



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875911 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109146658

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/02 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/070034

2020/12/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2020/134601

(71)申請人：大陸商迪哲（江蘇）醫藥股份有限公司（中國大陸）DIZAL (JIANGSU)

PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：周全 ZHOU, QUAN (CN)；申長茂 SHEN, CHANGMAO (CN)；陳祥 CHEN, XIANG

(CN)；劉文耕 LIU, WENGENG (CN)；王汝民 WANG, RUMIN (CN)；曾 慶北

ZENG, QINGBEI (US)；徐 漢忠 TSUI, HONCHUNG (US)；楊振帆 YANG,

ZHENFAN (CN)；張 小林 ZHANG, XIAOLIN (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2015/074138A1

WO 2016/106652A1

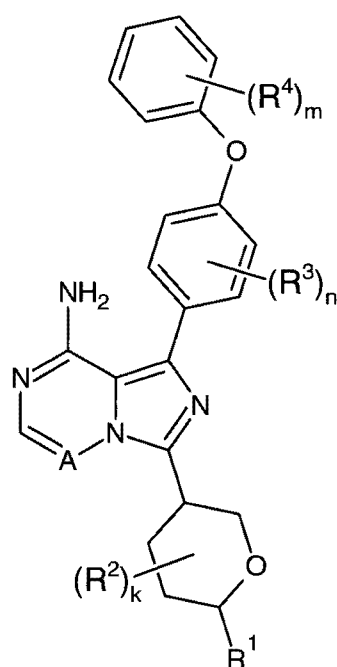
審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 104 頁

(54)名稱

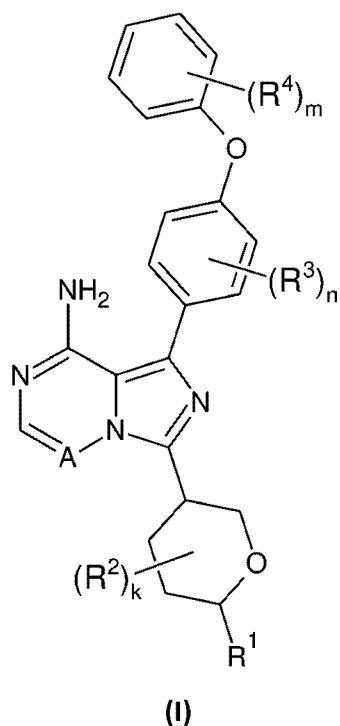
B r u t o n 酪胺酸激酶（B T K）抑制劑

(57)摘要



(I)

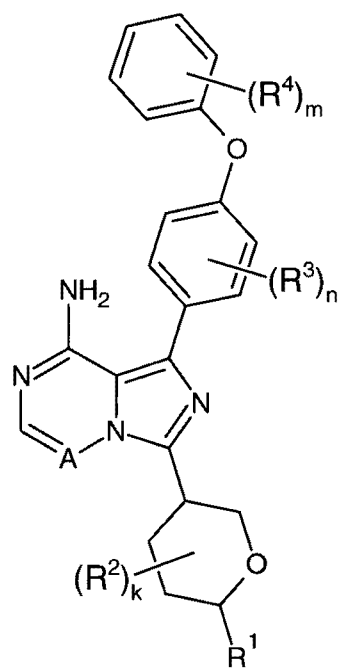
本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其具有 BTK 抑制活性，且因此適用於人體或動物體的療法 and 治療方法中。本發明還涉及用於製造所述化合物的方法、含有其的藥學組合物和其在製造用於例如人的溫血動物的治療效果中的藥物中的用途。



The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the formula (I) which possess BTK inhibitory activity and are accordingly useful in therapy and in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the manufacture of medicaments for use in a therapeutic effect in a warm-blooded animal such as man.

特徵化學式：

(I)



(II)



