN-45細胞中之MET磷酸化及下游效應子之研究之凝膠圖像。凝膠顯示，在MKN-45細胞中化合物5抑制MET磷酸化及下游效應子。

【0102】 圖3為顯示化合物5、卡普替尼(capmatinib)及AZD9291對HCC827細胞增殖之影響的圖。在HCC827細胞增殖分析中，在AZD9291與化合物5之組合中觀測到強協同活性，其 IC_{50} 為2 nM且 E_{max} 為71%。(▼)卡普替尼(IC_{50} ：>10000 nM， $E_{max}\%$ ：-)，(▲)化合物5 (IC_{50} ：3000

nM，E_{max}%：-），(■) AZD9291 (IC₅₀：5 nM (部分)，E_{max}%：47)，(◆)卡普替尼(1 μM) + AZD9291 (IC₅₀：5 nM (部分)，E_{max}%：47)，(●)化合物5 (1 μM) + AZD9291 (IC₅₀：2 nM，E_{max}%：71)。

【0103】 圖4顯示在48小時培育之後化合物5、卡普替尼、AZD9291及組合對HCC827細胞之細胞凋亡之影響。在HCC827細胞株中化合物5與AZD9291協同作用於細胞凋亡。

【0104】 圖5顯示其中化合物5及卡普替尼抑制MKN-45細胞之細胞遷移的創傷癒合分析。

【0105】 圖6顯示其中化合物5抑制HCC827之細胞遷移的創傷癒合分析，且卡普替尼顯示最小影響。

【0106】 圖7為顯示在MKN-45異種移植模型中化合物5對腫瘤生長之影響的圖。(●)媒劑，(■)化合物5，3 mg/kg BID，(▲)化合物5，10 mg/kg BID，(▼)化合物5，30 mg/kg BID。

【0107】 圖8顯示化合物5對攜帶MKN -45異種移植腫瘤之小鼠之體重之影響。(●)媒劑，(■)化合物5，3 mg/kg BID，(▲)化合物5，10 mg/kg BID，(▼)化合物5，30 mg/kg BID。

【0108】 圖9顯示在MKN-45異種移植模型中藉由化合物5之MET磷酸化抑制之研究之凝膠圖像。

【0109】 圖10為顯示在MKN-45腫瘤中化合物5對Met Y1234/1235磷酸化之影響的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，10 mg/kg 4小時，(▲)化合物5，10 mg/kg 12小時，(▼)化合物5，3 mg/kg 4小時，(◆)化合物5，3 mg/kg 12小時。

【0110】 圖11為顯示化合物5在LU2503 PDX腫瘤中之抗腫瘤活性

的圖表。(●) 媒劑，(■)化合物5，15 mg/kg BID。

【0111】 圖12為顯示經化合物5處理之攜帶LU2503 PDX腫瘤之小鼠之體重的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，15 mg/kg BID。

【0112】 圖13為顯示化合物5在BaF3 ETV6-CSF1R腫瘤中之抗腫瘤活性的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，5 mg/kg BID，(▲)化合物5，15 mg/kg BID。

【0113】 圖14為顯示經化合物5處理之攜帶LU25BaF3 ETV6-CSF1R腫瘤之小鼠之體重的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，5 mg/kg BID，(▲)化合物5，15 mg/kg BID。

【0114】 圖15為顯示在MC38協同小鼠腫瘤模型中化合物5之抗腫瘤活性的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，15 mg/kg BID。

【0115】 圖16為顯示經化合物5處理之攜帶MC38協同小鼠腫瘤模型之小鼠之體重的圖表。(●)媒劑，(■)化合物5，15 mg/kg BID。

【0116】 圖17A至圖17G為顯示在經化合物5處理7天之後來自各組之腫瘤樣品之FACS分析的圖。圖17A顯示在CD45+細胞中之%；CD8 T細胞。圖17B顯示在CD45+細胞中之%；CD4 T細胞。圖17C顯示在CD45+細胞中之%；T-Reg。圖17D顯示在CD45+細胞中之%；MDSC。圖17E顯示在CD45+細胞中之%；TAM。圖17F顯示在CD45+細胞中之%；M1巨噬細胞。17G顯示在CD45+細胞中之%；M2巨噬細胞。

【0117】 圖18A至圖18G為顯示在經化合物5處理11天之後來自各組之腫瘤樣品之FACS分析的圖。圖18A顯示在CD45+細胞中之%；CD4 T細胞。圖18B顯示在CD45+細胞中之%；CD4 T細胞。圖18C顯示在CD45+細胞中之%；T-Reg。圖18D顯示在CD45+細胞中之%；MDSC。

圖18E顯示在CD45+細胞中之%；TAM。圖18F顯示在CD45+細胞中之%；M1巨噬細胞。18G顯示在CD45+細胞中之%；M2巨噬細胞。

【0118】 圖19為顯示在皮下MC38協同小鼠腫瘤模型中化合物5之活體內功效的圖表。(●) G1-媒劑+ISO liG；(■)化合物5；(▲)抗PD-1，(▼)化合物5 + 抗PD-1。

【0119】 圖20為顯示攜帶皮下MC38協同小鼠腫瘤模型之小鼠之體重的圖表。(●) G1-媒劑+ISO liG；(■)化合物5；(▲)抗PD-1，(▼)化合物5 + 抗PD-1。

【實施方式】

【0120】 在進一步描述本發明前，應理解，本發明並不限於所述特定實施例，因此當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲為限制性的，因為本發明之範疇將僅由所附申請專利範圍限制。

【0121】 除非另外規定，否則本文所用之全部技術及科學術語具有與本發明所屬領域的一般技術者通常所理解相同之含義。本文所提及之所有專利、申請案、發表之申請案及其他公開案均以全文引用之方式併入本文中。若此部分中所闡述之定義與以引用之方式併入本文中之專利、申請案或其他公開案中所闡述之定義相反或以其他方式與其不符，則相對於以引用之方式併入本文中之定義，以此部分中所闡述之定義為主。

【0122】 除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包含複數個指示物。應進一步注意，申請專利範圍可經起草以排除任何視情況選用之要素。因此，此陳述意欲與對所主張要素之敘述結合充當使用如「僅僅(solely)」、「僅

(only)」及其類似術語之排斥性術語或使用「否定」限制之前提基礎。

【0123】如本文中所使用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放、非限制性意義使用。

【0124】為提供更簡潔之描述，本文中給出之一些定量表述不使用術語「約」限定。應理解，不論是否明確使用術語「約」，本文中給出之每個量意謂指實際給出值，且其亦意謂指基於一般技術者合理推斷之此類給出值的近似值，包括由於此類給出值的實驗及/或量測條件而獲得之等效值及近似值。每當產率以百分比形式給出，該產率係指相對於可在特定化學計量條件下獲得之實體之最大量的同一實體之質量，其中針對該實體給出產率。除非不同地指示，否則以百分比形式給出之濃度係指質量比率。

【0125】除非另外指明，否則本發明實施例之方法及技術一般根據此項技術中熟知且如整個本發明中所引用及論述之各種一般及更特定參考文獻中所述的習知方法來進行。參見例如Loudon, *Organic Chemistry*, 第四版, New York: Oxford University Press, 2002, 第360-361頁、第1084-1085 頁；Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版，Wiley-Interscience, 2001。

【0126】本文所述化合物之化學命名一般使用市售ACD/Name 2014 (ACD/Labs)或ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer)獲得。

【0127】應瞭解，出於清晰性在各別實施例之上下文中描述的本發明某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。相反地，為簡潔起見在單個實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分別或以任何適合子組合形

式提供。關於由變量表示之化學基團之實施例的所有組合在此類組合包涵為穩定化合物的化合物(亦即可分離、表徵且測試生物活性之化合物)的程度上尤其由本發明包涵且揭示於本文中，如同各組合及每一組合個別且明確地揭示一般。另外，描述此類變量之實施例中所列之化學基團的所有子組合亦尤其由本發明包涵且揭示於本文中，如同化學基團之各此類子組合及每一此類子組合個別且明確揭示於本文中一般。

定義

【0128】 如本文中所使用，術語「烷基」包括碳原子鏈，其視情況為分支鏈的且含有1至20個碳原子。應進一步理解，在某些實施例中，烷基可有利地具有有限長度，包括C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆及C₁-C₄，說明性地，此類特定有限長度之烷基(包括C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆及C₁-C₄)及其類似烷基可稱為「低碳數烷基」。說明性烷基包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、己基、庚基、辛基及其類似基團。烷基可經取代或未經取代。典型取代基包括環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環、羥基、烷氧基、芳氧基、巰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵基、羰基、側氧基(=O)、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基及胺基，或如本文提供之各種實施例中所描述。應瞭解，「烷基」可與其他基團(諸如上文提供之基團)組合，形成官能化烷基。舉例而言，如本文所述之「烷基」與「羧基」之組合可稱為「羧基烷基」基團。其他非限制性實例包括羥基烷基、胺基烷基及其類似基團。

【0129】 如本文中所使用，術語「烯基」包括碳原子鏈，其視情況

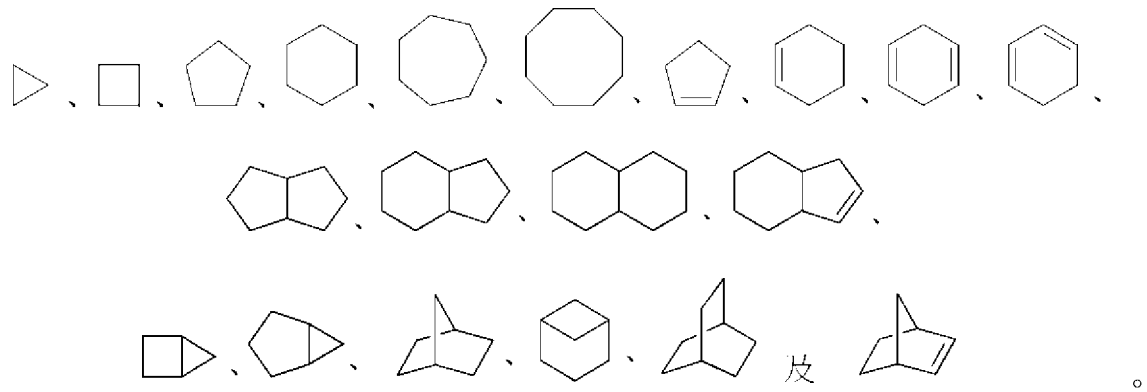
為分支鏈的且含有2至20個碳原子，且亦包括至少一個碳-碳雙鍵(亦即C=C)。應瞭解，在某些實施例中，烯基宜具有有限長度，包括C₂-C₁₂、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆及C₂-C₄。說明性地，此類特定有限長度之烯基，包括C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆及C₂-C₄，可稱為低碳數烯基。烯基可未經取代，或如針對烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性烯基包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基及其類似基團。

【0130】 如本文中所使用，術語「炔基」包括碳原子鏈，其視情況為分支鏈的且含有2至20個碳原子，且亦包括至少一個碳-碳參鍵(亦即C≡C)。應理解，在某些實施例中，炔基可各自有利地具有有限長度，包括C₂-C₁₂、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆及C₂-C₄。說明性地，此類特定有限長度之炔基，包括C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆及C₂-C₄，可稱為低碳數炔基。烯基可未經取代，或如針對烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性烯基包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基及其類似基團。

【0131】 如本文中所使用，術語「芳基」係指具有完全共軛 π 電子系統之6至12個碳原子之全碳單環或稠環多環基團。應瞭解，在某些實施例中，芳基宜具有有限大小，諸如C₆-C₁₀芳基。說明性芳基包括但不限於苯基、萘基及蒽基。芳基可未經取代，或如針對烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。

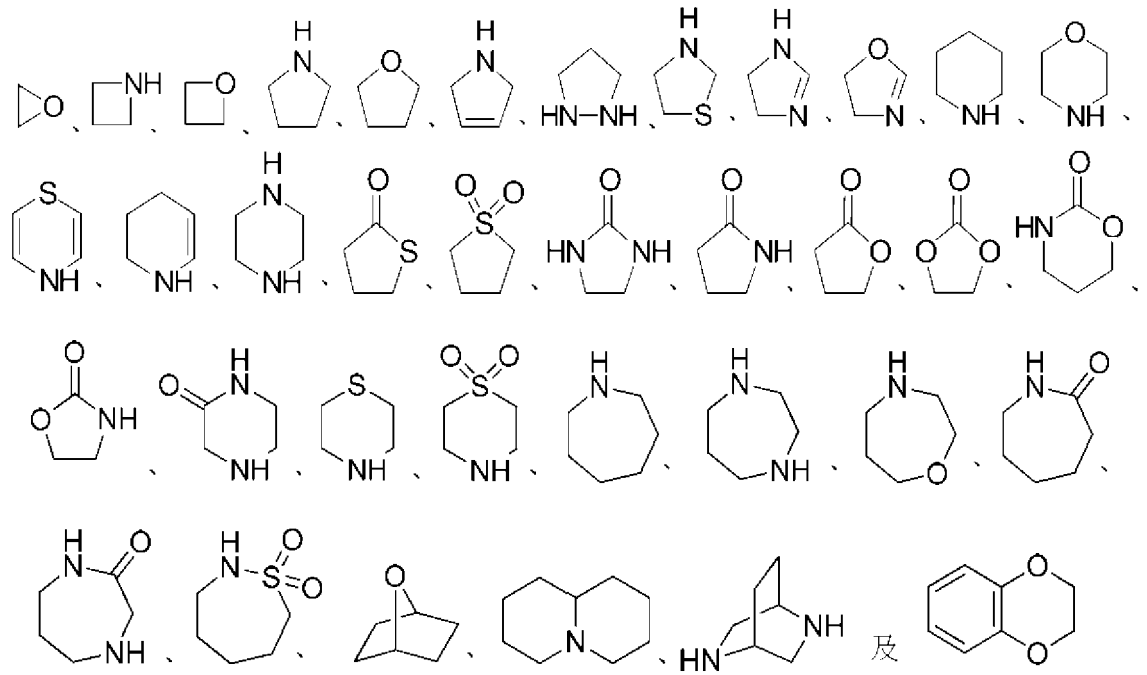
【0132】 如本文中所使用，術語「環烷基」係指3至15員全碳單環，包括全碳5員/6員或6員/6員稠合雙環，或多環稠環(「稠」環系統意謂系統中之各環與該系統中之各其他環共用相鄰碳原子對)基團，其中一

或多個環可含有一或多個雙鍵，但環烷基不含完全共軛 π 電子系統。應理解，在某些實施例中，環烷基可有利地具有有限大小，諸如 C_3 - C_{13} 、 C_3 - C_9 、 C_3 - C_6 及 C_4 - C_6 。環烷基可未經取代，或如針對烷基所描述或如本文所提供之各種實施例中所描述經取代。說明性環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、金剛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、9H-芴-9-基及其類似基團。圖示中所示之環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：

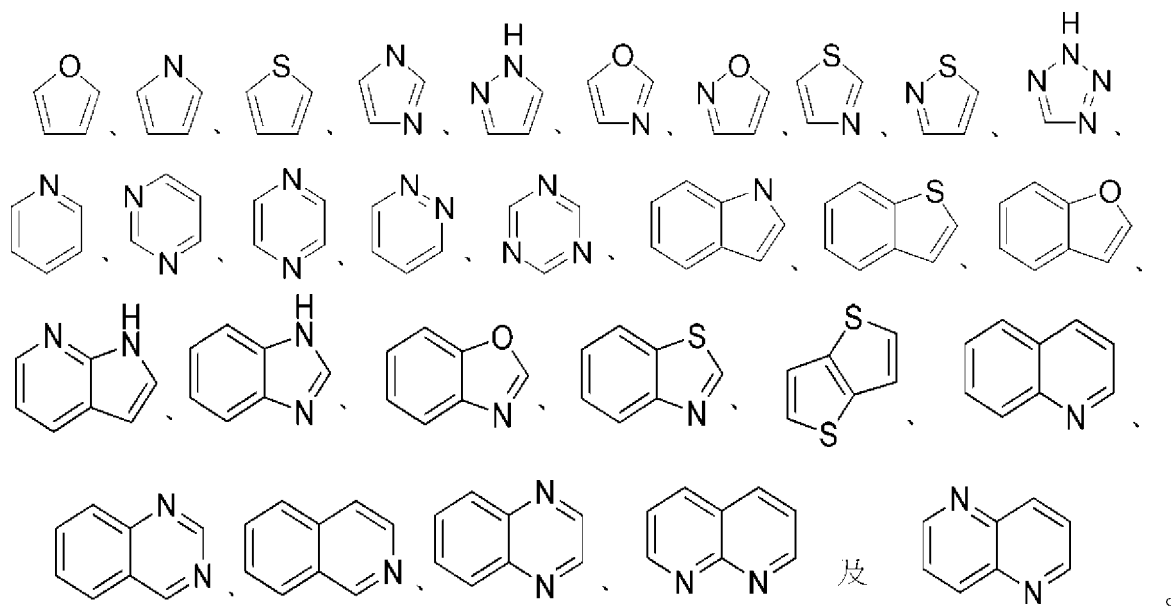


【0133】如本文中所使用，術語「雜環烷基」係指環中具有3至12個環原子之單環或稠環基團，其中至少一個環原子為雜原子，諸如氮、氧或硫，其餘環原子為碳原子。雜環烷基可視情況含有1、2、3或4個雜原子。雜環烷基亦可具有一或多個雙鍵，包括與氮之雙鍵(例如 $C=N$ 或 $N=N$)，但不含有完全共軛 π 電子系統。應瞭解，在某些實施例中，雜環烷基宜具有有限大小，諸如3至7員雜環烷基、5至7員雜環烷基及其類似基團。雜環烷基可未經取代，或如針對烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性雜環烷基包括但不限於環氧乙烷基、噻烷芳基、吡啶基、環氧丙烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫吡喃基、哌啶基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、哌嗪基、氧雜環庚烷基、3,4-二氫-2H-吡喃基、5,6-二氫-2H-吡喃基、2H-吡喃基、1,2,3,4-四氫吡啶基及

類似基團。圖示中所示之雜環烷基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



【0134】如本文中所使用，術語「雜芳基」係指具有5至12個環原子之單環或稠環基團，其含有一、二、三或四個選自氮、氧及硫之環雜原子，其餘環原子為碳原子，且亦具有完全共軛 π 電子系統。應理解，在某些實施例中，雜芳基可有利地具有有限大小，諸如3至7員雜芳基、5至7員雜芳基及其類似基團。雜芳基可未經取代，或如針對烷基所述或如本文提供之各種實施例中所述經取代。說明性雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基、硫代苯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、四嗪基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、異噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噻唑基及呋喃基及其類似基團。圖示中所示之雜芳基之說明性實例包括以下呈適當鍵結部分形式之實體：



【0135】 如本文所用，「羟基(hydroxy/hydroxyl)」係指-OH基團。

【0136】 如本文中所使用，「烷氧基」係指-O-(烷基)或-O-(未經取代之環烷基)基團。代表性實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及其類似基團。

【0137】 如本文中所使用，「芳氧基)」係指-O-芳基或-O-雜芳基。代表性實例包括但不限於苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基、噻吩氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基及其類似基團。

【0138】 如本文中所使用，「巰基」係指-SH基團。

【0139】 如本文中所使用，「烷硫基」係指-S-(烷基)或-S-(未經取代之環烷基)基團。代表性實例包括但不限於甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基及其類似基團。

【0140】 如本文中所使用，「芳硫基」係指-S-芳基或-S-雜芳基。代表性實例包括但不限於苯硫基、吡啶硫基、呋喃硫基、噻吩硫基、嘧啶硫基及其類似基團。

【0141】 如本文中所使用，「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0142】 如本文中所使用，「氰基」係指-CN基團。

【0143】 術語「側氧基」代表羰基氧。舉例而言，經側氧基取代之環戊基為環戊酮。

【0144】 如本文中所使用，「鍵」係指共價鍵。

【0145】 術語「經取代」意謂特定基團或部分帶有一或多個取代基。術語「未經取代」意謂特定基團不帶有取代基。當術語「經取代」用於描述結構系統時，取代意謂出現在系統上之任何價數允許的位置。在一些實施例中，「經取代」意謂特定基團或部分帶有一個、兩個或三個取代基。在其他實施例中，「經取代」意謂特定基團或部分帶有一或兩個取代基。在其他實施例中，「經取代」意謂特定基團或部分帶有一個取代基。

【0146】 如本文中所使用，「視情況選用」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情況可能但未必發生，且該描述包括事件或情況發生之情況及其未發生之情況。舉例而言，「其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之各氫原子獨立地視情況經C₁-C₆烷基取代」意謂烷基可能但未必藉由替換各烷基之氫原子而存在於C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基中之任一者上，且該描述包括C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基經烷基取代之情形及C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或單環或雙環雜芳基不經烷基取代之情形。

【0147】 如本文中所使用，「獨立地」意謂隨後描述之事件或情況應相對於其他類似事件或環境就其自身進行理解。舉例而言，在其中數個

等效氫基視情況經情況中所述之另一基團取代的情況下，使用「獨立地視情況」意謂基團上氫原子之各情況可經另一基團取代，其中置換各氫原子之基團可相同或不同。或舉例而言，在存在均可選自可能性集合之多個基團的情況下，使用「獨立地」意謂各基團可獨立於任何其他基團而選自該可能性集合，且該情況中所選之基團可相同或不同。

【0148】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指相對離子可用於藥物中的彼等鹽。大體上參見S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts」，J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。較佳醫藥學上可接受之鹽為藥理學上有效且適用於與個體之組織接觸而無異常毒性、刺激或過敏性反應的鹽。本文中所描述之化合物可具有足夠酸性之基團、足夠鹼性之基團、兩種類型之官能基或各類型中超過一種，且因此與多種無機或有機鹼以及無機及有機酸反應以形成醫藥學上可接受之鹽。此類鹽包括：

(1)酸加成鹽，其可藉由母化合物之游離鹼與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、磷酸、硫酸及過氯酸及其類似物)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、(D)或(L)蘋果酸、順丁烯二酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸及其類似物)反應獲得；或

(2)當母化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)替換；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺及其類似物)配位時形成之鹽。

【0149】醫藥學上可接受之鹽為熟習此項技術者所熟知，且可結合本文所述之實施例設想任何此類醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽之實例包括：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化

物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽及扁桃酸鹽。醫藥學上可接受之其他適合鹽之清單見於 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 中。

【0150】 對於含有鹼性氮之式I化合物，醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可獲得之任何合適的方法來製備，例如使用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其類似酸；或使用有機酸，諸如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、羥乙基磺酸、丁二酸、戊酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、乙二酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、哌喃糖酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羥基酸(諸如杏仁酸、檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸)；或酸之任何可相容混合物，諸如在本文中作為實例給出之彼等酸；以及鑒於此項技術中之一般技術水準視為等效物或可接受替代物的任何其他酸及其混合物。

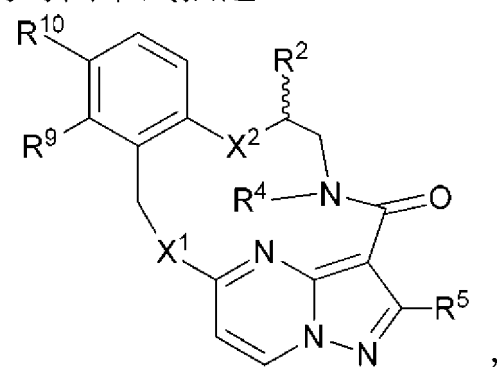
【0151】 本發明亦關於式I化合物之醫藥學上可接受之前藥，及利用

此類醫藥學上可接受之前藥的治療方法。術語「前藥」意謂指定化合物之在向個體投與之後在活體內經由化學或生理過程(諸如溶劑分解或酶促裂解)或在生理條件下產生化合物的前驅體(例如，前藥在被引入生理pH時轉化為式I化合物)。「醫藥學上可接受之前藥」為無毒、生物可耐受且以在其他方面在生物學上適用於向個體投與之前藥。用於選擇及製備適合之前藥衍生物的說明性程序描述於例如「Design of Prodrugs」，編輯H. Bundgaard, Elsevier, 1985中。

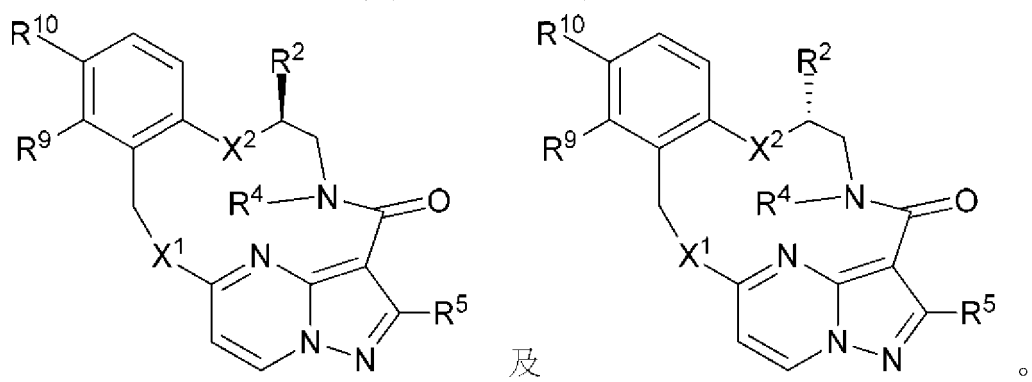
【0152】本發明亦關於式I化合物之醫藥學活性代謝物，及此類代謝物在本發明之方法中的用途。「醫藥活性代謝物」意指式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在體內代謝之藥理學活性產物。化合物之前藥及活性代謝物可使用此項技術中已知或可用之常規技術確定。參見例如，Bertolini等人, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016；Shan等人, J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767；Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230；Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331；Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)；及Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen等人編，Harwood Academic Publishers, 1991)。

【0153】本文中所描繪之任何式意欲表示該結構式之化合物以及某些變型或形式。舉例而言，本文所給出之式意欲包括外消旋形式或一或多種對映異構體、非對映異構體或幾何異構體或其混合物。另外，本文所給出之任何式意欲亦指此類化合物之水合物、溶劑合物或多晶型物或其混合物。舉例而言，應瞭解，由含有符號「」之結構式所描繪之化合物包括符號「」所連接之碳原子的兩種立體異構體，具體而言「」之

含義涵蓋鍵「」與「」。舉例而言，在一些例示性實施例中，本文所提供之某些化合物可由下式描述：



【0154】該式應理解為涵蓋在相關碳原子處具有兩種立體化學組態之化合物。特定言之，在此實例中，該等組態可由下式描述



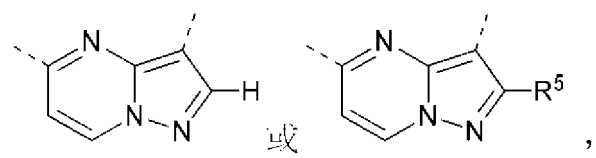
【0155】本文所給出之任何式亦意欲表示化合物的未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有如本文給出之式所描繪的結構，不同之處在於一或多個原子經替換為具有選定原子質量或質量數的原子。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl及¹²⁵I。此類經同位素標記之化合物適用於代謝研究(使用¹⁴C)；反應動力學研究(使用例如²H或³H)；偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影術(positron emission tomography，PET)或單光子發射電腦斷層攝影術(single-photon emission computed tomography，SPECT))包括藥物或基質組織分佈分析；或適用於患者之放

射性治療。此外，用諸如氘(亦即²H)之較重同位素取代可獲得某些由更大代謝穩定性產生之治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥大體可藉由執行流程中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0156】 在允許超過一種連接可能性時，本文所提及之任何二取代基意欲包涵各種此類可能性。舉例而言，提及二取代基-A-B-，其中A ≠ B，在本文係指此類二取代基具有A連接於第一經取代成員及B連接於第二經取代成員，且其亦指此類二取代基具有A連接於第二成員及B連接於第一經取代成員。為描述各種實施例而結合本文中所提供之各種化學式使用之「---」係指「---」自該基團連接至分子其餘部分的共價鍵(亦稱為連接點)。

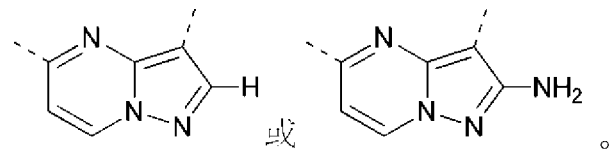
代表性實施例

【0157】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物包含下式之部分

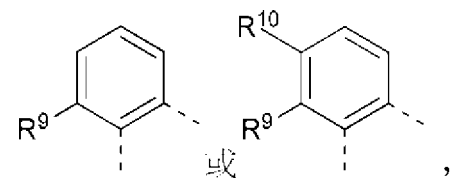


其中R⁵為-NR⁶R⁷；且R⁶及R⁷各自獨立地選自由以下組成之群：H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基及C₃-C₆環烷基；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基及C₃-C₆環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)或-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【0158】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物包含下式之部分

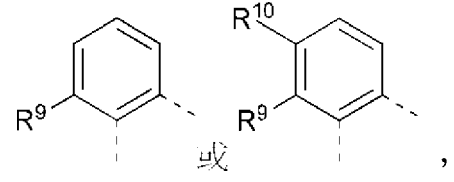


【0159】 在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含下式之部分



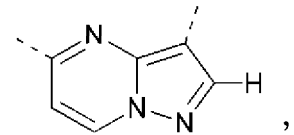
其中 R^9 為H、氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ ；且 R^{10} 為H、氟、氯或溴。

【0160】 在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含下式之部分

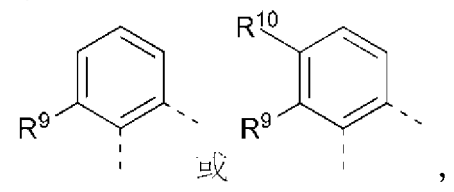


其中 R^9 為氟、氯、溴、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ ；且 R^{10} 為氟、氯或溴。

【0161】 在一些實施例中，若本文中所描述之化合物包含下式之部分

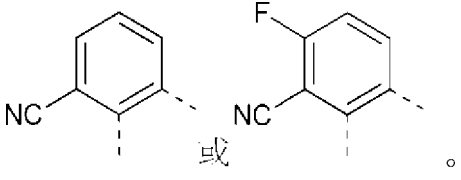


則 R^9 在下式之部分中

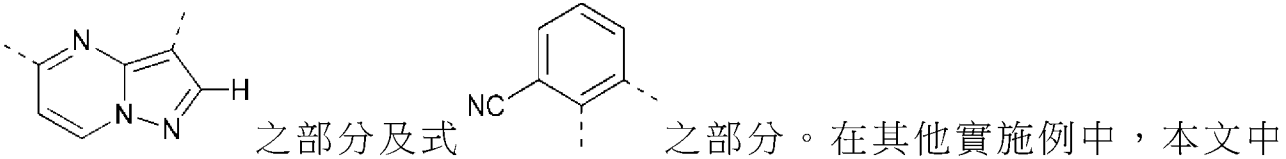


則R⁹選自由以下組成之群：-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)及-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。

【0162】 在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含下式之部分



【0163】 在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含式



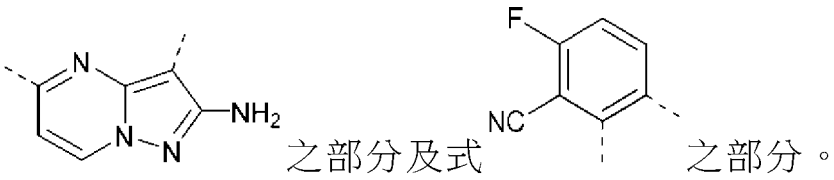
在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含式



在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含式



在其他實施例中，本文中所描述之化合物包含式



【0164】 在一些實施例中，X¹為-N(R⁸)-。在一些實施例中，X²為-O-。在一些實施例中，X¹為-N(R⁸)-，且X²為-O-。

【0165】 在一些實施例中，R¹為C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)

基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基，或3至7員雜環烷基。在一些實施例中，R¹為H。

【0166】 在一些實施例中，R²為C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-

C₆ 烷基)C(O)OC₁-C₆ 烷基、-NHS(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-SC₁-C₆ 烷基、-S(O)C₁-C₆ 烷基、-S(O)₂C₁-C₆ 烷基、-S(O)NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆ 烷基)、-S(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(C₁-C₆ 烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆ 烷基)₂、C₃-C₆ 環烷基，或3至7員雜環烷基。

【0167】 在一些實施例中，R²為C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基、C₆-C₁₀ 芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 環烷基及C₆-C₁₀ 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)C₁-C₆ 烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)NHC₁-C₆ 烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆ 烷基、-N(C₁-C₆ 烷基)C(O)OC₁-C₆ 烷基、-NHS(O)(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)(C₁-C₆ 烷基)、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)₂(C₁-C₆ 烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆ 烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆ 烷

基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ ，或3至7員雜環烷基，且 R^3 為H。

【0168】 在一些實施例中， R^2 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下組成之群的部分取代： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些實施例中， R^2 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ ，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經一或多個選自由以下組成之群的部分取代： $-F$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ，且 R^3 為H。在一些實施例中， R^2 為甲基。在一些實施例中， R^2 為甲基，且 R^3 為H。

【0169】 在一些實施例中， R^4 為H。在一些實施例中， R^4 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3至7員雜環烷基，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 或單環5至7員雜環烷基。

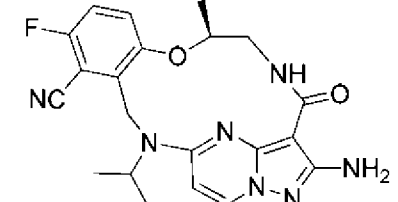
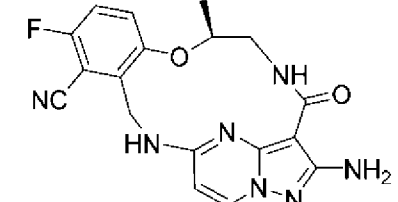
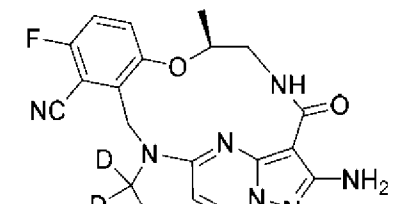
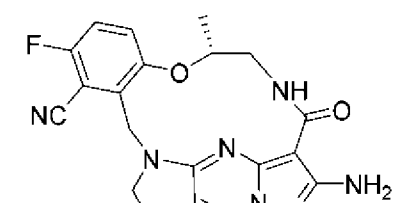
【0170】 在一些實施例中， R^8 為 $C_1-C_6\text{烷基}$ ，其中各氫原子獨立地

視情況經以下取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₇環烷基、3至7員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基、5至7員雜芳基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)或-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，R⁸為乙基、丙基、異丙基或甲基環丙基。

【0171】 在其他實施例中，式I化合物選自由以下組成之群：(7S)-3-胺基-12-氯-14-乙基-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-4(5H)-酮、(7S)-14-乙基-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、14-乙基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、(7S)-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、(7S)-3-胺基-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、(7S)-3-胺基-14-乙基-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]-苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、(7S)-3-胺基-14-(環丙基甲基)-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]-苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈、(7S)-3-胺基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-14-(丙-2-基)-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0172】 以下代表式I化合物之說明性實施例：

化合物	結構	名稱
1		(7S)-3-胺基-12-氯-14-乙基-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-4(5H)-酮
2		(7S)-14-乙基-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
3		14-乙基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
4		(7S)-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
5		(7S)-3-胺基-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
6		(7S)-3-胺基-14-乙基-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
7		(7S)-3-胺基-14-(環丙基甲基)-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈

8		(7S)-3-胺基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-14-(丙-2-基)-4,5,6,7,13,14- 六 氫 -1,15- 乙 烯 橋 吡 啶 啞 [4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
9		(7S)-3-胺基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14- 六 氫 -1,15-乙 烯 橋 吡 啶 啞 [4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
10		(7S)-3-胺基-14-(² H ₅)乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14- 六 氫 -1,15- 乙 烯 橋 吡 啶 啞 [4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈
11		(7R)-3-胺基-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14- 六 氫 -1,15- 乙 烯 橋 吡 啶 啞 [4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈

【0173】 熟習此項技術者應認識到本文中列出或說明之物種並非詳盡的且亦可選擇此等所定義術語之範疇內的其他物種。

醫藥組合物

【0174】 出於治療目的，包含本文所述化合物之醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑係無毒且在其他方面在生物學上適合於投與個體的物質。此類賦形劑有助於本文中所描述之化合物之投與且與活性成分相容。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括穩定劑、潤滑劑、界面活性劑、稀釋劑、抗氧化劑、黏合劑、著色劑、增積劑、乳化劑或口味調節劑。在較佳實施例中，本發明之醫藥組合物為無菌組合物。醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知或可利用之混配技術製備。

【0175】 本發明亦涵蓋無菌組合物，包括符合控管此類組合物之國家及地區法規之組合物。

【0176】 本文中所描述之醫藥組合物及化合物可根據此項技術中已知用於製備各種劑型之習知方法調配成於適合醫藥溶劑或載劑中之溶液、乳液、懸浮液或分散液，或與的固體載劑一起調配成丸劑、錠劑、口含錠、栓劑、藥囊、糖衣藥丸、顆粒、散劑、復原用散劑或膠囊。本說明書之醫藥組合物可藉由適合傳遞途徑(諸如經口、非經腸、經直腸、經鼻、局部或眼部途徑)或藉由吸入投與。較佳地，組合物經調配用於靜脈內或經口投與。

【0177】 用於經口投與，本說明書化合物可以固體形式(諸如錠劑或膠囊)或溶液、乳液或懸浮液形式提供。為製備口服組合物，可將本說明書之化合物調配成產生，例如每天約0.1 mg至1 g、或每天約1 mg至50 mg、或每天約50至250 mg、或每天約250 mg至1 g的劑量。口服錠劑可包括與相容的醫藥學上可接受之賦形劑混合的活性成分，該等賦形劑諸如稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑。適合的惰性填充劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物。例示性液體口服賦形劑包括乙醇、甘油、水及其類似物。例示性崩解劑為澱粉、聚乙烯-吡咯啉酮(PVP)、羥基乙酸澱粉鈉、微晶纖維素及褐藻酸。黏合劑可包括澱粉及明膠。潤滑劑若存在可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。必要時，錠劑可包覆有諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之材料以延遲在胃腸道中之吸收，或可包覆腸溶包衣。

【0178】 用於經口投與之膠囊包括硬明膠膠囊及軟明膠膠囊。為製

備硬明膠膠囊，活性成分可與固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟明膠膠囊可藉由將活性成分與水、油(諸如花生油或橄欖油)、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯與二甘油酯之混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合來製備。

【0179】 用於經口投與之液體可為懸浮液、溶液、乳液或糖漿形式或可凍乾或呈現為乾燥產物用以在使用之前用水或其他適合媒劑復原。此類液體組合物可視情況含有：醫藥學上可接受之賦形劑，諸如懸浮劑(例如山梨糖醇、甲基纖維素、褐藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及其類似物)；非水性媒劑，例如油(例如杏仁油或經分級分離之椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)；濕潤劑，諸如卵磷脂；及必要時調味劑或著色劑。

【0180】 對於非經腸使用，包括靜脈內、肌內、腹膜內、鼻內或皮下途徑，本說明書之藥劑可以緩衝至適當pH及等張性之無菌水溶液或懸浮液形式或以非經腸可接受之油形式提供。適合水性媒劑包括林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉。此類形式可提供為單位劑型(諸如安瓿或一次性注射裝置)、多劑量形式(諸如可從中取出適當劑量之小瓶)或可用於製備可注射調配物之固體形式或預濃縮物。在數分鐘至數天範圍內之時間內，說明性輸注劑量在每分鐘約1至1000 $\mu\text{g/kg}$ 與醫藥載劑之混合的藥劑的範圍內。

【0181】 為進行經鼻、吸入或經口投與，本發明之醫藥組合物可使用例如亦含有適合載劑之噴霧調配物投與。本發明組合物可經調配以用於以栓劑形式經直腸投與。

【0182】對於局部施用，本說明書之化合物較佳調配為乳膏或軟膏或適用於局部投與之類似媒劑。對於局部投與，本發明化合物可與醫藥載劑以藥物比媒劑約0.1%至約10%之濃度混合。投與本說明書之藥劑的另一模式可利用貼片調配物來實現經皮傳遞。

治療方法

【0183】如本文所用，術語「治療(treat/treatment)」涵蓋「預防性」與「治癒性」治療。「預防性」治療意欲指示推遲疾病、疾病症狀或醫學病況之產生，抑制可能出現之症狀或降低疾病或症狀產生或復發之風險。「治癒性」治療包括降低現有疾病、症狀或病況之嚴重性或抑制其惡化。因此，治療包括改善現有疾病症狀或預防其惡化；預防其他症狀發生；改善或預防症狀之潛在全身性病因；抑制病症或疾病，例如遏制病症或疾病之產生；緩解病症或疾病；使病症或疾病消退；緩解疾病或病症所引起之病狀；或使疾病或病症之症狀停止。

【0184】術語「個體」係指需要此類治療之哺乳動物患者，諸如人類。如本文中所使用，「癌症」包括此項技術中已知之任何癌症，尤其其中疾病涉及SRC及MET及/或CSF1R的彼等癌症。癌症類型之實例包括但不限於：癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、黑素瘤、間皮瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、鼻咽癌、白血病及骨髓瘤。具體癌症之實例包括但不限於：口部癌、甲狀腺癌、內分泌癌症、皮膚癌、胃癌、食道癌、喉癌、胰臟癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、乳癌、睪丸癌、前列腺癌、腎癌、直腸癌、腎臟癌、肝癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌及肺癌，諸如非小細胞肺癌、小細胞肺癌，及類似者。

【0185】 在一個態樣中，本說明書之化合物及醫藥組合物特別靶向SRC及MET及/或CSF1R。因此，此等化合物及醫藥組合物可用於預防、逆轉、減緩或抑制SRC及MET及/或CSF1R中一或多者之活性。在一些實施例中，本文中描述包含投與治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R中之一或多者的化合物的治療癌症的方法。在其他實施例中，描述包含投與治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R中之一或多者的如本文中所描述之化合物的治療癌症的方法。在其他實施例中，描述包含投與治療有效量之如本文中所描述之化合物的治療癌症的方法。在其他實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0186】 在一些實施例中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患者之癌症。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0187】 在一些實施例中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於治療患者之癌症。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0188】 在一些實施例中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備治療患者中癌症之藥劑。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神

經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0189】 在一些實施例中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之組合物，其包含呈治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【0190】 在本說明書之抑制方法中，「有效量」意謂足以抑制目標之量。量測此類靶向調節可藉由常規分析方法(諸如下文描述之分析方法)進行。此類調節適用於各種情況，包括活體外分析。在此類方法中，細胞可為由於SRC及MET及/或CSF1R之上調、突變、異常活性及/或SRC及MET及/或CSF1R之變化而具有異常信號傳導的癌細胞。