I875911

# 公告本

## 【發明摘要】

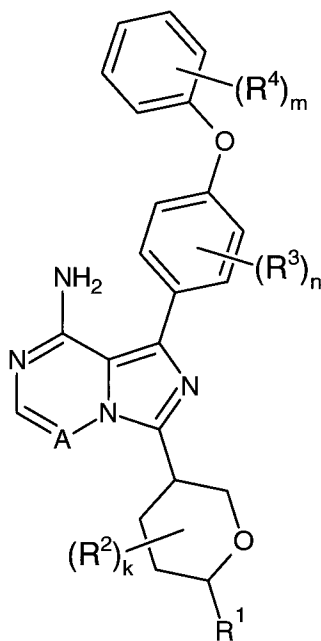
### 【中文發明名稱】

B r u t o n 酪胺酸激酶 ( B T K ) 抑制劑

### 【英文發明名稱】

BTK INHIBITORS

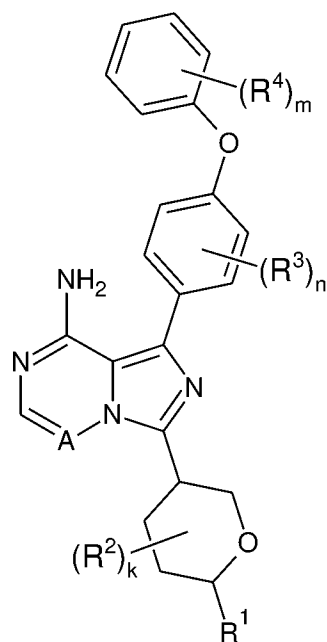
### 【中文】



(II)

本發明涉及式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其具有BTK抑制活性，且因此適用於人體或動物體的療法和治療方法中。本發明還涉及用於製造所述化合物的方法、含有其的藥學組合物和其在製造用於例如人的溫血動物的治療效果中的藥物中的用途。

## 【 英文 】



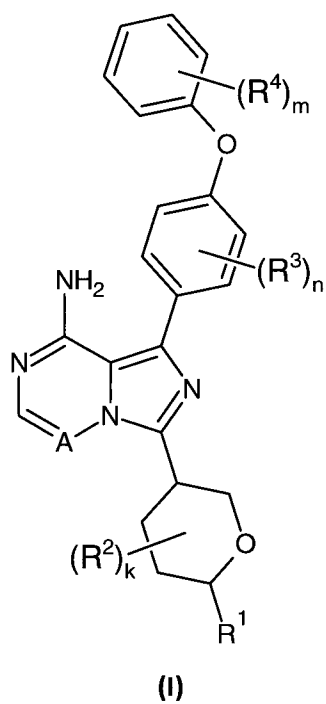
(I)

The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the formula (I) which possess BTK inhibitory activity and are accordingly useful in therapy and in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use in the manufacture of medicaments for use in a therapeutic effect in a warm-blooded animal such as man.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 (I)



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

B r u t o n 酪胺酸激酶 ( B T K ) 抑制劑

## 【英文發明名稱】

BTK INHIBITORS

## 【技術領域】

本申請涉及布魯頓酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase, BTK)(包含突變型BTK)的噁烷取代的咪唑並吡嗪和咪唑並三嗪抑制劑,其適用於治療與BTK激酶相關的疾病或病症。這些化合物在治療免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、炎症、代謝/內分泌功能障礙和神經障礙方面具有潛在效用。

具體地說,本申請涉及抑制BTK的化合物和其組合物、治療與BTK相關的疾病或病症的方法和合成這些化合物的方法。

## 【先前技術】

布魯頓酪胺酸激酶(BTK)(亦稱為酪胺酸蛋白激酶BTK)是酪胺酸激酶Tec家族的成員且在調節早期B細胞發育和成熟B細胞活化和存活中起重要作用(Hunter,《細胞(Cell)》,87,50,823-829)。BTK酶由BTK基因編碼,且已顯示引發許多細胞過程,包含細胞增殖、存活、分化、運

動、血管生成、細胞因數產生和抗原呈遞。

BTK缺陷型小鼠模型顯示BTK在過敏性病態和/或自身免疫疾病和/或發炎疾病中起作用；且BTK抑制在治療如系統性紅斑狼瘡(SLE)、蕁麻疹/舍葛蘭綜合征(Sjogren's syndrome)、類風濕性關節炎、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎和哮喘的疾病中具有潛在效用。

BTK在細胞凋亡中的作用也證實抑制BTK活性對於治療癌症，例如B細胞淋巴瘤、白血病和其它血液惡性腫瘤的效用。另外，BTK在破骨細胞功能中具有作用，因此抑制BTK活性在治療骨骼病態，如骨質疏鬆症中具有潛在效用。

批准的抑制BTK的化合物包含依魯替尼(ibrutinib)(B細胞惡性腫瘤，例如套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia))；阿卡替尼(acalabrutinib)(套細胞淋巴瘤和CLL)；和澤布替尼(zanubrutinib)(套細胞淋巴瘤)。另外，臨床試驗中存在若干BTK抑制劑，包含吳茱萸替尼(evobrutinib)(多發性硬化症)；ABBV-105(系統性紅斑狼瘡(SLE))；ONO-4059/GS-4059(非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)和CLL)；斯佩布魯替尼(spebrutinib)(復發或難治性B細胞非霍奇金淋巴瘤、CLL和瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)；和HM71224(自身免疫疾病)。