【0191】 在本說明書之治療方法中，「有效量」意謂通常足需要在需要此類治療之個體中產生所要治療效益的量或劑量。本發明化合物之有效量或劑量可藉由常規方法(諸如模型化、劑量遞增或臨床試驗)考慮常規因素(例如投藥或藥物傳遞之模式或途徑、藥劑之藥物動力學、感染之嚴重性及病程、個體之健康狀況、病況及體重及治療醫師之判斷)確定。例示性劑量在每天約0.1 mg至1 g、或每天約1 mg至50 mg、或每天約50至250 mg、或每天約250 mg至1 g範圍內。總劑量可以單次或分次劑量單位(例如BID、TID、QID)給予。

【0192】 一旦患者之疾病發生改善，便可調節劑量以用於預防或維持治療。舉例而言，投藥之劑量或頻率或兩者可隨症狀變化降至維持所要治療或預防作用之水準。當然，若症狀已緩解至適當水準，則可停止治療。然而，患者可在任何症狀復發時要求長期間歇性治療。患者亦可能需

要長期持續治療。

藥物組合

【0193】 本文中所描述之本發明化合物可與一或多種其他活性成分組合用於醫藥組合物或方法中來治療本文中所描述之疾病及病症。其他活性成分包括緩和用於預期疾病目標之療法之不良作用的其他療法或藥劑。此類組合可用來提高功效、改善其他疾病症狀、減少一或多種副作用或減少本發明化合物之所需劑量。其他活性成分可在與本說明書之化合物分開的之單獨醫藥組合物中投與或可與本說明書之化合物一起包括在單個醫藥組合物中。可在投與本說明書之化合物同時、之前或之後投與其他活性成分。

【0194】 組合藥劑包括已知或發現有效治療本文所述之疾病及病症的其他活性成分，包括針對與該疾病相關聯之另一目標具有活性的活性成分。舉例而言，本說明書之組合物及調配物以及治療方法可進一步包含其他藥物或藥劑，例如適用於治療或緩解目標疾病或相關症狀或病況之其他活性劑。其他此類藥劑包括但不限於激酶抑制劑，諸如EGFR抑制劑(例如埃羅替尼、吉非替尼)、Raf抑制劑(例如維羅非尼(vemurafenib))、VEGFR抑制劑(例如舒尼替尼(sunitinib))、ALK抑制劑(例如克卓替尼(crizotinib))；標準化學療法藥劑，諸如烷基化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、鉑類藥物、有絲分裂抑制劑、抗體、激素療法或皮質類固醇。對於疼痛適應症，適合組合藥劑包括抗炎藥，諸如NSAID。本說明書之醫藥組合物可進一步包含一或多種此類活性劑，且治療方法可進一步包含投與有效量之一或多種此類活性劑。

【0195】 在一些實施例中，本發明針對一種治療患者中癌症之方

法，其包含a.投與治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物；及b.投與治療有效量之至少一種額外抗癌劑。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、肝癌、肺癌或頭頸癌。

【0196】 在一些實施例中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑或其醫藥學上可接受之鹽組合。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、肝癌、肺癌或頭頸癌。

【0197】 在一些實施例中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合，其用於治療患者之癌症。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、肝癌、肺癌或頭頸癌。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0198】 在一些實施例中，本發明針對抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合用於製備治療患者中癌症之藥劑。在一些實施例中，

抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在此態樣之一些實施例中，癌症為胃癌、肝癌、肺癌或頭頸癌。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0199】 在一些實施例中，本發明針對一種用於治療患者中癌症之組合物，其包含呈治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此態樣之一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，癌症為胃癌、肝癌、肺癌或頭頸癌。在一些實施例中，化合物與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合投與。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【0200】 在一些實施例中，本發明係關於抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物與EGFR抑制劑之協同組合物，其中兩個組分在作用所在處彼此接觸。在一些實施例中，抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有式I。在一些實施例中，至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，額外抗癌劑為EGFR之抗體。

實例

化學合成

【0201】 適用於本說明書之方法的例示性化學實體現將參考用於其以下通用製法的說明性合成流程及隨後特定實例描述。業內人士應認識到，為獲得本文之各種化合物，起始材料可經適當選擇，以使得按需要在存在或不存在保護措施下經由反應流程帶有最終所需取代基，得到所要產物。或者，可能需要或希望在最終所需取代基之位置利用可經由反應流程

攜帶且適當時經所需取代基替換的適合基團。此外，熟習此項技術者應認識到，以下流程中所展示之轉化可按與特定側基之官能性相容之任何順序執行。

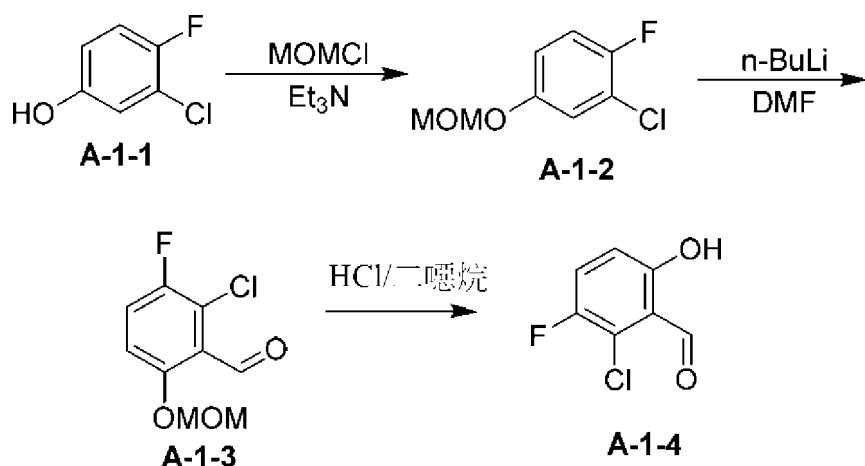
【0202】 縮寫本文中所描述之實例使用包括但不限於由熟習此項技術者已知之以下縮寫所描述的材料：

g	克
eq	當量
mmol	毫莫耳
mL	毫升
EtOAc	乙酸乙酯
MHz	兆赫茲
ppm	百萬分之份
δ	化學位移
s	單重峰
d	雙重峰
t	三重峰
q	四重峰
quin	五重峰
br	寬峰
m	多重峰
Hz	赫茲
THF	四氫呋喃
°C	攝氏溫度
PE	石油醚
EA	乙酸乙酯
R _f	阻滯因子
N	正態
J	偶合常數
DMSO-d ₆	氘化二甲亞砜
n-BuOH	正丁醇
DIEA	N,N-二異丙基乙胺

TMSCl	氯化三甲基矽烷
min	分鐘
hr	小時
Me	甲基
Et	乙基
i-Pr	異丙基
TLC	薄層層析
M	莫耳
Compd#	化合物編號
MS	質譜
m/z	質荷比
Ms	甲磺醯基
FDPP	二苯基磷酸五氟苯基酯
Boc	第三丁氧基羰基
TFA	三氟乙酸
Tos	甲苯磺醯基
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
μM	微莫耳
ATP	三磷酸腺苷
IC ₅₀	半最大抑制濃度
U/mL	每毫升活性單位
KHMDS	雙(三甲基矽基)醯胺鉀
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
MeTHF	2-甲基四氫呋喃
MOM	甲氧基甲基
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺

通用方法A.

【0203】 製備2-氯-3-氟-6-羥基苯甲醛(A-1-4).



【0204】 步驟1.在0℃下於N₂下向**A-1-1** (20.00 g , 136.47 mmol , 1.00 eq.)及氫化鈉(6.55 g , 60%純度 , 272.94 mmol , 2.00 eq.)於DMF (200.00 mL)中之溶液中添加MOMCl (21.97 g , 272.94 mmol , 20.73 mL , 2.00 eq.)。將混合物在25℃下攪拌10小時。TLC (石油醚/乙酸乙酯=5/1)顯示起始材料完全耗盡且發現一個新樣點。用水(150 mL)淬滅反應混合物，且隨後用(150 mL)水稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**A-1-2** (20.00 g , 76.89%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (dd, J=2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.90 (td, J=3.2, 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H)。

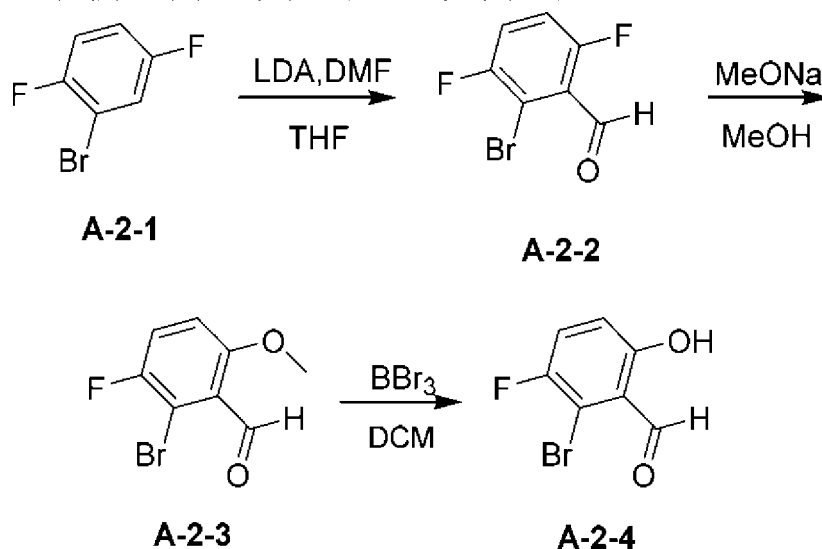
【0205】 步驟2. 在-65℃下於N₂下向**A-1-2** (20.00 g , 104.93 mmol , 1.00 eq.)於DMF (250.00 mL)中之溶液中添加n-BuLi (2.5 M , 125.92 mL , 3.00 eq)。將混合物在-65℃下攪拌2小時。用DMF (76.69 g , 1.05 mol , 80.73 mL , 10.00 eq.)淬滅混合物且將混合物在-65℃下於N₂下攪拌15分鐘。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3/1)顯示起始材料完全耗盡且發現一個新樣點。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。隨後合併有機層且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃

縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**A-1-3** (4.80 g，20.93%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.48 (s, 1H), 7.28 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=4.0, 9.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

【0206】步驟3.在 25°C 下將**A-1-3** (4.00 g，18.3 mmol，1.00 eq.)於HCl/二噁烷(40.0 mL)中之溶液攪拌2小時。將反應混合物用水(30.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯(25.0 mL $\times$ 3)萃取。將合併之有機層用水(30.0 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**A-1-4** (2.50 g，14.3 mmol，產率=78.3%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.68 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=4.0, 9.2$ Hz, 1H)。

通用方法B.

【0207】製備2-溴-3-氟-6-羥基苯甲醛(**A-2-4**)



【0208】步驟1. 在 -78°C 下向**A-2-1** (30.0 g，155 mmol，1 eq.)於THF (300 mL)之溶液中添加LDA (2 M，116 mL，1.5 eq.)，且攪拌1小時，隨後在 -78°C 下添加DMF (34.1 g，466 mmol，3 eq.)且攪拌2小時。

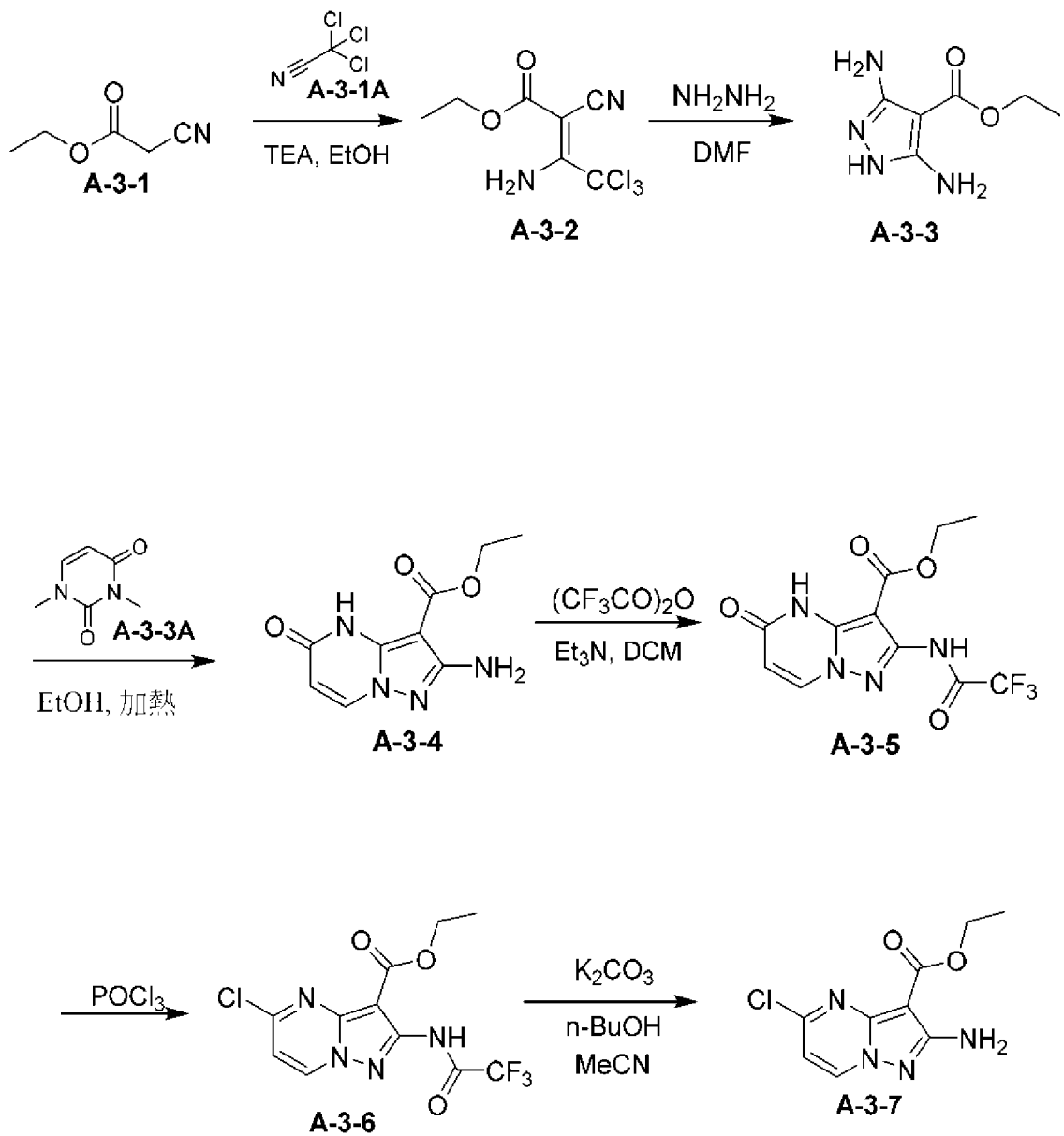
藉由在0°C下添加飽和氯化銨(200 mL)淬滅反應混合物，隨後用(300 mL)水稀釋且用乙酸乙酯(1.00 L)萃取。將有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**A-2-2** (20.0 g, 90.5 mmol, 產率=58.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.34 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 1H)。

【0209】 步驟2. 將**A-2-2** (20.0 g, 90.5 mmol, 1.00 eq.)於 THF (100 mL) 及甲醇 (240 mL) 中之溶液加熱至60°C，隨後添加甲醇鈉(4.3 M, 25.3 mL, 1.2 eq.) 於甲醇中之溶液且在60°C下攪拌12小時。藉由添加水(200 mL)淬滅反應混合物，且用乙酸乙酯(500 mL)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**A-2-3** (13.5 g, 57.9 mmol, 產率=64.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.30 (s, 1H), 7.20 (dd, J=7.6, 9.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【0210】 步驟3. 在-40°C下向**A-2-3** (13.0 g, 55.8 mmol, 1.00 eq.)於DCM (150 mL)中之溶液中逐滴添加BBr₃ (28.0 g, 112 mmol, 2.00 eq.)，隨後將混合物在0°C下攪拌3小時。在0°C下藉由添加甲醇(20.0 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(50.0 mL)淬滅反應混合物，隨後用乙酸乙酯(300 mL)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**A-2-4** (10.5 g, 43.2 mmol, 產率=77.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.78 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.32 (dd, J=7.6, 9.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=4.0, 9.2 Hz, 1H)。

通用方法C.

【0211】 製備2-胺基-5-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(A-6-7).



【0212】 步驟1. 在0℃下向A-3-1 (100 g , 884 mmol , 1.00 eq.)及 A-3-1A (230 g , 1.59 mol , 1.80 eq.)於乙醇(1.50 L)中之溶液中添加TEA (4.47 g , 44.2 mmol , 0.05 eq.) 將混合物在25℃下攪拌12小時。移除溶劑，得到粗產物，藉由管柱層析將其純化，得到呈灰白色油狀之A-3-2 (200 g , 738 mmol , 產率=83.5%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.21 (br s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0213】 步驟2. 向乙基**A-3-2** (100 g, 388 mmol, 1.00 eq.)於DMF (500 mL)中之溶液中添加水合肼(311 g, 3.11 mol, 50.0%純度, 8.00 eq.)。將混合物在100℃下攪拌2小時。移除溶劑且添加DCM (500 mL), 將所得混合物攪拌12小時。將固體過濾且用DCM (200 mL)洗滌, 得到呈棕色固體狀之**A-3-3** (60.0 g, 317 mmol, 產率=81.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.91 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0214】 步驟3. 向新鮮製備的乙醇鈉(0.50 M, 2.35 L, 4.00 eq.)於乙醇(200 mL)中之溶液中添加**A-3-3** (50.0 g, 294 mmol, 1.00 eq.), 隨後添加**A-3-3A** (41.2 g, 294 mmol, 1.00 eq.)。將混合物在90℃下攪拌9小時。過濾且將濾餅用乙醇(100 mL)洗滌, 得到呈棕色固體狀之**A-3-4** (25.0 g, 113 mmol, 產率=38.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.71 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 3H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0215】 步驟4. 在0℃下向**A-3-4** (18.0 g, 81.0 mmol, 1.00 eq.)於DCM (300 mL)中之溶液中添加三乙胺(20.5 g, 202 mmol, 2.50 eq.), 隨後添加三氟乙酸酐(20.4 g, 97.2 mmol, 1.20 eq.)。將混合物在25℃下攪拌12小時。藉由過濾收集固體且用DCM (100 mL)洗滌, 得到呈黃色固體狀之**A-3-5** (18.0 g, 47.4 mmol, 產率=58.5%)。LCMS:EW6129-170-P1D (M+1:319.1)。

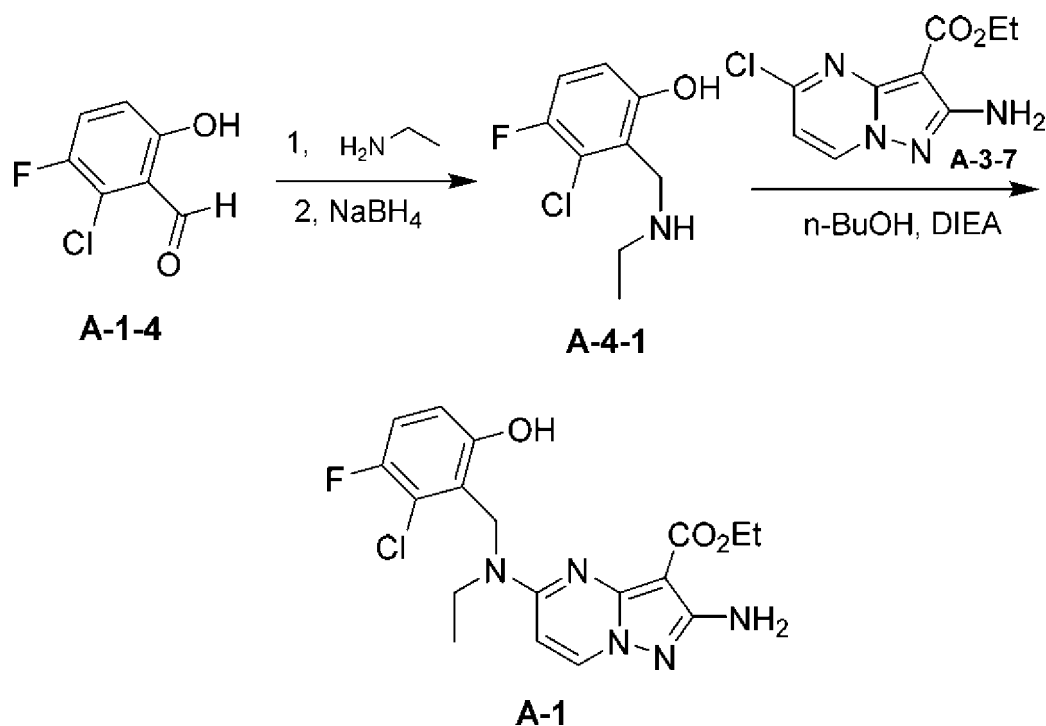
【0216】 步驟5. 將**A-3-5** (18.0 g, 56.6 mmol, 1.00 eq.)於新鮮蒸餾的POCl₃ (180 mL)中之溶液在100℃下攪拌5小時。向混合物中倒入0℃下之冰水(500 mL), 過濾且將濾餅用水(200 mL)洗滌且隨後收集, 得到呈黑

棕色固體狀之**A-3-6** (15.0 g, 43.6 mmol, 產率=77.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.93 (s, 1H), 9.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.28 (br t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0217】 步驟6. 向**A-3-6** (13.0 g, 38.6 mmol, 1.00 eq.)於正丁醇 (150 mL)及乙腈(150 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(10.7 g, 77.2 mmol, 2.00 eq.)。將混合物在60°C下攪拌8小時。藉由添加水(200 mL)淬滅反應混合物，且用二氯甲烷/甲醇=10/1 (500 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (基礎條件)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**A-3-7** (4.8 g, 19.2 mmol, 產率=49.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.23 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.37 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

通用方法D.

【0218】 製備2-胺基-5-((2-氯-3-氟-6-羥基苯甲基)(乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-1**)



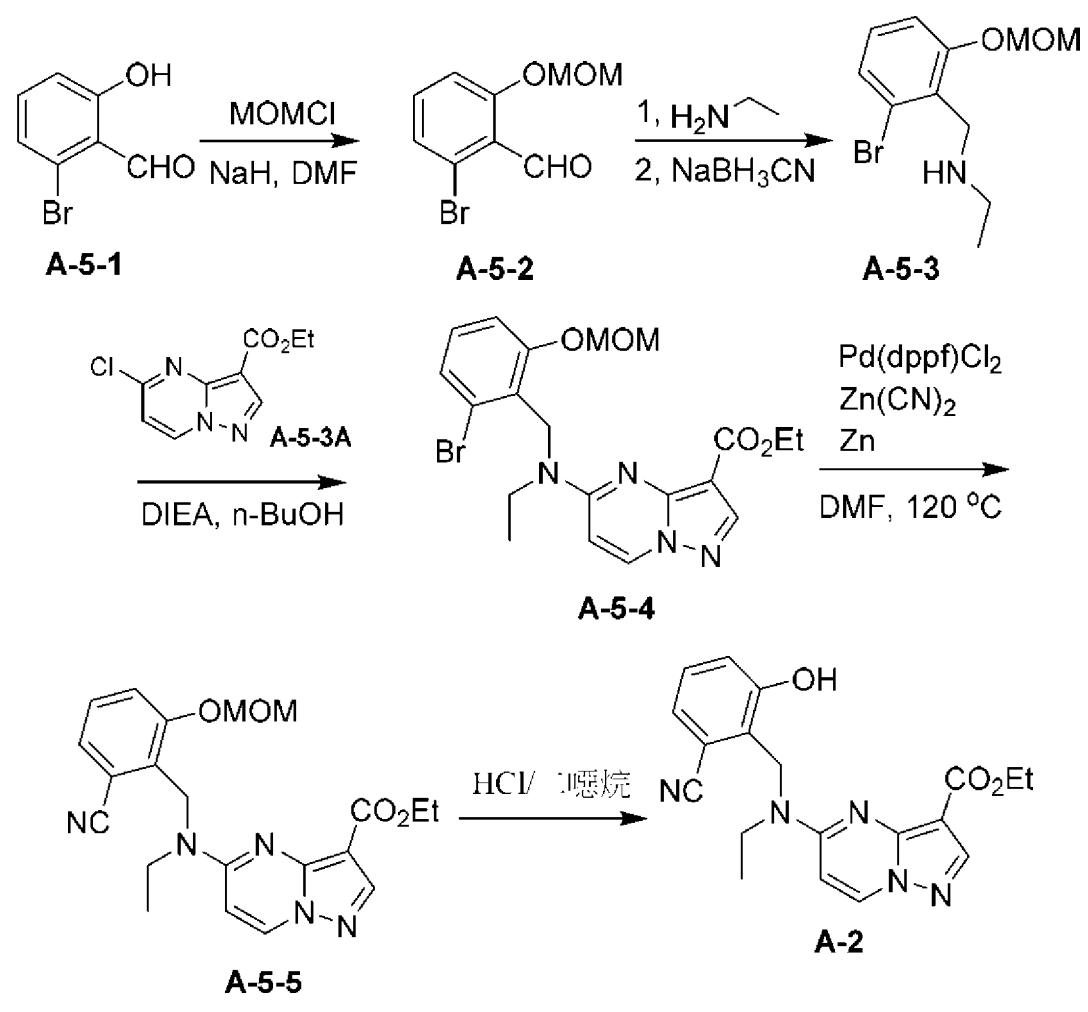
【0219】 步驟1.在65℃下將**A-1-4** (166 mg, 951 μmol , 1 **eq.**)及乙胺(129 mg, 2.85 mmol, 3.0 **eq.**)於甲醇(4.8 mL)中之溶液攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加 NaBH_4 (53 mg, 1.4 mmol, 1.5 **eq.**)，將反應混合物在25℃下攪拌30分鐘。用水(15 mL)淬滅混合物且攪拌5分鐘。將混合物用DCM (3×15 mL)萃取，用 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g)，於己烷中之0-100%乙酸乙酯)得到 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{OFCIN}$ (175.3 mg, 860.8 μmol , 90.5%產率)。

【0220】 步驟2.向**A-4-1** (97.3 mg, 0.477 mmol, 1.15 **eq.**)及**A-3-7** (100 mg, 0.415 mmol, 1.0 **eq.**)於正丁醇(2.00 mL)中之混合物中添加DIEA (269 mg, 2.1 mmol, 5.00 **eq.**)。將混合物加熱至85℃且攪拌20小時。移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到化合物**A-1** (146 mg, 357 μmol , 產率=86%)。

通用方法E.

【0221】 製備5-((2-氟基-6-羥基苯甲基)(乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]

嘧啶-3-甲酸乙酯(A-2)



【0222】 步驟1.在0℃下在N₂氛圍下向**A-5-1** (2.00 g , 9.95 mmol , 1.00 eq.)於DMF (20.00 mL)中之溶液中添加氫化鈉(796 mg , 19.9 mmol , 60%純度 , 2.00 eq.)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後在0℃下添加氯(甲氧基)甲烷(1.20 g , 14.92 mmol , 1.13 mL , 1.50 eq.)。將混合物在20℃下攪拌3小時。隨後用水(100 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(50.0 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之**A-5-2** (2.70 g , 粗產物)。LCMS:EW6129-85-P1A(M+23:268.9)。

【0223】 步驟2. 在20℃下在N₂氛圍下向**A-5-2** (2.70 g , 11.0 mmol , 1.00 eq.)及乙胺(745 mg , 16.5 mmol , 1.08 mL , 1.50 eq.)於甲醇

(20.0 mL)中之溶液中一次性添加乙酸鈉(1.08 g, 13.2 mmol, 1.20 eq.)。將混合物在20℃下攪拌30分鐘，隨後添加氰基硼氫化鈉(1.04 g, 16.5 mmol, 1.50 eq.)且在20℃下攪拌15小時。將混合物濃縮，用水(30.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯(15.0 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(30.0 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**A-5-3** (2.95 g, 10.7 mmol, 產率=97.6%)。LCMS:EW6129-100-P1B(M+1:274)。

【0224】步驟3. 在20℃下在N₂氛圍下向**A-5-3** (2.95 g, 10.7 mmol, 1.00 eq.)及**A-5-3A** (2.43 g, 10.7 mmol, 1.00 eq.)於n-BuOH (20.0 mL)中之溶液中一次性添加DIEA (5.56 g, 43.0 mmol, 7.51 mL, 4.00 eq.)。將混合物加熱至95℃且攪拌2小時。隨後用水(50.0 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(30.0 mL×3)萃取。將有機層用鹽水(50.0 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至1:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**A-5-4** (1.66 g, 3.58 μmol, 產率=33.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.32 - 8.28 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.32 - 5.15 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.34 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

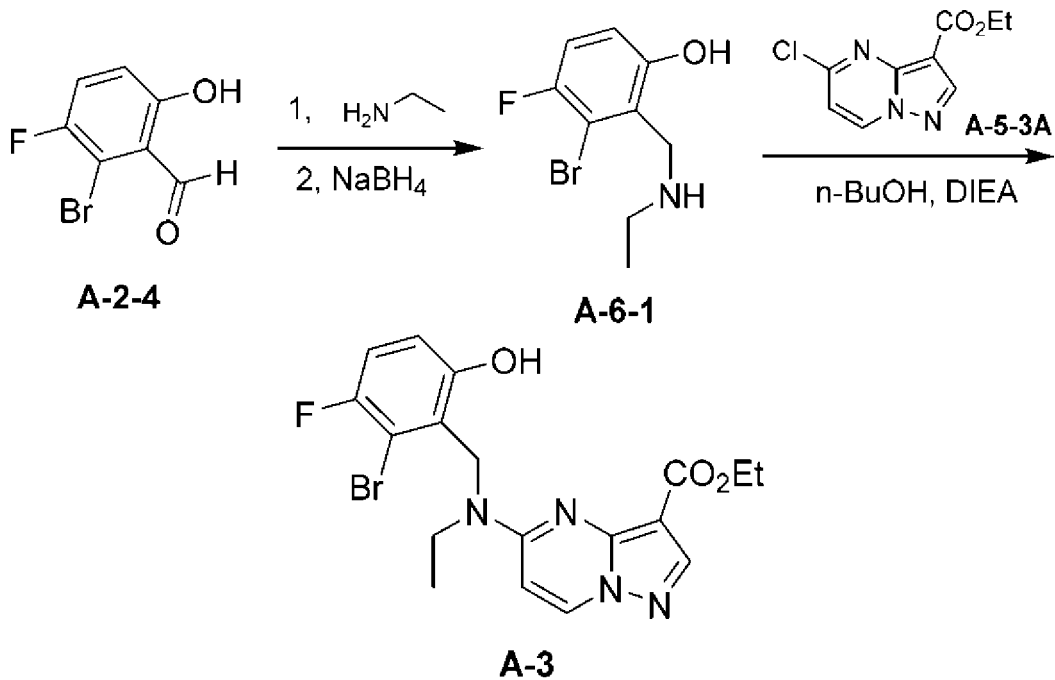
【0225】步驟4. 在20℃下在N₂氛圍下向**A-5-4** (1.50 g, 3.24 mmol, 1.00 eq.)於DMF (20.0 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (237 mg, 324 μmol, 0.10 eq.)、Zn(CN)₂ (570 mg, 4.86 mmol, 308 μL, 1.50 eq.)及Zn(10.6 mg, 162 μmol, 0.05 eq.)。將混合物加熱至120℃且攪拌15小時。用水(100 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(50.0 mL×3)萃取。

合併有機層，且用鹽水(100 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。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，得到呈黃色油狀之**A-5-5** (830 mg，2.03 mmol，產率=62.7%)。LCMS:EW6129-107-P1A(M+1:410.2)。

【0226】步驟5.將**A-5-5** (730 mg，1.78 mmol，1.00 eq.)於HCl/二噁烷(30.0 mL)中之溶液在20℃下攪拌3小時。將反應混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**A-2** (630 mg，1.72 mmol，產率=96.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10.84 (br s, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.44 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

通用方法F

【0227】製備5-((2-溴-3-氟-6-羥基苯甲基)(乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-3**)



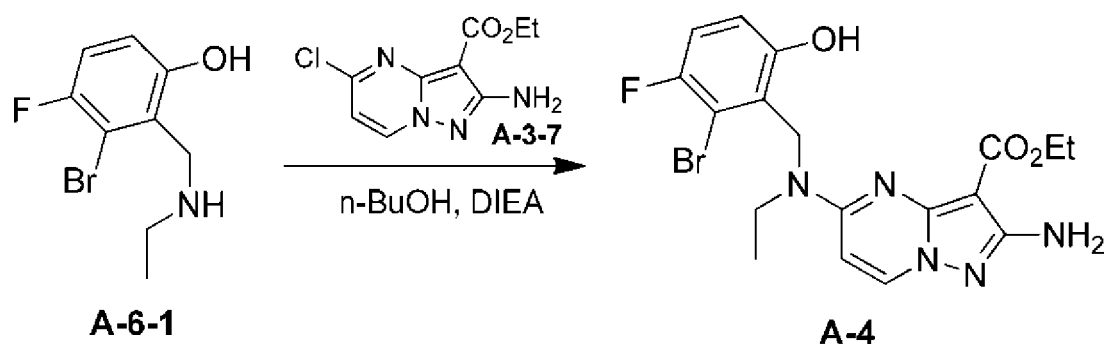
【0228】步驟1.將**A-2-4** (3.00 g，13.7 mmol，1 eq.)及乙胺(1.24

g, 27.4 mmol, 2.00 eq.)於甲醇(30.0 mL)中之溶液在25℃下攪拌30分鐘，且隨後添加NaBH₄ (1.04 g, 27.4 mmol, 2.00 eq.)，將反應混合物在25℃下攪拌12小時。移除溶劑且將所得混合物用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之**A-6-1** (2.40 g, 8.71 mmol, 產率=63.6%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.93 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.76 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0229】步驟2. 在25℃下在N₂保護下向**A-6-1** (1.20 g, 4.84 mmol, 1.00 eq.)及**A-5-3A** (1.31 g, 5.80 mmol, 1.20 eq.)於正丁醇(10.0 mL)中之混合物中一次性添加DIEA (2.50 g, 19.4 mmol, 4.00 eq.)。將混合物加熱至95℃且攪拌2小時。移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**A-3** (1.20 g, 2.37 mmol, 產率=49.0%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.40 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.03 (dd, J=8.0, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.18 (br s, 2H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

通用方法G.

【0230】製備2-胺基-5-((2-溴-3-氟-6-羥基苯甲基)(乙基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(**A-4**)



【0231】 步驟 1. 在 25 °C 下在 N₂ 保護下向 **A-6-1** (0.30 g, 1.21 mmol, 1.00 eq.) 及 **A-3-7** (349 mg, 1.45 mmol, 1.2 eq.) 於正丁醇 (5.00 mL) 中之混合物中一次性添加 DIEA (625 mg, 4.84 mmol, 4.00 eq.)。將混合物加熱至 95 °C 且攪拌 2 小時。移除溶劑且藉由管柱層析純化殘餘物，得到化合物呈黃色固體狀之 **A-4** (250 mg, 514 μmol, 產率=42.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = (br s, 1H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.0, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.16 (br s, 2H), 4.40 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.58 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

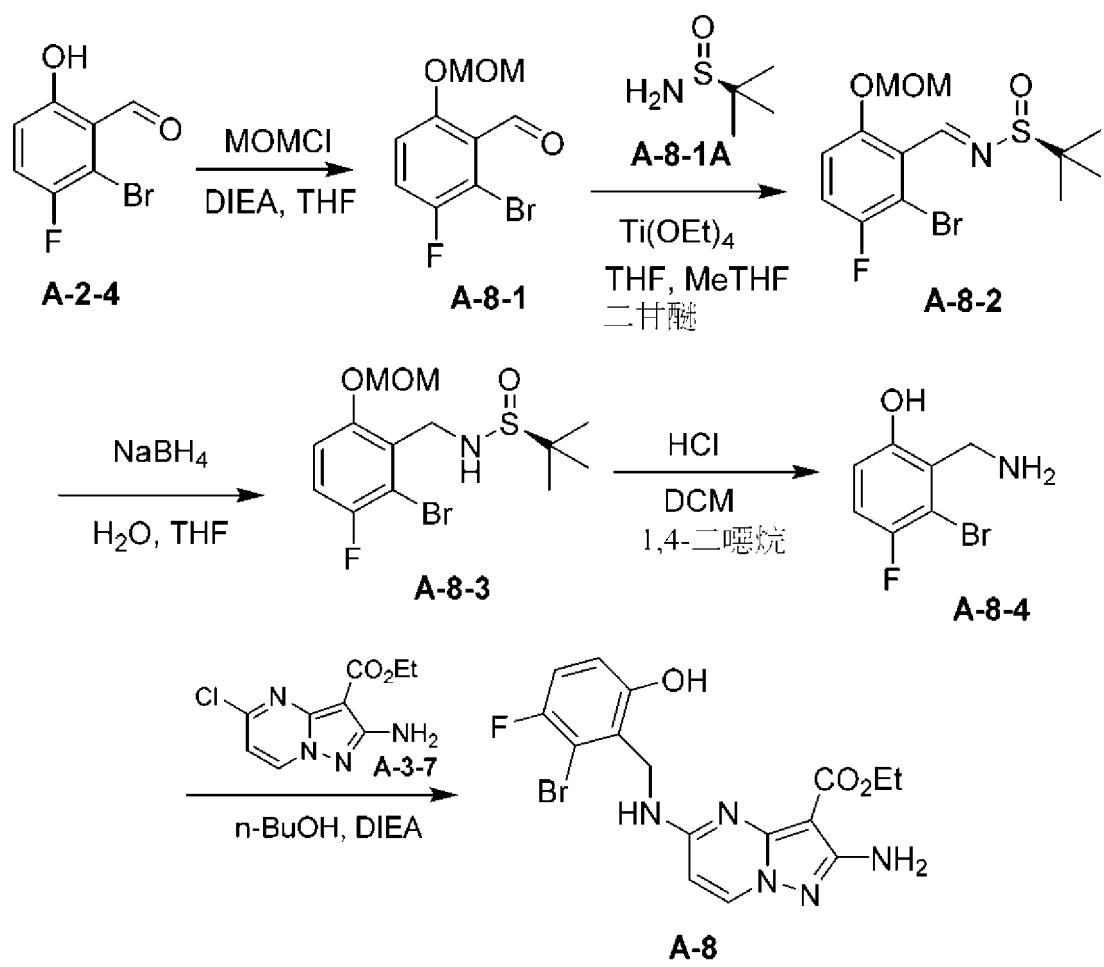
【0232】 製備 2-胺基-5-((2-溴-6-羥基苯甲基)(乙基)胺基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (**A-5**)。以通用方法 E 中之 **A-5-1** 開始使用通用方法 F 及 G 來製備 **A-5**。

【0233】 製備 2-胺基-5-((2-溴-3-氟-6-羥基苯甲基)(環丙基甲基)胺基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (**A-6**)。使用通用方法 D 製備 **A-6**。

【0234】 製備 2-胺基-5-((2-溴-3-氟-6-羥基苯甲基)(異丙基)胺基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (**A-7**)。使用通用方法 D 製備 **A-7**。

通用方法 H.

【0235】 製備 2-胺基-5-{[(2-溴-3-氟-6-羥基苯基)甲基]胺基}吡啶并 [1,5-a] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (**A-8**)



【0236】 步驟 1. 在 -78℃ 下在 Ar 氛圍下向 **A-2-4** (250 mg , 1.14 mmol) 及 氯(甲氧基)甲烷 (119 mg , 1.48 mmol , 113 μL) 於 THF (5.7 mL) 中之溶液中添加 DIEA (368 mg , 2.85 mmol) 。將混合物緩慢升溫至 25℃ 且攪拌 14 小時。隨後用 (10 mL) 水淬滅混合物且用 DCM (3×15 mL) 萃取。將有機層經由無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。急驟層析 (ISCO 系統，二氧化矽 (12 g)，於己烷中之 5-15% 乙酸乙酯) 得到 **A-8-1** (96.6 mg , 32% 產率)。

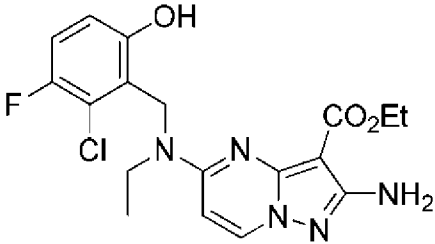
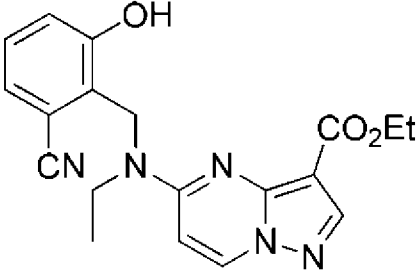
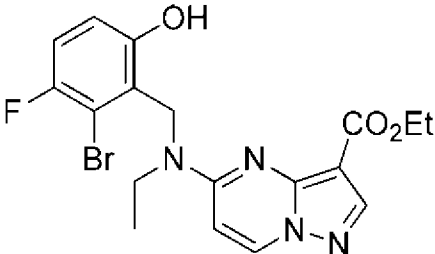
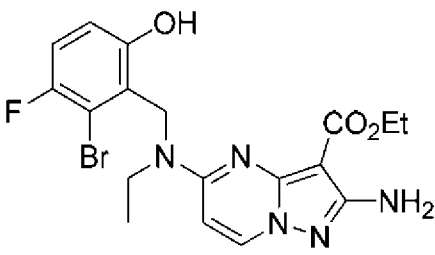
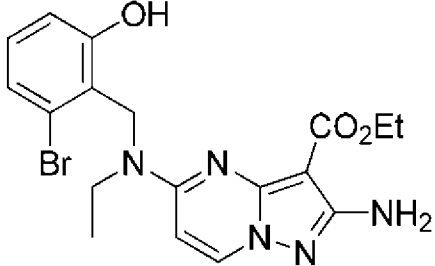
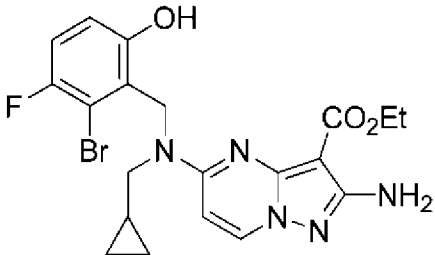
【0237】 步驟 2. 在 Ar 氛圍下向 **A-8-1** (96.6 mg , 0.367 mmol) 及 **A-8-1A** (111 mg , 0.918 mmol) 於 THF (1.0 mL)、Me-THF (1.0 mL) 及 二甘醚 (52 μL) 中之溶液中添加 Ti(OEt)₄ (586 mg , 2.57 mmol , 538 μL) 。將混合物加熱至 75℃ 且攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫且倒入 5:1 MeOH: 水

溶液(60 mL)。向此懸浮液中添加矽藻土且將混合物經由矽藻土床過濾。將矽藻土墊用MeOH (50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)洗滌。向合併之濾液中添加水(100 mL)且將混合物用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(50.0 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g)，於己烷中之0-30%乙酸乙酯)得到**A-8-2** (101.6 mg，75%產率)。