儘管在使用 **BTK** 抑制劑治療 **B** 細胞惡性腫瘤方面取得重大治療進展，但出現預後不良且治療選擇有限的原發性和繼發性耐藥的病例。

共價(不可逆)**BTK**抑制劑(如依魯替尼和阿卡替尼)與**BTK**的C481位點結合，從而使其激酶失活。這種結合是永久性的，直到**BTK**蛋白質降解。這些不可逆抑制劑的優點是其為強效的且通常只有短時間的暴露才會有效。然而，其的臨床益處受到脫靶毒性(off-target toxicity)的限制，從而產生高停藥率，且由於破壞與**BTK**的共價結合的**BTK**C481突變而獲得耐藥性，從而降低化合物的結合親和力且減弱其抑制**BTK**酶活性的能力(《白血病(Leukaemia)》2015年4月;29(4):895-900)。由於C481S突變的發展，大多數(>50%)進行共價**BTK**抑制劑療法的CLL患者對治療產生耐藥性(《新英格蘭醫學雜誌(N. Engl. J. Med.)》370; 24, 2014; 《美國醫學會雜誌：腫瘤學(JAMA Oncol.)》2015; 1(1):80-87; 《臨床腫瘤學雜誌(J. Clin. Oncol.)》35:1437-1443, 2017)。

原發性中樞神經系統淋巴瘤(PCNSL)是一種在大腦和/或脊髓的淋巴組織中形成惡性(癌症)細胞的疾病，且其占所有淋巴瘤的約1%和所有原發性大腦腫瘤的2%到5%。絕大多數(約95%)的PCNSL是彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。CD79B和MYD88基因中的突變通常(約30-80%)與PCNSL一致(《神經病理性應用神經生物學(Neuropathol. Appl. Neurobiol.)》2016年4月; 42(3):279-90)。儘管到目

前為止，BTK抑制劑尚未批准用於治療DLBCL，但資料表明具有CD79B和MYD88突變的DLBCL對BTK抑制更加敏感(《自然醫學(Nat. Med.)》2015年8月;21(8):922-6)。

繼發性CNS淋巴瘤(SCNSL)是指起源於其它地方的淋巴瘤的中樞神經系統擴散(與原發性CNS淋巴瘤相反)。其通常為非霍奇金淋巴瘤，且可以是孤立的復發或在出現時可以是系統性疾病的部分。與原發性CNS淋巴瘤不同，其更通常涉及軟腦膜(leptomeninge)。

PRN2246(SAR442168)(一種血腦屏障(BBB)可穿透的共價BTK抑制劑)在多發性硬化症(MS)的I期試驗中良好耐受。另外，一些試驗(Grommes C等人,《癌症發現(Cancer Discov.)》2017年9月;7(9):1018-1029; Grommes C等人,《血液(Blood.)》2019;133(5):436-445; Lionakis等人,2017,《癌細胞(Cancer Cell)》31, 833-843和Soussain C等人,《歐洲癌症雜誌(Eur J Cancer.)》2019年8月;117:121-130)表明，高劑量的依魯替尼(840 mg)在CNS淋巴瘤(PCNSL和繼發性神經系統淋巴瘤(SCNSL))中有效，但到目前為止，尚未批准靶向BTK-C481突變或在PCNSL中具有活性的BTK抑制劑。這些都未滿足醫療需求。

WO 2009/143051公開了某些被取代的咪唑並吡嗪和咪唑並三嗪，包含某些被己烷取代的咪唑並吡嗪和咪唑並三嗪，作為活化的p21cdc42Hs相關激酶(ACK1)抑制劑。然而，WO 2009/143051的化合物展現出高的人類肝細胞清除率，意指即使在最大可吸收劑量下，化合物有可能不能達