【0238】 步驟3.在-78℃下向**A-8-2** (101.6 mg，0.28 mmol)及水(15.0 mg，0.83 mmol)於THF (1.4 mL)中之溶液中一次性添加NaBH₄ (31.5 mg，0.83 mmol)。使混合物緩慢升溫至25℃且攪拌14小時。隨後將混合物冷卻至-20℃且用水(10.0 mL)淬滅且用DCM (3×15 mL)萃取。將合併之萃取物用Na₂SO₄乾燥隨後在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g)，於己烷中之30-60%乙酸乙酯)得到**A-8-3** (定量)。

【0239】 步驟4.向**A-8-3** (102 mg，0.28 mmol，1.00 eq.)於DCM (4.0 mL)中之溶液中添加於二噁烷中之4M HCl (3.0 mL)。將反應混合物在25℃下攪拌1.5小時，隨後在減壓下濃縮。將固體懸浮於DCM (5 mL)中且添加飽和碳酸氫鹽溶液(5 mL)且將混合物攪拌5分鐘。將混合物用DCM (3×15 mL)萃取。將合併之萃取物用Na₂SO₄乾燥隨後在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(4 g)，於己烷中之80-100%乙酸乙酯)得到**A-8-4** (53.5 mg，88%產率)。

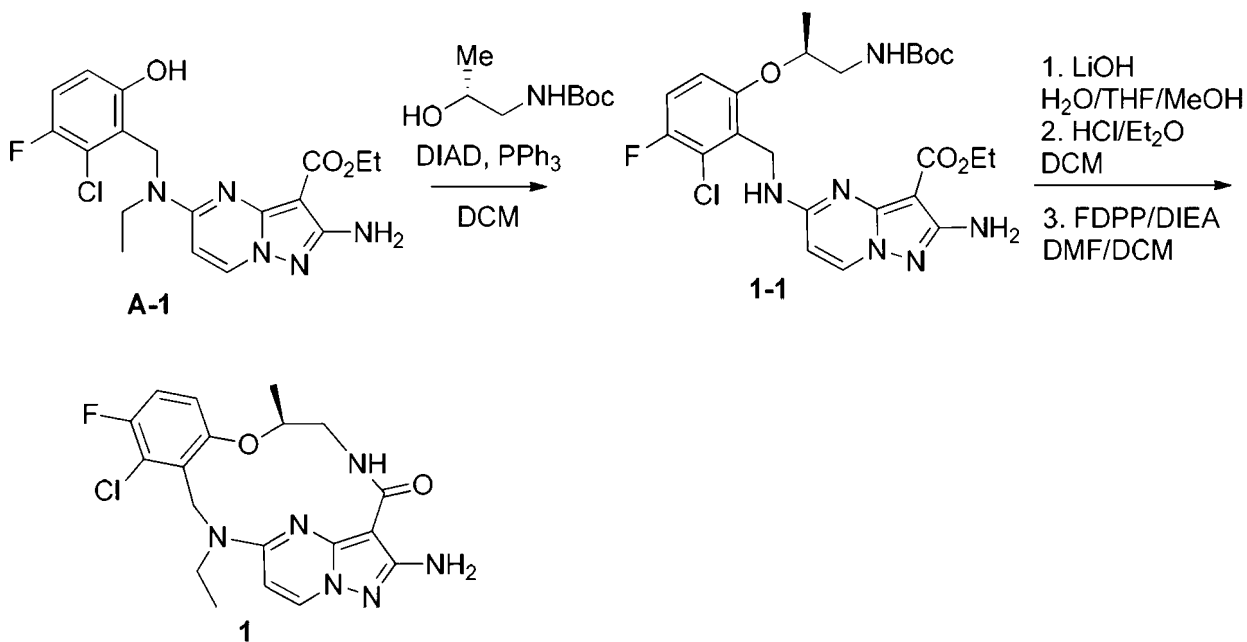
【0240】 步驟5.以**A-8-4**開始使用通用方法G製備**A-8**。

化合物#	結構	MS m/z
A-1		408.1
A-2		366.1
A-3		437.0
A-4		452.3
A-5		434.2
A-6		478.3

A-7		466.0
A-8		424.0

通用方法H.

【0241】 製備(7S)-3-胺基-12-氯-14-乙基-11-氟-7-甲基-6,7,13,14-四氫-1,15-乙烯橋吡唑啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-4(5H)-酮(1).



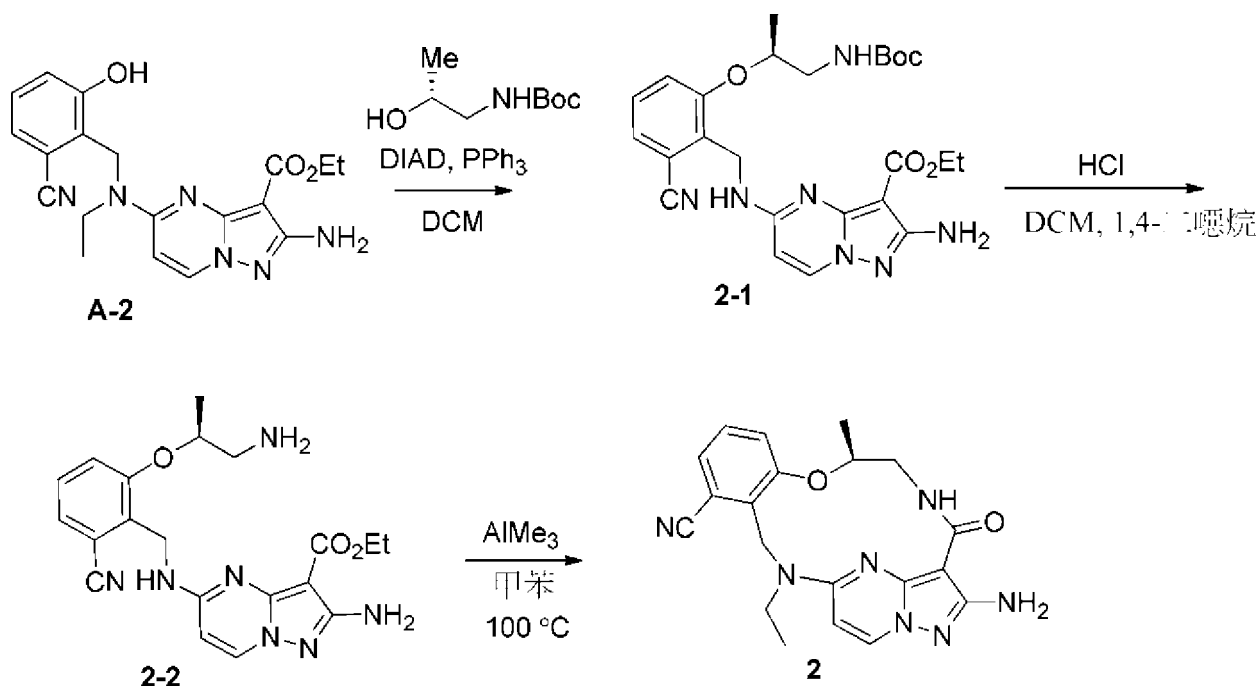
【0242】 步驟1.向共沸物乾燥的酚A-1 (50 mg , 0.12 mmol)及(2-羥丙基)胺基甲酸(R)-第三丁酯(25.8 mg , 0.147 mmol)於二氯甲烷(300 μ L)中之溶液中添加PPh₃ (40.2 g , 0.153 mmol)。攪拌混合物直至完全溶解，隨後冷卻至0℃，且伴隨著混合逐滴添加DIAD (32.2 mg , 0.159

mmol, 31.3 μ L)。將混合物升溫至35°C且攪拌1小時。急驟層析(ISCO系統, 二氧化矽(12 g), 於己烷中之0-100%乙酸乙酯)得到非純淨的**1-1**。

【0243】 步驟2.在環境溫度下向**1-7** (69.2 mg, 122 μ mol)於MeOH (4 mL)及THF(2 mL)中之溶液中添加LiOH水溶液(2.0 M, 2 mL)。將混合物在70°C下加熱25小時, 冷卻至-20°C, 隨後用HCl水溶液(2.0 M)調至酸性淬滅。將混合物用DCM (3 $\times$ 5 mL)萃取, 用Na₂SO₄乾燥, 在減壓下濃縮且在高真空下乾燥。將粗材料溶解於DCM (4 mL)中, 繼而添加HCl於1,4-二噁烷中之溶液(4 M, 3 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌1小時, 在減壓下濃縮且在高真空下乾燥。將粗材料溶解在DMF (2.0 mL)及DCM (8.0 mL)及休尼格氏鹼(Hünig's base)(158 mg, 1.22 mmol, 213 μ L)中, 隨後一次性添加FDPP (61.2 mg, 159 μ mol)。將反應物攪拌3小時, 隨後用2 M Na₂CO₃溶液(5 mL)淬滅。將混合物攪拌5分鐘, 隨後用DCM (4 $\times$ 10 mL)萃取。將合併之萃取物用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統, 二氧化矽(12 g) 0-7.5%甲醇/二氯甲烷)得到**1** (11.1 mg, 26.5 μ mol, 21%產率)。

通用方法I.

【0244】 製備(7S)-14-乙基-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈(2)



【0245】 步驟1. 向共沸物乾燥的酚**A-2** (100 mg, 0.274 mmol)及(2-羥丙基)胺基甲酸(R)-第三丁酯(95.9 mg, 0.547 mmol)於二氯甲烷(182 μ L)中之溶液中添加PPh₃ (144 mg, 0.547 mmol)。攪拌混合物直至完全溶解，隨後冷卻至0℃，且伴隨著混合逐滴添加DIAD (116 mg, 0.574 mmol, 113 μ L)。使混合物緩慢升溫至35℃且攪拌18小時。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g)，於己烷中之0-80%乙酸乙酯)得到**2-1** (81.1 mg, 155 μ mol, 56%產率)。

【0246】 步驟2.向**2-1** (81.1 mg, 155 μ mol)於DCM (1.5 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷中之HCl (4 M, 1.5 mL)。將混合物在環境溫度下攪拌1小時，在減壓下濃縮且在高真空下乾燥以得到**2-2**。

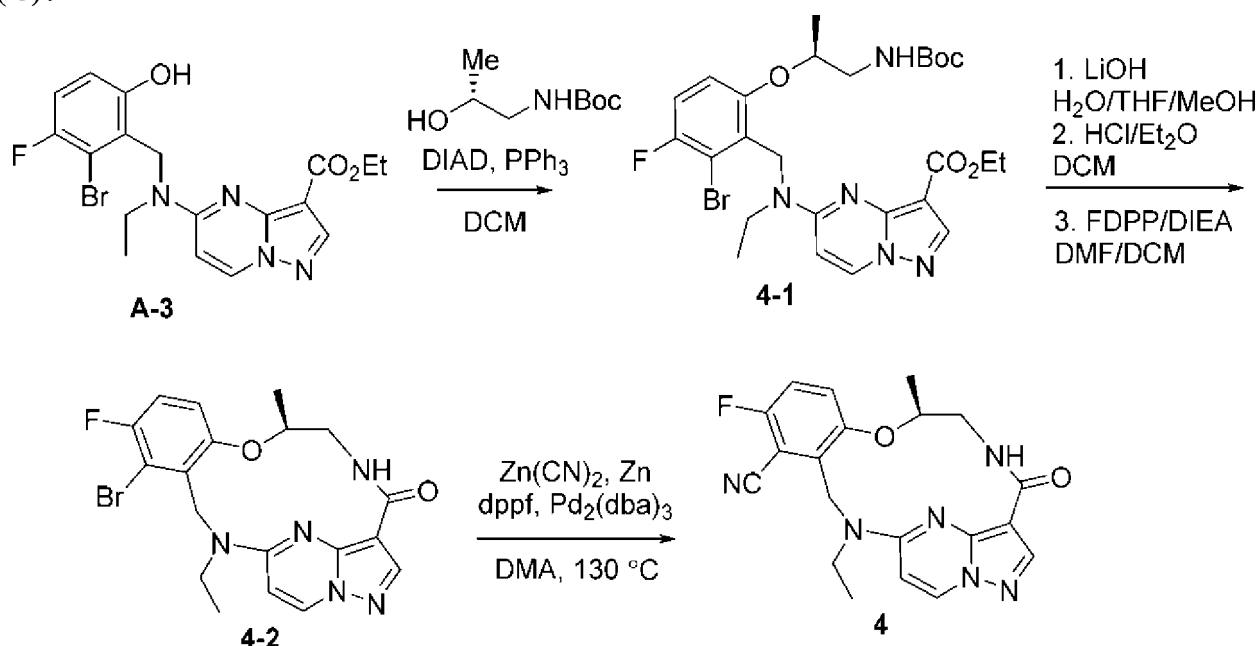
【0247】 步驟3.向**2-2** (65.6 mg, 155 μ mol)於甲苯(3.1 mL)中之溶液中添加於THF (2 M, 465 μ L)中之三甲基鋁。將混合物加熱至100℃且攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且用2.0N HCl水溶液(4 mL)淬滅，用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽

(12 g)，0-10% 甲醇/二氯甲烷)得到**2** (29.0 mg，77 μ mol，49%產率)。

【0248】 根據通用方法I製備化合物**3**。

通用方法J.

【0249】 製備(7S)-14-乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈(4)。



【0250】 步驟1.在通用方法H中之步驟1之後**A-3**轉化為**4-1**。

【0251】 步驟2在通用方法H中之步驟2之後**4-1**轉化為**4-2**。

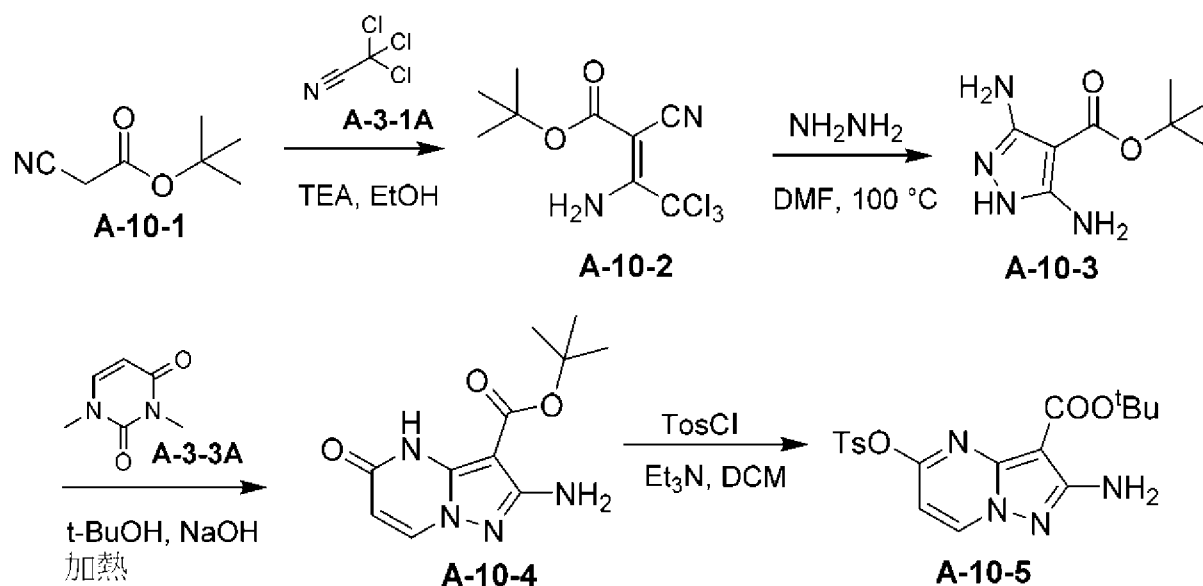
【0252】 步驟3.向**4-2** (8.0 mg，17.9 μ mol)、Zn(CN)₂ (10.5 mg，89.2 μ mol)、Zn (0.12 mg，1.8 μ mol)及dppf (3.96 mg，7.14 μ mol)於DMA(1.12 mL)中之脫氣混合物中添加Pd₂(dba)₃ (3.3 mg，3.6 μ mol)。將混合物加熱至130℃，持續3小時。使反應物冷卻且添加水(3 mL)，繼而用二氯甲烷(3×3 mL)萃取，將合併之萃取物用Na₂SO₄乾燥隨後在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(12 g)，0-5% 甲醇/二氯甲烷)後接逆相純化(ISCO系統，C18 (50 g，金)，於含0.035% TFA之水中之0-

100%乙腈)，得到**4** (6.7 g, 16.7 μ mol, 95%產率)。

【0253】分別以**A-4**至**A-8**開始，根據通用方法**I**及**J**製備化合物**5**至**9**。

通用方法**K**.

【0254】製備2-胺基-5-[(4-甲基苯-1-磺醯基)氧基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸第三丁酯(**A-10-5**).



【0255】步驟1.向**A-10-1** (1.58 kg, 15.0 mol, 1.60 L, 1.0 eq.)及三乙胺(82.2 g, 812 mmol, 113 mL, 0.054 eq.)於乙醇(4.1 L)中之溶液中緩慢添加**A-3-1A** (3.80 kg, 26.30 mol, 2.64 L, 1.75 eq.)。將混合物在0至 25°C 下攪拌3小時。濃縮混合物得到粗產物。將殘餘物用混合物溶劑(2.0 L $\times$ 3, PE:EA=5:1, V/V研磨)，隨後過濾混合物且將濾餅濃縮，得到呈白色固體狀之**A-10-2** (2.78 kg, 9.74 mol, 65%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ = 10.20 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

【0256】步驟2.向**A-10-2** (2.26 kg, 7.91 mol, 1.0 eq.)於二甲基甲醯胺(4.1 L)中之溶液中添加 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.91 kg, 19.0 mol, 1.85 L, 於水中50%, 2.40 eq.)。將混合物在 100°C 下攪拌6小時。使混合物冷卻至

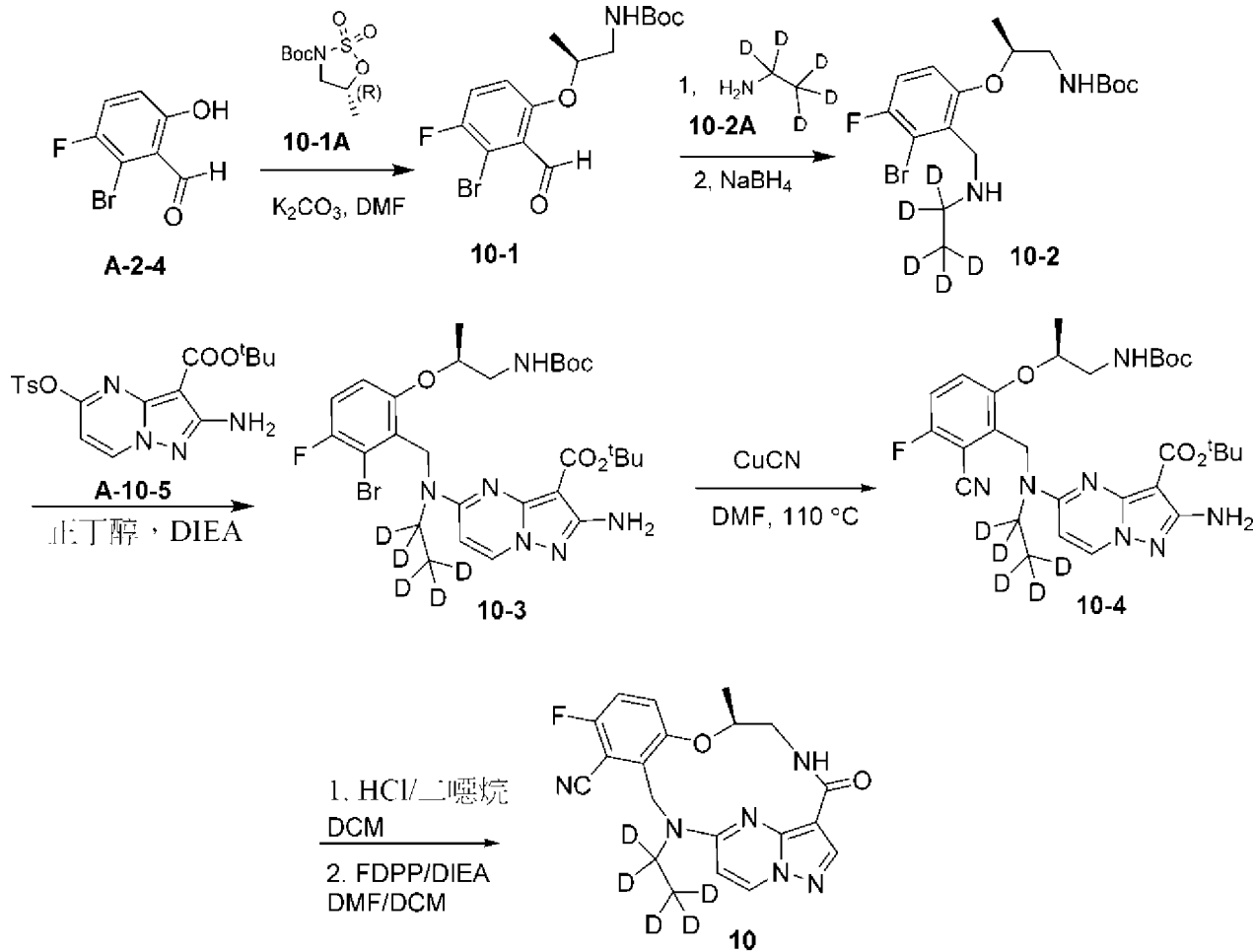
室溫且濃縮，得到呈黑棕色油狀之化合物**A-10-3** (2.7 kg，粗產物)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 5.29 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0257】 步驟3.向**A-10-3** (1020 g，3.70 mol，1.0 eq.)及**A-3-3A** (480 g，3.43 mol，0.926 eq.)於t-BuOH (6.0 L)中之溶液中添加乙醇鈉 (1.02 kg，15 mol，4.05 eq.新鮮製備的)。將混合物在90℃下攪拌6小時。將混合物溶解在冰水(6.0 L)中且藉由乙酸(2 M，2.5 L)淬滅以中和至PH=6，且用二氯甲烷(3.5 L×5)萃取。將有機層用鹽水(5.0 L×3)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。濃縮溶劑得到粗產物，且將粗產物藉由溶劑(3 L，PE:EA=1:1)研磨。過濾懸浮液且將濾餅濃縮，得到呈黃色固體狀之**A-10-4** (704 g，2.68 mol，72.31%產率，96%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.94 (br s, 2H), 1.62 (s, 9H)。

【0258】 步驟4.向**A-10-4** (987 g，3.79 mol，1.0 eq.)於二氯甲烷(6.0 L)中之溶液中添加三乙胺(1.51 kg，14.9 mol，2.08 L，3.93 eq.)及對甲苯磺醯氯(750 g，3.93 mol，1.04 eq.)。將混合物在0℃至25℃下攪拌5小時。使混合物冷卻至室溫且濃縮，得到粗產物。將粗產物溶解在二氯甲烷(5.0 L)中且用水(4.0 L×3)洗滌。濃縮有機層，得到呈粉色固體狀之產物化合物**A-10-5** (1.14 kg，2.80 mol，73.79%產率，95.9%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

通用方法L

【0259】 製備(7S)-3-胺基-14-(²H₅)乙基-11-氟-7-甲基-4-側氧基-4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈(10)



【0260】 步驟1.將A-2-4 (1.0 g , 4.57 mmol)、10-1A (1.14 g , 4.79 mmol)及 K_2CO_3 (1.89 g , 13.7 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液在 $25^\circ C$ 下攪拌3小時。將反應混合物用DCM (100 mL)及水(75 mL)稀釋，且用20%檸檬酸溶液調節直至酸性，且劇烈攪拌10分鐘。移除有機層且將水層用DCM (2×25 mL)萃取。將合併之萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾燥。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(80 g)，於己烷中之10-40%乙酸乙酯)得到**10-1** (1.70 g , 99%產率)。

【0261】 步驟2.將**10-1** (4.09 g , 10.9 mmol)及**10-2A** (1.8 g , 35.9

mmol)於乾燥甲醇(54 mL)中之溶液在50°C下攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫且添加NaBH₄ (822 mg, 21.7 mmol)。將反應混合物攪拌14小時隨後用水(75 mL)淬滅。用DCM (3×75 mL)萃取混合物。將合併之萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(40 g)於己烷中之10-80%乙酸乙酯)得到**10-2** (4.05 g, 90%產率)。

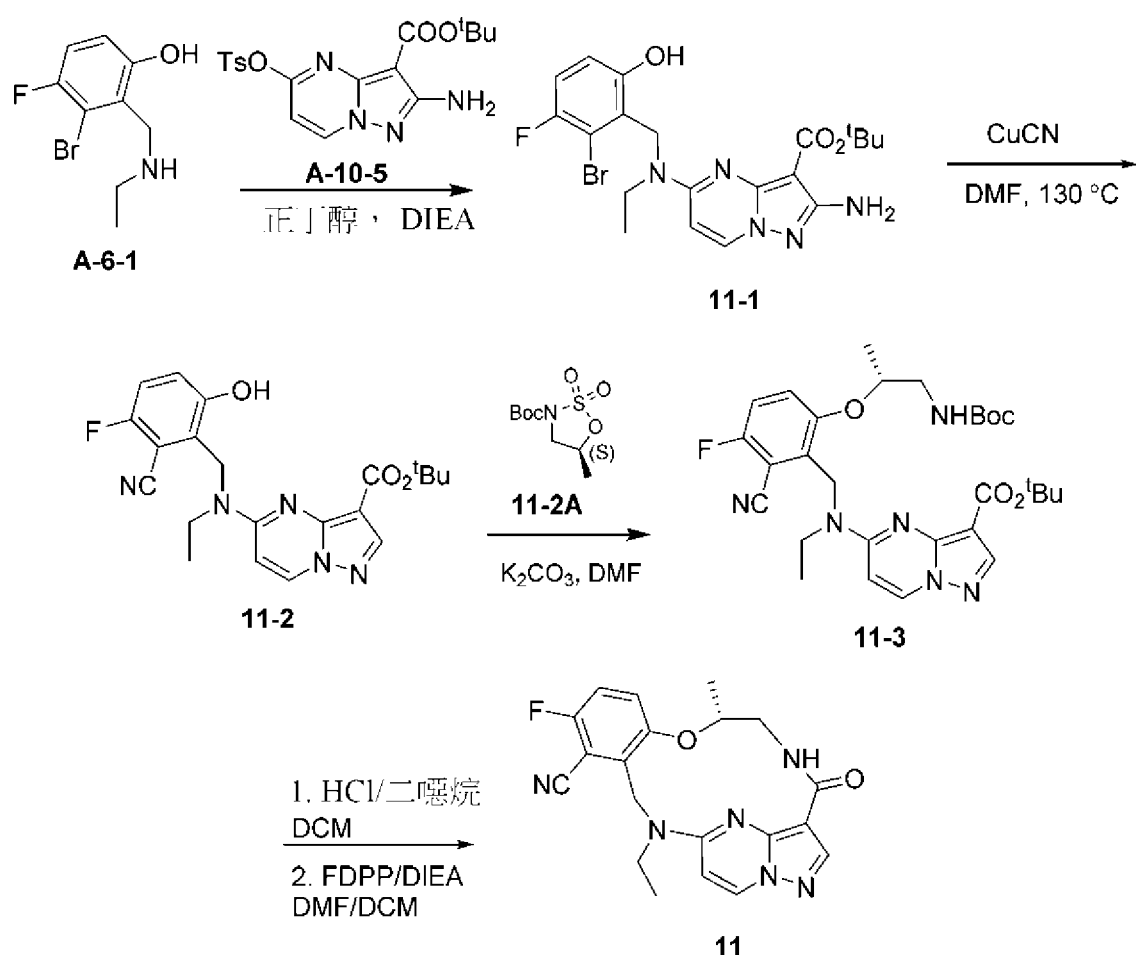
【0262】 步驟3.向**A-10-5** (2.8 g, 6.92 mmol)、**10-2** (2.98 g, 7.27 mmol)及分子篩(3 g)於正丁醇(10.0 mL)中之混合物中添加DIEA (4.47 g, 34.6 mmol)。將混合物加熱至90°C且攪拌26小時。使反應物冷卻且用DCM (100 mL)稀釋，隨後經由矽藻土過濾。將濾液用1 M Na₂CO₃溶液(50 mL)、隨後用鹽水(50 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(120 g)，於二氯甲烷中之0-60%乙酸乙酯)得到**10-3** (4.07 g, 91%產率)。

【0263】 步驟4.向**10-3** (4.07 g, 6.33 mmol)於DMF (12.6 mL)中之經脫氣的溶液中添加CuCN (850 mg, 9.5 mmol)。將混合物加熱至110°C且攪拌39小時。使反應物冷卻且用DCM(15 mL)稀釋，隨後添加6 M NH₄OH溶液(50 mL)。將混合物劇烈攪拌15分鐘隨後用DCM (4×35 mL)萃取且將合併之萃取物再次與6 M NH₄OH溶液(50 mL)劇烈混合30分鐘用DCM (3×50 mL)萃取，且用NH₄OH溶液重複處理另外2次。將合併之萃取物用鹽水(50 mL)洗滌，隨後以Na₂SO₄洗滌，且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(120 g)，於二氯甲烷中之20-60%乙酸乙酯)後接逆相純化(ISCO系統，C18 (50 g, 金)，0-100%乙腈/含0.035% TFA之水，6次注入)，得到**10-4** (2.82 g, 75%產率)。

【0264】 步驟5.向**10-4** (2.82 mg , 4.80 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷中之HCl (4 M , 20 mL , 80 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌16小時，在減壓下濃縮且在高真空下乾燥。將粗材料溶解在DMF (10 mL)及DCM (60 mL)及休尼格氏鹼(1.56 g , 120 mmol , 21 mL)中，隨後一次性添加FDPP (2.02 g , 5.27 mmol)。將反應物攪拌87小時，隨後用2 M Na₂CO₃溶液(100 mL)淬滅。將混合物攪拌5分鐘，隨後用DCM (3×150 mL)萃取。將合併之萃取物用2 M Na₂CO₃溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且用Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。急驟層析(ISCO系統，二氧化矽(120 g)，1.25至6.25%甲醇/二氯甲烷)得到**10** (1.59 g , 79% 產率)。

通用方法M

【0265】 製備 (7R)-3- 胺基 -14- 乙基 -11- 氟 -7- 甲基 -4- 側氧基 -4,5,6,7,13,14-六氫-1,15-乙烯橋吡啶啉[4,3-f][1,4,8,10]苯并氧雜三氮雜環十三-12-甲腈(11)



【0266】 步驟1.向**A-6-1** (438.42 g , 1.70 mol , 1.0 eq.)及**A-10-5** (690 g , 1.70 mol , 1.0 eq.)於n-BuOH (6.0 L)中之溶液中添加二異丙基乙胺(742 g , 5.74 mol , 1.0 L , 3.38 eq.)及4A MS (200 g)。將混合物在90 °C下攪拌8小時。TLC (PE:EA=1:1)顯示化合物7耗盡且發現兩個新樣點。在50°C下過濾混合物且將濾液用水(8.0 L)淬滅且用乙酸乙酯(4.0 L×3)萃取。將有機層用鹽水(4.0 L×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物。將濾餅在90°C下在n-BuOH (2.0 L)中攪拌1小時，隨後在50°C下過濾，重複此操作三次直至由TLC監測到無所需產物殘餘，隨後濃縮濾液，得到粗產物。將所有殘餘物用混合物溶劑[500 mL×3；乙酸乙酯:石油醚=1:2 (v/v)]研磨，且將母液藉由管柱層析純化(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)，得到呈黃色固體狀之**11-1** (570 g , 1.10 mol , 65.1%產率，

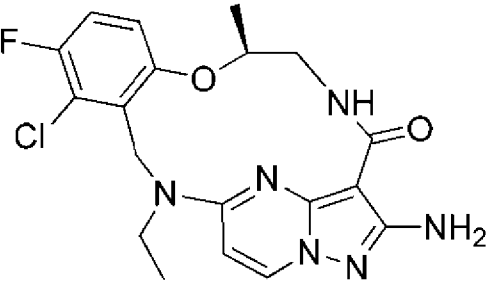
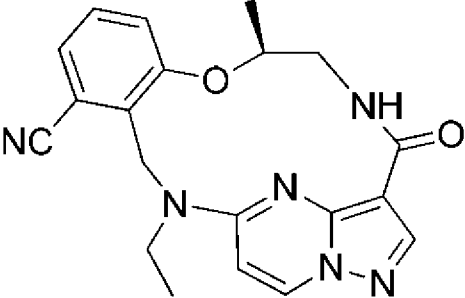
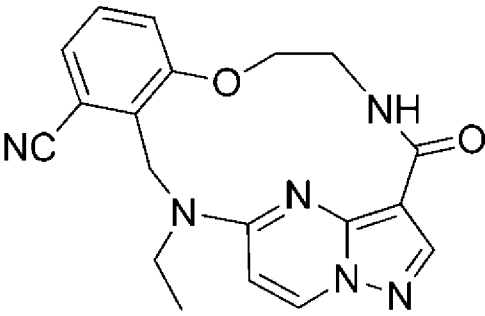
93.4%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 10.31 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.0, 8.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.17 (br s, 2H), 3.54 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

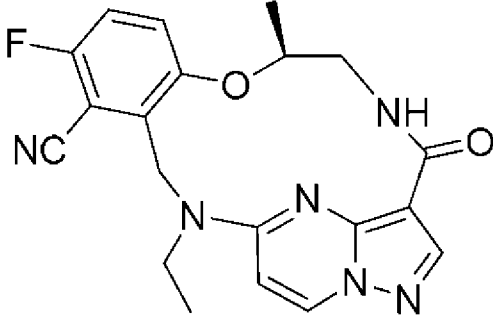
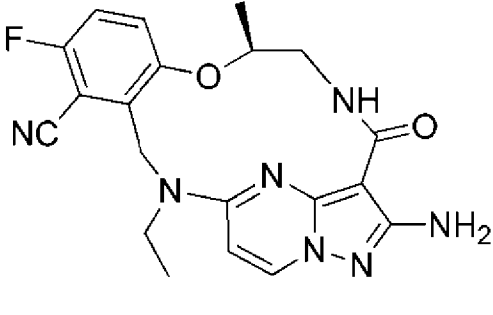
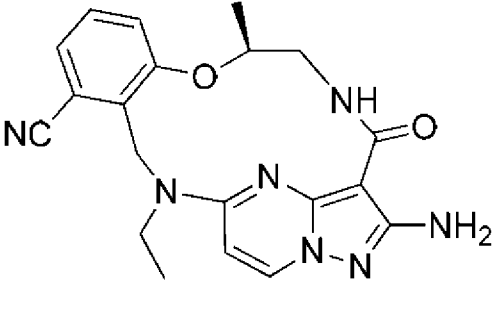
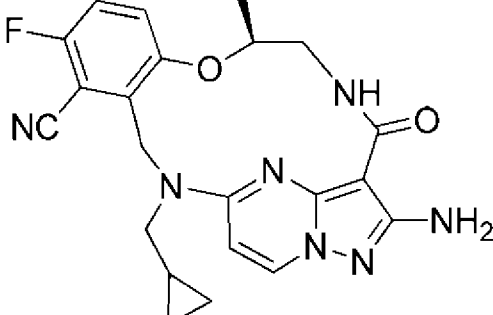
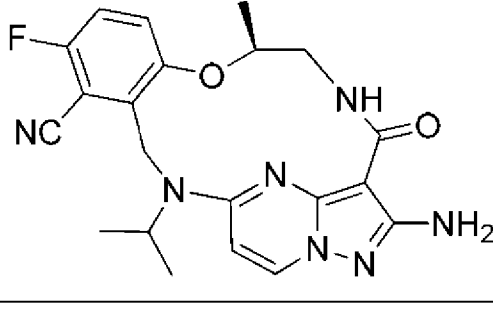
【0267】 步驟2.向**11-1** (8.00 g, 16.7 mmol, 1.00 eq.)於二甲基甲醯胺(25.0 mL)中之溶液中添加氰化亞銅(2.24 g, 24.9 mmol, 5.46 mL, 1.50 eq.)。將混合物在130℃下攪拌10小時。向反應混合物中添加氫氧化銨(10.0 mL)且用水(300 mL)稀釋。隨後將混合物用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取。將合併之有機層用飽和氯化銨(100 mL×5)洗滌，經飽和硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物(管柱：Phenomenex Gemini C18 250×50mm×10 μ m；移動相：[水(0.05%氫氧化氨v/v)-ACN]；B%：40%-60%，45MIN；70%min)，得到呈棕色固體狀之**11-2** (2.00 g, 4.54 mmol, 27.2%產率，96.7%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.66 (br s, 1H), 8.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.94 (br s, 2H), 3.50 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

【0268】 步驟3.向**11-2** (2.05 g, 4.81 mmol, 1.00 eq.)於二甲基甲醯胺(20.0 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.66 g, 12.0 mmol, 2.50 eq.)及**11-2A** (1.71 g, 7.21 mmol, 1.50 eq.)。將混合物在30℃下攪拌6小時。將反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物(管柱：Phenomenex

Gemini C18 250×50mm×10 μm；移動相：[水(0.05% 氫氧化氨 v/v)-ACN]；B%：50%-80%，25MIN 80%min)，得到呈淺黃色固體狀之**11-3** (1.80 g，3.05 mmol，63.4%產率，98.9%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 6.52 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.12 - 4.91 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

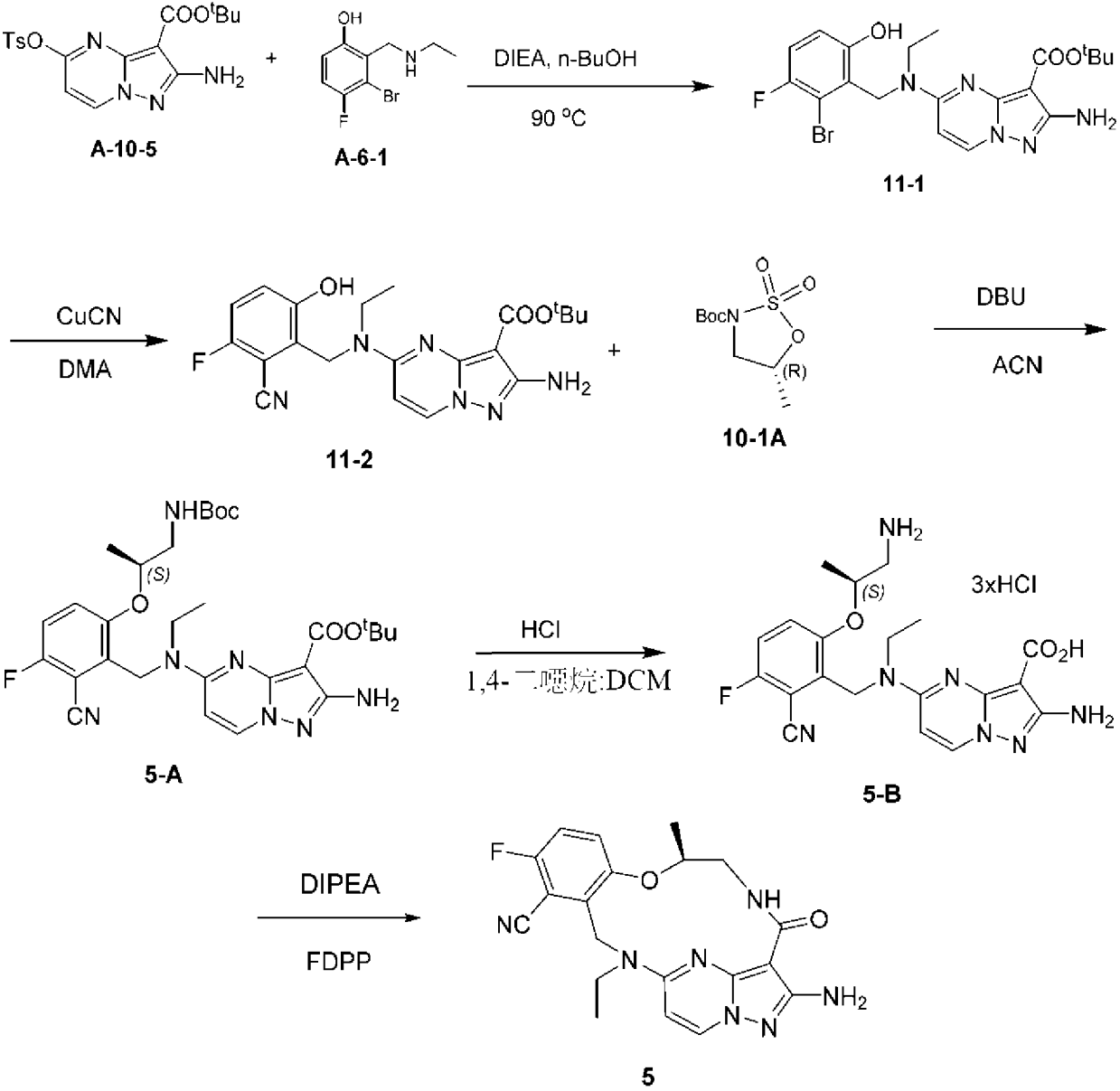
【0269】 步驟4在通用方法L中之步驟5之後**11-3**轉化為**11**。

化合物	結構	MS m/z	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
1		419.1	8.84 (t, J=4.68 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.18 - 7.30 (m, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 1 H) 6.48 (d, J=7.89 Hz, 1 H) 5.81 (s, 2 H) 5.55 (dd, J=15.04, 1.83 Hz, 1 H) 4.80 - 4.92 (m, 1 H) 3.97 - 4.13 (m, 2 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 1.44 (d, J=6.05 Hz, 3 H) 1.18 (t, J=6.97 Hz, 3 H)
2		377.2	9.05 - 8.95 (m, 1H), 8.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.49 (dd, J=2.6, 7.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.02 - 4.86 (m, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 2H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.17 (m, 3H)
3		363.2	8.88 (dd, J=3.3, 5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (dd, J=3.0, 6.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.54 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 4.51 (ddd, J=5.3, 9.2, 11.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 2H), 3.83 (dd, J=7.2, 15.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H)

4		395.2	8.93 (t, J=4.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (dd, J=4.7, 9.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H)
5		410.2	8.69 (t, J=5.00 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=9.49, 4.72 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 1 H) 6.60 (d, J=7.79 Hz, 1 H) 5.86 - 6.14 (m, 2 H) 5.45 (br d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.85 - 4.97 (m, 1 H) 4.26 (d, J=15.50 Hz, 1 H) 4.02 - 4.17 (m, 1 H) 3.64 - 3.80 (m, 2 H) 3.23 - 3.35 (m, 1 H) 1.46 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=6.92 Hz, 3 H)
6		392.2	8.76 (t, J=4.86 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=6.97, 2.75 Hz, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 6.58 (d, J=7.79 Hz, 1 H) 5.48 (d, J=15.04 Hz, 1 H) 4.86 - 5.00 (m, 1 H) 4.21 (d, J=15.13 Hz, 1 H) 4.03 - 4.17 (m, 1 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 3.29 (dt, J=13.04, 5.03 Hz, 1 H) 1.47 (d, J=6.14 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=6.97 Hz, 3 H)
7		436.2	8.73 (t, J=5.09 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=9.49, 4.81 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=8.89 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.45 - 5.57 (m, 1 H) 4.83 - 4.94 (m, 1 H) 4.38 (br d, J=15.13 Hz, 2 H) 4.22 (br dd, J=15.36, 5.64 Hz, 3 H) 3.73 (dt, J=13.53, 4.93 Hz, 1 H) 3.23 - 3.37 (m, 2 H) 1.47 (d, J=6.14 Hz, 3 H) 1.02 - 1.17 (m, 1 H) 0.43 - 0.57 (m, 3 H) 0.21 - 0.31 (m, 1 H)
8		424.2	8.39 - 8.51 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=9.54, 4.68 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.80 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.17 (br d, J=15.77 Hz, 1 H) 4.95 - 5.04 (m, 2 H) 4.48 (dt, J=13.02, 6.33 Hz, 2 H) 4.33 (br d, J=15.68 Hz, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 1 H) 3.30 (ddd, J=13.89, 6.05, 3.07 Hz, 1 H) 1.58