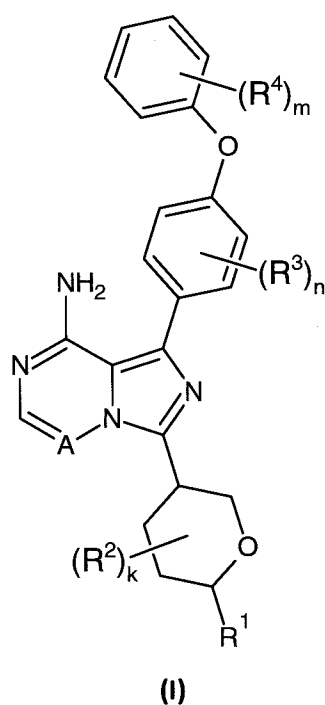
到足夠的持續藥物覆蓋率(使化合物無效)；且/或需要極高的劑量來抑制靶標，從而產生高的最大藥物濃度(可能產生次要的藥理(即，不良)作用和毒性問題)。

WO2017111787A1公開了調節BTK活性的四氫吡喃基胺基-吡咯並嘧啶酮；WO2018039310A1公開了胺基-吡咯並嘧啶酮化合物和其使用方法；WO2017103611A1公開了用作BTK抑制劑的化合物；且WO2011152351公開了具有BTK選擇性抑制活性的嘌呤酮衍生物。然而，這些化合物中沒有一種具有本發明化合物所具有的所需特性的組合。

本文公開了某些新穎的被噁烷取代的咪唑並吡嗪和咪唑並三嗪，其為具有C481突變(例如，C481S、C481Y、C481R或C481F突變)的BTK、野生型BTK和BTK兩者的強效、選擇性抑制劑。這些化合物是非共價可逆抑制劑，展現出低的人類肝細胞清除率且具有血腦屏障(BBB)滲透特性。

## 【發明內容】

本文公開了式(I)化合物：

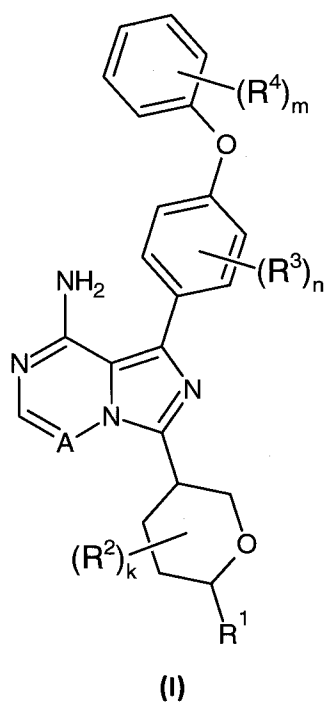


和其藥學上可接受的鹽，和其作為 BTK 抑制劑的用途，特別是在療法中的用途。

### 【實施方式】

本發明的許多實施例在整個本說明書中得以詳述且為所屬領域的技術讀者顯而易見。本發明不應解釋為限制於所載明的實施例中的任一個，且申請專利範圍為實施例。應瞭解，為清楚起見而在單獨實施例的上下文中所描述的本公開的某些特徵也可組合提供於單一實施例中。相反地，為簡潔起見而描述於單個實施例的上下文中的本公開的各種特徵還可分開地或以任何合適的子組合形式提供。

本文公開了一種式 (I) 化合物：



其中：

**R<sup>1</sup>**選自氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、*N*-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、*N,N*-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、碳環基和雜環基；其中 **R<sup>1</sup>**可任選地由一個或多個 **R<sup>5</sup>**取代；

**R<sup>2</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、碳環基和雜環基；或在相同原子或相鄰原子上的兩個 **R<sup>2</sup>**可與其所連接的原子一起形成3-7元環；

**k**是0-4；

**R<sup>3</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基；

**n**是0-4；

**R<sup>4</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基；

**m**是0-5；

**A**是=N-或=C(**R<sup>6</sup>**)-；

**R<sup>5</sup>**選自鹵基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基、*N*-C<sub>1-6</sub>烷基

胺基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基、碳環基和雜環基；其中  $R^5$  可獨立地任選地由一個或多個  $R^7$  取代；

$R^6$  選自氫和鹵基；

$R^7$  選自鹵基、羥基、胺基、 $C_{1-3}$ 烷基和  $C_{1-3}$ 烷氧基；或其藥學上可接受的鹽。

在一個實施例中， $R^1$  選自氫和  $C_{1-6}$ 烷基；其中  $R^1$  可任選地由一個  $R^5$  取代；其中  $R^5$  選自羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基和雜環基。

在一個實施例中， $R^1$  選自氫和  $C_{1-3}$ 烷基；其中  $R^1$  可任選地由一個  $R^5$  取代；其中  $R^5$  選自羥基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-2}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基和氮雜環丁烷基。

在一個實施例中， $R^1$  選自氫、甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、 $N,N$ -二甲基胺基甲基和氮雜環丁烷-1-基甲基。