			(d, J=6.51 Hz, 3 H) 1.48 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.16 (d, J=6.33 Hz, 3 H)
9		382.2	9.32 - 9.43 (m, 1 H) 8.65 (br t, J=5.41 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=9.49, 4.81 Hz, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 1 H) 6.29 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.15 (br dd, J=14.86, 2.66 Hz, 1 H) 4.66 - 4.79 (m, 1 H) 4.10 - 4.22 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 1 H) 3.15- 3.25 (m, 1 H) 1.44 (d, J=6.05 Hz, 3 H)
10		415.3	8.69 (t, J=4.91 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=9.49, 4.81 Hz, 1 H) 7.23 - 7.39 (m, 1 H) 6.60 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.85 (s, 2 H) 5.44 (dd, J=15.13, 1.38 Hz, 1 H) 4.82 - 5.00 (m, 1 H) 4.26 (d, J=15.22 Hz, 1 H) 3.70 (dt, J=13.64, 4.37 Hz, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 1.46 (d, J=6.24 Hz, 3 H)
11		410.1	8.69 (br t, J=4.72 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=9.40, 4.72 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=8.89 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 5.85 (s, 2 H) 5.44 (br d, J=15.31 Hz, 1 H) 4.83 - 5.00 (m, 1 H) 4.26 (br d, J=15.31 Hz, 1 H) 4.00 - 4.18 (m, 1 H) 3.61 - 3.81 (m, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 1.46 (d, J=6.24 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=6.88 Hz, 3 H)

【0270】 大規模製備化合物5



【0271】 向反應器中裝入**A-10-5** (1.0 eq)、**A-6-1** (1.1 eq)、DIPEA (3.0 eq)及正丁醇(10 體積)。將所得混合物在90-95℃下加熱10小時。藉由HPLC監測反應進程，2%之**A-10-5**揭示反應完成。在通過IPC測試之後，將反應混合物冷卻至0-5℃。攪拌反應混合物2小時。濾出固體且用冷MTBE (2×0.5體積)洗滌。將固體在烘箱中在40-50℃下真空乾燥至恆重，且產量2950 g (75%)且HPLC純度99.9%。

【0272】 向反應器中裝入**11-1** (1.0 eq)、DMA (5 體積)及CuCN (2.5 eq)。將所得混合物在90-100℃下加熱92小時。藉由HPLC監測反應

進程，不超過2%之**11-1**揭示反應完成。在通過IPC測試之後，在35-40℃下將反應混合物轉移至第二反應器中，該第二反應器含有DCM (46 L，15 體積)、矽藻土(3073 g)。將反應混合物在20-30℃下攪拌30分鐘。經由一吋矽藻土床過濾反應混合物且用DCM (2×5 體積)洗滌。向濾液中裝入矽藻土 (3073 g)、活性炭 (1000 g) 及緩衝液 (H₂O/NH₄Cl/NH₄OH，9.4/4.0/3.8；31 L，10 v)用於過濾。將反應混合物在20-30℃下攪拌2小時。經由一吋矽藻土床過濾反應混合物且用DCM (2×5 體積)洗滌。分離各層且將有機層用緩衝液(2×31 L，2×10 v)及水(2×10 體積)洗滌。將有機層濃縮至最小體積且與MTBE (2×5 體積)共蒸發。將反應混合物冷卻至15-30℃且攪拌4小時。濾出固體且用冷甲醇(2×1體積)洗滌。將固體在烘箱中在40-50℃下真空乾燥至恆重，且產量2310 g (82%)且HPLC純度99%。

【0273】向反應器中裝入**11-2** (1.0 eq)、**10-1A** (1.15 eq)、乙腈(5 體積)及DBU (2.5 eq)。將所得混合物在20-30℃下攪拌2小時。藉由HPLC監測反應進程，1%之**11-2**揭示反應完成。在通過IPC測試之後，向反應器中裝入乙酸乙酯(10 體積)及25 wt%檸檬酸溶液(10 體積)。將反應混合物攪拌隔夜，且分離各層，且用乙酸乙酯(10體積)反萃取水層。將合併之有機層濃縮至最小體積且與DCM (2×5 體積)共蒸發。濃縮至乾燥，得到1630 g (92%)且HPLC純度99%。

【0274】向反應器中裝入**5-A** (1.0 eq)、DCM (10 體積)及於二噁烷中之4M HCl (10 eq)。將所得混合物在20-30℃下攪拌2小時。藉由HPLC監測反應進程，1%之**5-A**揭示反應完成。在通過IPC測試之後，濾出固體，用MTBE (2×5 體積)洗滌且將固體在抽真空的過濾器中在氮氣下乾

燥，得到產量1450 g (假設100% 1300 g)及97%純度。

【0275】 向反應器中裝入**5-B** (1.0 eq)、DIPEA (5.0 eq)及DCM (20 體積)及DMF (1 體積)。將所得混合物在室溫(15-30℃)下攪拌15-30分鐘。向反應器中一次性裝入FDPP (1.3 eq)。將所得混合物在室溫(15-30℃)下攪拌隔夜。藉由HPLC監測反應進程，1%之**5-B**揭示反應完成。在通過IPC測試之後，向反應器中裝入1M Na₂CO₃溶液(10體積)。將反應混合物攪拌30分鐘，且分離各層。將有機層用1M Na₂CO₃溶液(10體積)及水(2×10 體積)及鹽水(50體積)洗滌。將有機層濃縮至最小體積且與DCM (2×5 體積)共蒸發。將有機層用MgSO₄及活性炭乾燥，且經由GF紙過濾有機層，且將有機層濃縮至最小體積且與乙醇(2×5 體積)共蒸發。濃縮至乾燥且添加EtOH (2 L)且在室溫下攪拌1小時。濾出固體且用冷甲醇(2×1 體積)洗滌。將固體在烘箱中在40-50℃下真空乾燥至恆重，且產量850 g (86%)。

【0276】 向反應器中裝入粗產物**5** (1.0 eq)及水(12 體積)。將所得混合物在室溫下攪拌3天。濾出固體且用水(2×1體積)洗滌。將固體在烘箱中在40-50℃下真空乾燥至恆重，且產量723 g (86%)且HPLC純度98.7%。

生物分析

活體外分析

材料及方法

生化激酶分析方法

【0277】 亦在 Reaction Biology 公司 (www.reactionbiology.com, Malvern, PA)遵循描述於參考文獻(Anastassiadis T, 等人, Nat Biotechnol. **2011**, 29, 1039)中之程序進行生化激酶分析。在反應緩衝液中與所需的輔

因子一起製備特定激酶/基質對；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，1% DMSO（對於個別激酶反應組分之具體細節參見補充表2）。將化合物傳遞至反應中，繼而在約20分鐘後添加ATP（Sigma, St. Louis MO）與³³P ATP（Perkin Elmer, Waltham MA）之混合物達到10 μM之最終濃度。反應在室溫下進行120分鐘，繼而將反應物點樣至P81離子交換濾紙（Whatman Inc., Piscataway, NJ）上。藉由在0.75%磷酸中充分洗滌過濾器來移除未結合之磷酸酯。在扣除來源於含有惰性酶之對照反應的背景之後，將激酶活性資料表述為與媒劑（二甲亞砜）反應相比在測試樣品中剩餘激酶活性之百分比。使用Prism（GraphPad Software）獲得IC₅₀值及曲線擬合。

細胞株及細胞培養：

【0278】自ATCC獲得人類胃癌細胞株SNU-5、肺癌細胞株HCC827、H1975、小鼠骨髓性白血病細胞株M-NFS-60。細胞株Ba/F3、MKN-45購自DSMZ。SNU-216細胞株購自KCLB。

建立選殖及Ba/F3穩定細胞株

【0279】在GenScript合成TEL-CSF-1R cDNA且選殖至pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro質體（System Biosciences有限公司）。Ba/F3 TEL-CSF1R藉由用含有TEL-CSF1R cDNA純系之慢病毒轉導Ba/F3細胞產生。藉由嘌呤黴素處理繼而IL-3抽取來選擇穩定細胞株。簡言之，用慢病毒上清液在8 μg/mL硫酸魚精蛋白存在下轉導1×10⁶ Ba/F3細胞。隨後用1 μg/mL嘌呤黴素在含IL3的培養基RPMI1640加10% FBS存在下選擇經轉導的細胞。在選擇10至12天之後，進一步針對IL3獨立型生長選擇存活細

胞。

細胞增殖分析：

【0280】 以每孔兩千個細胞接種在384孔白盤中24小時，且隨後用化合物處理72小時(37℃，5% CO₂)。使用基於CellTiter-Glo螢光素酶之ATP偵測分析(Promega)遵循製造商之方案來量測細胞增殖。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA.)執行IC₅₀值測定。

用於細胞激酶磷酸化分析之免疫墨點法

【0281】 將胃癌細胞株MKN-45、SNU-5 (均具有MET過度表現)、HCC827細胞(攜帶內源性EGFR突變delE1746_A750)、NCI-H1975細胞(攜帶內源性EGFR雙突變L858R/T790M)或SNU216細胞在補充有10%胎牛血清及100 U/mL青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)之RPMI 1640培養基中培養。以每孔五十萬細胞接種在24孔盤中24小時，且隨後用化合物處理4小時。在處理之後收集細胞，且將其溶解在補充有10 mM EDTA、1× Halt蛋白酶及磷酸酶抑制劑之RIPA緩衝液(50 mM Tris，pH 7.4；150 mM NaCl；1% NP-40；0.5% 去氧膽酸鹽；0.1% SDS)中(Thermo Scientific)。將蛋白溶解物(約20 µg)在4-12% Bolt Bis-Tris預製凝膠上用MES電泳緩衝液(Life Technologies)解析，使用Trans-Blot Turbo Transfer System(Bio-Rad)轉移至硝化纖維膜，且用靶向磷酸化MET (Y1234/Y1235)(Cell Signaling Technology)、MET(Y1349)、MET(Y1003)、總MET (Cell Signaling Technology)、磷酸化EGFR (Y1068)及總EGFR (Cell Signaling Technology)、磷酸化STAT3及STAT5、總STAT3及STAT5 (Cell Signaling Technology)、磷酸化AKT

(Cell Signaling Technology)、總AKT (Cell Signaling Technology)、磷酸化 ERK (Cell Signaling Technology)、總 ERK (Cell Signaling Technology)、磷酸化PLC γ 2 及總PLC γ 2 (Cell Signaling Technology)、磷酸化SRC Y416 (Cell Signaling Technology)、總SRC (Cell Signaling Technology)、磷酸化樁蛋白Y118 (Cell Signaling Technology)、總樁蛋白 (Cell Signaling Technology)、PARP、肌動蛋白 (Cell Signaling Technology)之抗體偵測。抗體通常在4°C下以輕緩振盪培育隔夜，繼而洗滌且與適當的結合HRP的二級抗體一起培育。將膜在室溫下與化學發光基質一起培育5分鐘(SuperSignal West Femto, Thermo Scientific)。用C-DiGit成像系統(C-DiGit Imaging System)(LI-COR Biosciences)來得到化學發光圖像。經由來自LICOR之Image Studio Digits定量化學發光譜帶之相對密度。經由GraphPad Prism軟體(GraphPad有限公司, San Diego, CA)使用非線性回歸分析計算半抑制濃度(IC₅₀)值。

刮擦創傷癒合分析

【0282】 將MKN-45或HCC827細胞接種在24孔盤中。在12至24小時之後，用無菌移液管尖端輕緩地刮擦匯合細胞單層以形成擦傷。將盤用新鮮培養基洗滌，且將細胞僅用培養基培育或用含有各種濃度之化合物的培養基培育。在36至48小時之後，藉由EVOS FL顯微鏡 (Life Technology)監測細胞單層之再密封來檢查且記錄該等盤。

活體內方法

細胞株

【0283】 在37°C下在具有5% CO₂之潮濕氛圍中在具有10%胎牛血清(Thermo Fisher Scientific有限公司)之RPMI-1640培養基(Corning有限

公司)中使用標準技術培養MKN-45及Ba/F3 ETV6-CSF1R細胞。用於植入，收集細胞且藉由以250 g離心2分鐘粒化。將細胞洗滌一次且再懸浮於補充有50%基質膠(v/v)之無血清培養基中。

皮免疫受損小鼠中之異種移植模型

【0284】雌性無胸腺裸小鼠(5至8週齡)獲自Charles River Laboratory且圈養於位於HEPA過濾通風架上之Innovive IVC一次性籠中，且該等小鼠能隨意獲取啮齒動物食物及水。將補充有50%基質膠(Corning有限公司)之100 μ L無血清培養基中之五百萬個細胞在小鼠之右側腹區域皮下植入。在指定天時量測腫瘤尺寸及體重。用電子測徑規量測腫瘤尺寸且腫瘤體積計算為長度 $\times$ 寬度² $\times$ 0.5之結果。當腫瘤體積達到約200 mm³時，按腫瘤尺寸將小鼠隨機化成處理組，且以確定劑量經口投與(BID)化合物5。

用於活體內藥力學研究之腫瘤處理及免疫墨點法

【0285】將攜帶異種移植腫瘤之小鼠人道地安樂死，且切除腫瘤且速凍在液氮中且在-80°C下儲存。在4°C下在1 $\times$ 細胞溶解緩衝液(Cell Lysis Buffer)(Cell Signaling Technologies)中處理冷凍腫瘤樣品以萃取蛋白質。藉由向三個體積之蛋白質溶解物中添加一個體積之4 $\times$ LDS樣品緩衝液(LDS Sample Buffer)(Life Technologies)來製備SDS負載樣品。藉由SDS-PAGE處理腫瘤SDS蛋白樣品且用兔抗磷酸化MET、小鼠抗MET及小鼠抗肌動蛋白抗體(Cell Signaling Technologies)進行免疫墨點法。藉由來自LI-COR之C-DiGit墨點掃描儀(C-DiGit Blot Scanner)偵測來自免疫墨點之信號且使用Image Studio Digit軟體(LI-COR)定量信號強度。

免疫受損小鼠中之皮下患者衍生之異種移植模型

【0286】 雌性BALB/c裸小鼠(6-7週)獲自Beijing Anikeeper Biotech 有限公司(Beijing，中國(China))。在儲備小鼠中生長初級人類腫瘤異種移植模型LU2503腫瘤。自儲備小鼠採集腫瘤片段(直徑為2至3 mm)且接種至各小鼠之右前背用於腫瘤發展。16隻小鼠入選該研究。所有動物隨機分配至2個不同研究組中。在指定天時量測腫瘤尺寸及體重。使用測徑規來量測腫瘤尺寸且腫瘤體積計算為長度×寬度²×0.5之結果。當腫瘤體積達到約200 mm³時，按腫瘤尺寸將小鼠隨機化成處理組，且以15 mg/kg經口投與(BID)化合物5。

C57BL/6J小鼠中之皮下MC38同基因型模型

【0287】 C57BL/6J雌性小鼠(6週)購自Jackson Laboratory，且根據實驗室動物護理及使用指導原則維護。將100 μL無血清培養基中之五十萬個MC38癌細胞在小鼠之右側腹區域皮下植入。在指定天時量測腫瘤尺寸及體重。用電子測徑規量測腫瘤尺寸且腫瘤體積計算為長度×寬度²×0.5之結果。當腫瘤體積達到約70至90 mm³時，按腫瘤尺寸將小鼠隨機化成處理組。以確定劑量經口投與(BID)媒劑對照組、化合物5、PD-1抗體或化合物5加PD-1抗體。

MC38同基因型模型PD生物標記研究

【0288】 在第7天及第11天時收集MC38腫瘤。將收集的腫瘤使用MiltenyiGentleMax分離。針對腫瘤相關免疫細胞，包括腫瘤相關巨噬細胞(tumor associated macrophage，TAM)及TAM子類型(M1及M2)、骨髓衍生之抑制細胞(myeloid derived suppression cell，MDSC)、細胞毒性T淋巴球(cytotoxic T lymphocyte，CTL；亦即CD8+ T細胞)、CD4+ T細胞及調節性T細胞(Treg)，進行腫瘤之FACS分析。

資料及結果：

酶促激酶活性

【0289】 在Reaction Biology測定在10 μ M ATP濃度下之酶促激酶抑制活性。IC₅₀之結果概述於表1中。

表1.

化合物#	酶促激酶 SRC IC ₅₀ (nM)	酶促激酶 MET IC ₅₀ (nM)	酶促激酶c-FMS (CSF1R) IC ₅₀ (nM)
1	ND*	20.4	ND
2	3.00	36.5	ND
3	97.1	110.0	ND
4	0.49	1.85	0.42
5	0.12	0.14	0.76
6	13.6	9.7	ND
7	0.70	2.2	ND
8	0.83	3.8	ND

*ND=未測定

抗細胞增殖活性

【0290】 針對MET及CSF1R驅動型細胞株之抗細胞增殖活性分別使用MKN-45、SNU-5、Ba/F3 TEL-CSF1R細胞及M-NFS-60進行研究。IC₅₀之結果概述於表2及表3中。

表2.

化合物#	MET細胞增殖 MKN-45 IC ₅₀ (nM)	MET細胞增殖 SNU-5 IC ₅₀ (nM)	CSF1R細胞增殖Ba/F3 TEL-CSF1R IC ₅₀ (nM)
1	193	173.9	180.3
2	129	135.9	281.4
3	471	674.1	1740
4	12	5.8	98.1
5	0.2	0.17	19.3

6	58.3	36.8	187.7
7	17.7	1.0	108.1
8	1.0	1.0	39.0
9	297		
10	0.2		
11	251		

表3.