在一個實施例中， $R^1$  是羥基甲基。

在一個實施例中， $R^2$  選自鹵基或  $C_{1-3}$ 烷氧基。

在一個實施例中， $R^2$  選自氟或甲氧基。

在一個實施例中，或在相同原子或相鄰原子上的兩個  $R^2$  可與其所連接的原子一起形成 3-7 元環。

在一個實施例中，或在相同原子上的兩個  $R^2$  可與其所連接的原子一起形成 3-7 元環。

在一個實施例中，或在相鄰原子上的兩個  $R^2$  可與其所連接的原子一起形成 3-7 元環。

在一個實施例中， $k$  是 0。

在一個實施例中， $k$  是 1。

在一個實施例中， $k$ 是2。

在一個實施例中， $k$ 是3。

在一個實施例中， $k$ 是4。

在一個實施例中， $R^3$ 是鹵基。

在一個實施例中， $R^3$ 是氟。

在一個實施例中， $n$ 是0-2。

在一個實施例中， $n$ 是0。

在一個實施例中， $n$ 是1。

在一個實施例中， $n$ 是2。

在一個實施例中， $n$ 是3。

在一個實施例中， $n$ 是4。

在一個實施例中， $R^4$ 是鹵基。

在一個實施例中， $R^4$ 是氟。

在一個實施例中， $m$ 是0-2。

在一個實施例中， $m$ 是0。

在一個實施例中， $m$ 是1。

在一個實施例中， $m$ 是2。

在一個實施例中， $m$ 是3。

在一個實施例中， $m$ 是4。

在一個實施例中， $m$ 是5。

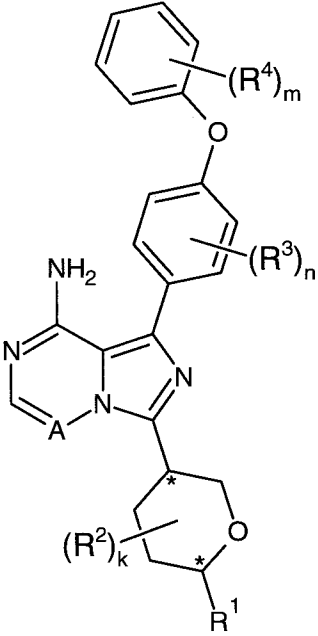
在一個實施例中， $A$ 是 $=N-$ 或 $=C(H)-$ 。

在一個實施例中， $A$ 是 $=N-$ 。

在一個實施例中， $A$ 是 $=C(R^6)-$ 。

在一個實施例中， $A$ 是 $=C(H)-$ 。

式 (I) 化合物 (當  $R^1 \neq \text{氫}$  時) 含有兩個手性中心 (標記有 “\*”) :

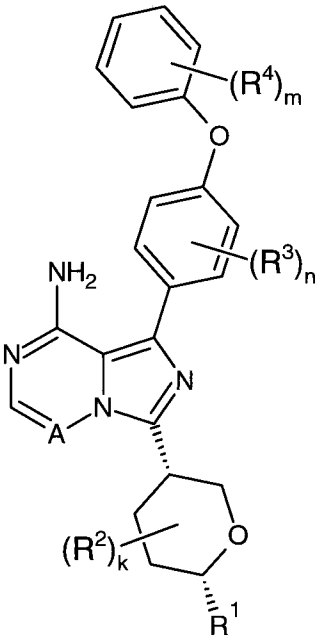


這些手性中心可以“反式”構型形式存在 (意指噁烷環上的兩個取代基指向噁烷環的相對面) ; 且以“順式”構型形式存在 (意指噁烷環上的兩個取代基指向噁烷環的同一面) 。下文中的結構 (IA) 和 (IB) 顯示式 (I) 化合物的順式異構體 , 下文中的結構 (IC) 和 (ID) 顯示式 (I) 化合物的反式異構體 。

在本發明的一個方面中 , 式 (I) 化合物是式 (I) 的反式化合物 。

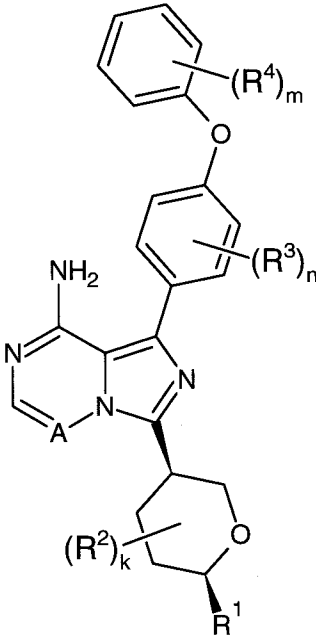
在本發明的一個方面中 , 式 (I) 化合物是式 (I) 的順式化合物 。

在本發明的一個方面中 , 式 (I) 化合物是式 (IA) 化合物 :