M-NFS-60 (IC ₅₀ nM)	CSF-1 (ng/mL)						
	0	0.3	1	3	10	30	100
派西替尼 (Pexidartinib) (PLX-3397)	<0.1	2	146.4	212.5	379.7	594.7	702.3
化合物5	0.3	3	11.6	78.2	84.1	180.8	174.5

化合物5抑制MET之磷酸化及下游信號傳導

【0291】 在MET驅動型細胞中評估化合物5對MET之藥力學抑制活性及對應的下游信號傳導，且結果顯示於圖1及圖2中。在SNU-5及MKN-45細胞株中，化合物5引起MET自體磷酸化以及下游STAT3、ERK及AKT磷酸化之抑制，其IC₅₀為大約1至3 nM (圖1及圖2)。

在HCC827細胞中化合物5與AZD9291協同

【0292】 肺癌細胞株HCC827具有內源性EGFR外顯子19缺失及MET過度表現。EGFR抑制劑AZD9291顯示出5 nM之IC₅₀，然而在細胞增殖分析中具有最大抑制E_{max} 47%。在HCC827細胞增殖分析中，選擇性MET抑制劑卡普替尼不具活性。AZD9291與卡普替尼之組合顯示出與AZD9291單獨類似之作用，其IC₅₀為5 nM且E_{max}為48%。在HCC827細胞增殖分析中，MET/SRC雙抑制劑化合物5顯示出3000 nM之IC₅₀。在HCC827細胞增殖分析中，在AZD9291與化合物5之組合中觀測到強協同活性，其IC₅₀為2 nM且E_{max}為71%。結果概述於圖3中。在HCC827細胞

株中，化合物5與AZD9291協同作用於細胞凋亡，如圖4中所示。

化合物5之遷移抑制之評估

【0293】在創傷癒合分析中，在36至48小時處理之後，化合物5抑制MKN-45或HCC827細胞之遷移，然而選擇性MET抑制劑卡普替尼僅抑制MKN-45細胞之遷移且對HCC827細胞具有最小作用。結果展示在圖5及圖6中。

活體內研究

在異種移植腫瘤模型中化合物5之抗腫瘤功效

【0294】在代表癌症人群(其中涉及MET之調節異常)之若干種腫瘤異種移植模型中評估化合物5之抗腫瘤功效。

MKN-45胃腺癌模型

【0295】MKN-45細胞中之Met基因擴增係腫瘤生長之分子機制之基礎。將攜帶MKN-45腫瘤之無胸腺裸小鼠(平均腫瘤尺寸為210 mm³)經口給藥(BID)化合物5十二天(圖7)。對照組小鼠僅給予媒劑。在指定天數時藉由測徑規量測腫瘤體積(TMV)，且在圖7中以平均值±sem展示。處理組之平均TMV顯著低於對照組之平均TMV ($p < 0.05$)，如藉由雙向重複變異數分析(ANOVA)後接事後分析(post hoc analysis)所測定。當 $TMV_{處理組最後一天處理} \geq TMV_{處理組第一天處理}$ 時，腫瘤生長抑制(Tumor growth inhibition, TGI)計算為 $100\% \times \{1 - [(TMV_{處理組最後一天處理} - TMV_{處理組第一天處理}) / (TMV_{對照組最後一天處理} - TMV_{對照組第一天處理})]\}$ 。在 $TMV_{處理組最後一天處理} < TMV_{處理組第一天處理}$ 之情況下，腫瘤消退(REG)計算為 $100\% \times (1 - TMV_{處理組最後一天處理} / TMV_{處理組第一天處理})$ 。在此研究中，在3 mg/kg，BID之劑量下，化合物5展現對腫瘤生長之47%抑制的能力。當以10 mg/kg，BID及30 mg/kg，BID給藥時，化合物5之處

理分別引起6%及44%腫瘤消退。以10 mg/kg，BID用化合物5處理時，10隻小鼠中有5隻腫瘤尺寸降低，且以30 mg/kg用化合物5處理時，10隻小鼠中有9隻腫瘤尺寸降低。在指定天數時量測小鼠之體重，如圖8中所示。

經口投與化合物5之後MKN-45腫瘤之MET活性之抑制

【0296】為評估化合物5對MET磷酸化之抑制之影響，在以10 mg/kg經口給藥化合物5之後在0.5小時時採集MKN-45腫瘤。藉由免疫墨點法組合藉由Image Studio Digit軟體之信號定量來測定MET磷酸化程度。在Tyr-1234及Tyr-1349情況下，化合物5對MET磷酸化之抑制分別至對照組量之16%及13% (圖9)。在另一實驗中，在化合物5之最後劑量之後4小時及12小時時之重複劑量投與之後採集腫瘤。在Tyr-1234情況下之MET磷酸化程度藉由ELISA測定。在10 mg/kg化合物5處理之最後劑量之後4小時及12小時時，化合物5抑制MET磷酸化至對照組量之0.2%及4.0%；在3 mg/kg化合物5處理之最後劑量之後4小時及12小時時，化合物5抑制MET磷酸化至對照組量之12.7%及33.1% (圖10)。

LU2503患者衍生之異種移植(PDX) NSCLC模型

【0297】LU2503為衍生自NSCLC患者之PDX模型且攜帶Met基因之基因擴增及外顯子14跳過突變。以15 mg/kg，BID使用化合物5處理攜帶LU2503腫瘤之小鼠13天引起85%腫瘤消退，然而在媒劑處理組中腫瘤由189 mm³生長至2032 mm³ (圖11)。在以15 mg/kg用化合物5 BID處理21天之後觀測到無體重損失(圖12)。

Ba/F3 ETV6-CSF1R腫瘤之生長之抑制

【0298】在Ba/F3 ETV6-CSF1R異種移植腫瘤模型中，腫瘤之生長可能依賴於異位 CSF1R活性。將攜帶平均腫瘤尺寸為約180 mm³之Ba/F3

ETV6-CSF1R 腫瘤之 SCID/米色小鼠經口 BID 給藥化合物 5 持續 10 天(圖 13)。對照組小鼠僅給予媒劑。在指定天數時藉由測徑規量測腫瘤體積 (TMV)，且在圖 12 中以平均值 $\pm$ sem 展示。處理組之平均 TMV 顯著低於對照組之平均 TMV ($p < 0.05$)，如藉由雙向重複變異數分析(ANOVA)後接事後分析(post hoc analysis)所測定。在 5 mg/kg，BID 及 15 mg/kg，BID 之劑量下化合物 5 展現分別抑制腫瘤生長 44% 及 67% 的能力。在指定天數時量測小鼠之體重，如圖 14 中所示。

在皮下 MC38 同基因型小鼠腫瘤模型中化合物 5 之 PD 標記評估

【0299】 藉由腫瘤體積分析在 MC38 同基因型腫瘤上化合物 5 之抗腫瘤作用。在第 7 天媒劑對照組(G1)之平均腫瘤體積為 696.3 ± 299.7 ，而化合物 5 處理組(G2)為 $473.5 \pm 170.4 \text{ mm}^3$ 。在第 11 天時，G1 及 G2 之平均腫瘤體積分別為 1142.6 ± 290.0 及 $610.4 \pm 151.8 \text{ mm}^3$ 。在第 11 天時，腫瘤體積顯示在各處理組之間之統計學上顯著的差異，其 $p < 0.006$ ，而該差異在第 7 天時不為統計學上顯著的。腫瘤體積改變百分比顯示於圖 15 中。在以 15 mg/kg BID 用化合物 5 處理 7 天或 11 天之小鼠中觀測到無體重損失及明顯異常，如圖 16 中所示。

【0300】 在第 7 天及第 11 天針對腫瘤相關免疫細胞，包括腫瘤相關巨噬細胞 (TAM) 及 TAM 子類型 (M1 及 M2)、骨髓衍生之抑制細胞 (MDSC)、細胞毒性 T 淋巴球 (CTL，亦即 CD8+ T 細胞)、CD4+ T 細胞及調節性 T 細胞 (Treg)，進行腫瘤之 FACS 分析。資料顯示於圖 17 及圖 18 中。在第 7 天時，在對照組與化合物 5 處理組之間在腫瘤相關白血球 (CD45+ 種群) 中之 TAM、M1、M2、MDSC、CTL、CD4+ T 細胞或 Treg 之種群方面不存在統計學上顯著的變化，儘管在化合物 5 處理小鼠中存在 TAM 細胞減少

之趨勢。然而，在第11天時，觀測到相比於對照組，在化合物5處理組中總腫瘤白血球群體中之TAM在統計學上顯著減少，且同時MDSC種群增加。TAM之亞群之進一步分析揭示，相比於對照組，在化合物5處理組中之腫瘤中在總腫瘤白血球群體中M1 TAM增加且M2 TAM減少。同時，相比於對照組，在化合物5處理組中觀測到在總腫瘤白血球群體中CTL細胞有增加趨勢且在CD3+淋巴球群體中CTL統計學上顯著地增加，且發現CD4+ T細胞或Treg細胞無統計學上顯著的變化。

化合物5與PD-1抗體在MC38同基因型模型中之活體內組合功效研究

【0301】藉由腫瘤體積分析化合物5組合PD-1抗體對MC38同基因型腫瘤之抗腫瘤作用。在第20天時媒劑對照組(G1)之平均腫瘤體積為 1938.58 ± 729.41 ，化合物5處理組(G2)為 $1220.03 \pm 521.39 \text{ mm}^3$ ，PD-1處理組為 821.24 ± 767.16 ，且化合物5加PD-1抗體處理為 515.63 ± 350.47 。在第20天時，比較組合組與化合物5單獨處理組或PD-1抗體單獨處理組，觀測到抗腫瘤協同作用。在化合物5及/或PD-1抗體處理小鼠中觀測到無體重損失及明顯異常。資料顯示於圖19及圖20中。



201920198

【發明摘要】

【中文發明名稱】

巨環化合物及其用途

【英文發明名稱】

MACROCYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於某些抑制SRC及MET及/或CSF1R之巨環化合物、含有此類化合物之醫藥組合物，以及使用此類化合物治療癌症之方法。

【英文】

The present disclosure relates to certain macrocyclic compounds that inhibit SRC and MET, and/or CSF1R, pharmaceutical compositions containing such compounds, and methods of using such compounds to treat cancer.

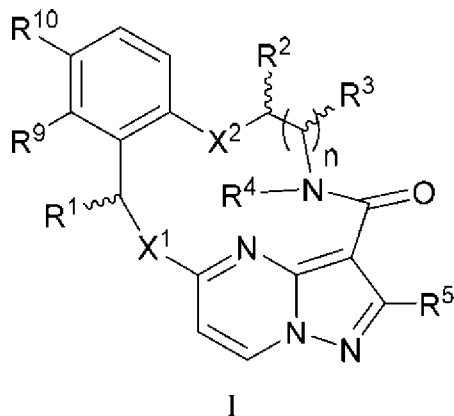
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

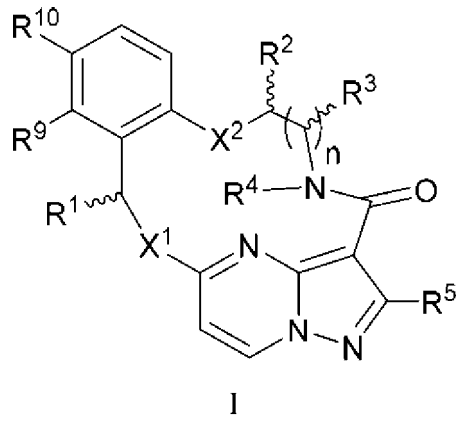


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 獨立地為 $-CR^6R^7-$ 、S、S(O)、S(O)₂、O或N(R⁸)；

R¹為H、氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氫、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)

基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SC₁-C₆烷基、-S(O)C₁-C₆烷基、-S(O)₂C₁-C₆烷基、-S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-P(C₁-C₆烷基)₂、-P(O)(C₁-C₆烷基)₂、C₃-C₆環烷基，或3至7員雜環烷基；

各R²及R³獨立地為H、氬、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₆-C₁₀芳基、-C(O)OR⁸或-C(O)NR⁸R⁹；其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基及C₆-C₁₀芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氬、鹵素、-OH、-CN、-OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)C₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)C₁-C₆烷基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)NHC₁-C₆烷基、-NHC(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)OC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)C(O)OC₁-C₆烷基、-NHS(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH₂、-NHS(O)NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHS(O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)S(O)NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)S(O)₂NH(C₁-C₆烷基)、-

$N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-SC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)_2C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-S(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ ，或3至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之碳原子一起視情況形成 $C_5-C_7\text{環烷基}$ 或5至7員雜環烷基；或 R^2 及 R^4 與其所連接之原子一起視情況形成5至7員雜環烷基；

R^4 為H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3至7員雜環烷基，其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或3至7員雜環烷基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 或單環5至7員雜環烷基；

R^5 為H或 $-NR^6R^7$ ；

各 R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自由以下組成之群：H、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、 $C_3-C_6\text{環烷基}$ ；其中 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、 $C_2-C_6\text{炔基}$ 及 $C_3-C_6\text{環烷基}$ 中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、氚、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $C_3-C_7\text{環烷基}$ 、3至7員雜環烷基、 $C_6-C_{10}\text{芳基}$ 、5至7員雜芳基、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

R^9 為H、氘、氚、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ；

R^{10} 為 H、氟、氯或溴；且

n 為 1 或 2；

其限制條件為當 R^5 為 H 時， R^9 選自由以下組成之群： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 。

【第2項】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 H。

【第3項】

如請求項2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為 $-\text{CN}$ 。

【第4項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為 F。

【第5項】

如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 。

【第6項】

如請求項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^7 為 H。

【第7項】

如請求項5之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為 $-\text{CN}$ 。

【第8項】

如請求項6之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^9 為 $-\text{CN}$ 。

【第9項】

如請求項5至8中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 為氟。

【第10項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為 $N(R^8)$ 。

【第11項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為 C_1 - C_6 烷基，其中各氫原子獨立地視情況經以下取代：氟、氯、溴、-OH、-CN、-OC $_1$ - C_6 烷基、-NH $_2$ 、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_7 環烷基、3至7員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至7員雜芳基、-CO $_2$ H、-C(O)OC $_1$ - C_6 烷基、-C(O)NH $_2$ 、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)或-C(O)N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 。

【第12項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為乙基、丙基、異丙基或甲基環丙基。

【第13項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^2 為O。

【第14項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 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、 C_6 - C_{10} 芳基、-C(O)OR 7 或-C(O)NR 7 R 8 ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、-OH、-CN、-OC $_1$ - C_6 烷基、-NH $_2$ 、-NH(C_1 - C_6 烷基)、N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、-NHC(O) C_1 - C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基)C(O) C_1 - C_6 烷基、-

NHC(O)NH_2 、 $-\text{NHC(O)NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)NH}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)NHC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHC(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{NHC(O)OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)C(O)OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{NHS(O)(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)}_2\text{(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{NHS(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)NH}_2$ 、 $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $\text{NHS(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{NHS(O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)S(O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C(O)OC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{C(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{SC}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S(O)C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{S(O)NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}$ 、 $-\text{S(O)N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{P(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $-\text{P(O)(C}_1\text{-C}_6\text{烷基)}_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ ，或3至7員雜環烷基，且 R^3 為H。

【第15項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 。

【第16項】

如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基。

【第17項】

如請求項1至14中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

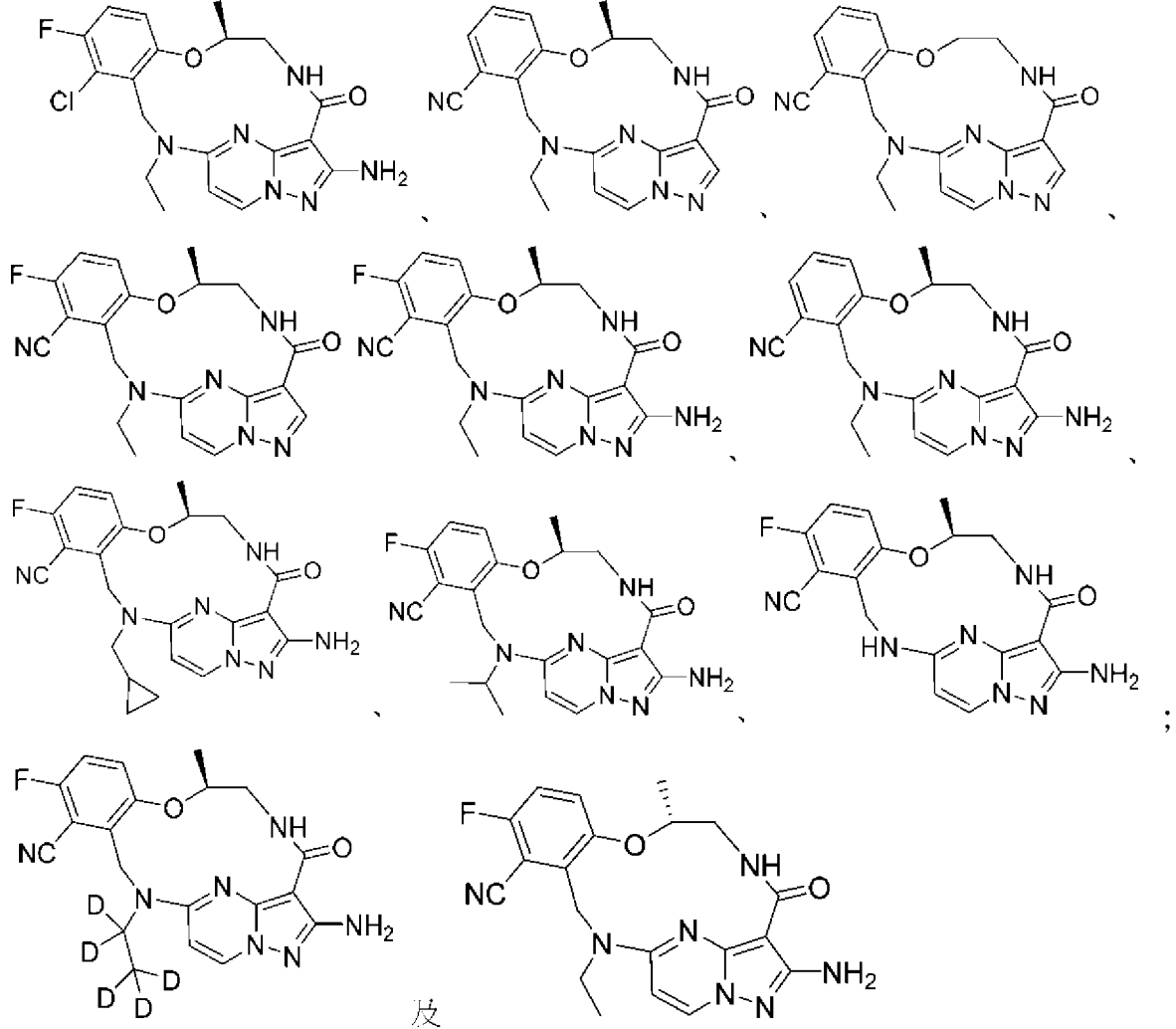
R^2 為 H，且 R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ ；其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_6 - C_{10} 芳基中之各氫原子獨立地視情況經以下取代：氘、鹵素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-NHS(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-NHS(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SC_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)_2C_1-C_6$ 烷基、 $-S(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-P(O)(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_6 環烷基，或 3 至 7 員雜環烷基。

【第18項】

如請求項 1 至 14 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^3 為 H。

【第19項】

如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第20項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。

【第21項】

一種治療患者中癌症之方法，其包含：

- a.投與治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物。

【第22項】

如請求項22之方法，其中該抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有如請求項1至19中任一項之化學式。

【第23項】

如請求項21或22之方法，其中該癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【第24項】

如請求項21至23中任一項之方法，其進一步包含

b.投與治療有效量之至少一種額外抗癌劑。

【第25項】

如請求項24之方法，其中該至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【第26項】

如請求項24之方法，其中該額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【第27項】

如請求項26之方法，其中該EGFR之抗體為西妥昔單抗(cetuximab)、萊西單抗(necitumumab)或帕尼單抗(panitumumab)。

【第28項】

如請求項24之方法，其中該額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【第29項】

如請求項28之方法，其中該EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼(afatinib)、布加替尼(brigatinib)、卡奈替尼(canertinib)、達可替尼(dacomitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、HKI 357、拉帕替尼(lapatinib)、奧希替尼(osimertinib)、納闊替尼(naquotinib)、納紫

替尼(nazartinib)、來那替尼(neratinib)、奧莫替尼(olmutinib)、培利替尼(pelitinib)、PF-06747775、羅西替尼(rociletinib)、凡德他尼(vandetanib)，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第30項】

如請求項24、28或29中任一項之方法，其中該額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第31項】

如請求項24、28或29中任一項之方法，其中該額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第32項】

如請求項24、28或29中任一項之方法，其中該額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第33項】

一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患者之癌症。

【第34項】

如請求項33之化合物，其中該抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有如請求項1至19中任一項之化學式。

【第35項】

如請求項33或34之化合物，其中該癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【第36項】

如請求項33至35中任一項之化合物，其與治療有效量之至少一種額

外抗癌劑組合。

【第37項】

如請求項36之化合物，其中該至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【第38項】

如請求項36之化合物，其中該額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【第39項】

如請求項38之化合物，其中該EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【第40項】

如請求項36之化合物，其中該額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【第41項】

如請求項40之化合物，其中該EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第42項】

如請求項33、40或41中任一項之化合物，其中該額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第43項】

如請求項33、40或41中任一項之化合物，其中該額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第44項】

如請求項33、40或41中任一項之化合物，其中該額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第45項】

一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療癌症之藥劑。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有如請求項1至19中任一項之化學式。

【第47項】

如請求項45或46之用途，其中該癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【第48項】

如請求項45至47中任一項之用途，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合。

【第49項】

如請求項48之用途，其中該至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【第50項】

如請求項48之用途，其中該額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【第51項】

如請求項50之用途，其中該EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【第52項】

如請求項48之用途，其中該額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【第53項】

如請求項52之用途，其中該EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第54項】

如請求項48、52或53中任一項之用途，其中該額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第55項】

如請求項48、52或53中任一項之用途，其中該額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第56項】

如請求項48、52或53中任一項之用途，其中該額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第57項】

一種用於治療患者中癌症之組合物，其包含治療有效量之抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第58項】

如請求項57之組合物，其中該抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有如請求項1至19中任一項之化學式。

【第59項】

如請求項56或57之組合物，其中該癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝

癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【第60項】

如請求項57至59中任一項之組合物，其與治療有效量之至少一種額外抗癌劑組合。

【第61項】

如請求項60之組合物，其中該至少一種額外抗癌劑為EGFR抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽。

【第62項】

如請求項60之組合物，其中該額外抗癌劑為EGFR之抗體。

【第63項】

如請求項62之組合物，其中該EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西單抗或帕尼單抗。

【第64項】

如請求項60之組合物，其中該額外抗癌劑為EGFR之小分子抑制劑。

【第65項】

如請求項64之組合物，其中該EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納闊替尼、納紫替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第66項】

如請求項60、64或65中任一項之組合物，其中該額外抗癌劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第67項】

如請求項60、64或65中任一項之組合物，其中該額外抗癌劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第68項】

如請求項60、64或65中任一項之組合物，其中該額外抗癌劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第69項】

一種抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物與EGFR抑制劑之協同組合物，其中該兩種組分在作用所在處彼此接觸。

【第70項】

如請求項69之協同組合物，其中該抑制SRC及MET及/或CSF1R之化合物具有如請求項1至19中任一項之化學式。

【第71項】

如請求項69或70之協同組合物，其中該作用所在處為患者。

【第72項】

如請求項69或70之協同組合物，其中該作用所在處為癌症。

【第73項】

如請求項72之協同組合物，其中該癌症為胃癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、神經膠母細胞瘤或頭頸癌。

【第74項】

如請求項69至73中任一項之協同組合物，其中該EGFR抑制劑為EGFR之抗體。

【第75項】

如請求項74之協同組合物，其中該EGFR之抗體為西妥昔單抗、萊西

單抗或帕尼單抗。

【第76項】

如請求項69至73中任一項之協同組合物，其中該EGFR抑制劑為EGFR之小分子抑制劑。

【第77項】

如請求項76之協同組合物，其中該EGFR之小分子抑制劑為阿法替尼、布加替尼、卡奈替尼、達可替尼、埃羅替尼、吉非替尼、HKI 357、拉帕替尼、奧希替尼、納閣替尼、納紮替尼、來那替尼、奧莫替尼、培利替尼、PF-06747775、羅西替尼、凡德他尼，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第78項】

如請求項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中該EGFR抑制劑為吉非替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第79項】

如請求項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中該EGFR抑制劑為奧希替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

【第80項】

如請求項69至73、76或77中任一項之協同組合物，其中該EGFR抑制劑為埃羅替尼或其醫藥學上可接受之鹽。