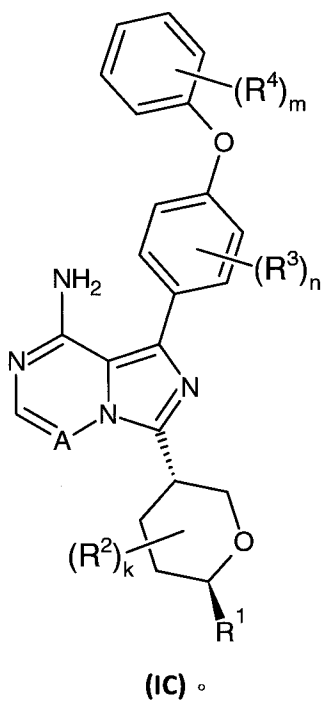
(IA)。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物是式(IB)化合物：

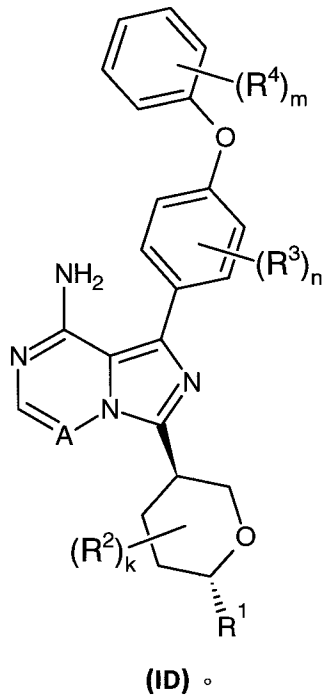


(IB)。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物是式(IC)化合物：



在本發明的一個方面中，式(I)化合物是式(ID)化合物：



在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：  
(5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-(6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：

(5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-(6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-

氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑

[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3R,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3R,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3R,6R)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6R)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6R)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-

f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3S,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3S,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3S,6S)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6S)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

(S)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6S)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]

吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑  
[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑  
[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-  
f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-  
f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑  
[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑  
[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3S,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-  
1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3S,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-  
5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3S,6R)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-  
基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6R)-6-(甲氧基甲基)四  
氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6R)-6-甲基四氫-2H-吡  
喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，式(I)化合物選自：

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3R,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3R,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3R,6S)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6S)-6-(甲氧基甲基)四

氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6S)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，提供本文所公開的任何式(I)化合物。

在本發明的一個方面中，提供本文所公開的任何式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

在本發明的一個方面中，提供用於製備如本文所公開的式(I)化合物的合成中間物。

在本發明的一個方面中，提供用於製備如本文所公開的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的合成中間物。

在本公開的多處，描述了連接取代基。在結構明確需要連接基團的情況下，關於該基團所列舉的馬庫什變數(Markush variable)應理解為連接基團。舉例來說，如果結構需要連接基團且該變數的馬庫什基團定義列舉“烷基”，那麼應理解，所述“烷基”表示連接亞烷基。

如本文所使用，當提到化學基團時，術語“被取代”意指所述化學基團具有一個或多個被去除且由取代基置換的氫原子。如本文所使用，術語“取代基”具有所屬領域中已知的普通含義且是指共價連接到母體基團或在適當時與所述母體基團稠合的化學部分。如本文所使用，術語“任選地被取代”或“任選地被...取代”意指化學基團可不具有取代基(即，未被取代)或可具有一個或多個取代基(即，被取

代)。應理解，在給定原子處的取代受價數限制。

如本文所使用，術語“ $C_{i-j}$ ”表示碳原子數的範圍，其中 $i$ 和 $j$ 為整數，且碳原子數的範圍包含端點(即 $i$ 和 $j$ )和介於其間的每個整數點，且其中 $j$ 大於 $i$ 。舉例來說， $C_{1-6}$ 表示一到六個碳原子的範圍，包含一個碳原子、兩個碳原子、三個碳原子、四個碳原子、五個碳原子和六個碳原子。在一些實施例中，術語“ $C_{1-6}$ ”表示1到6個、特別是1到5個、特別是1到4個、特別是1到3個或特別是1到2個碳原子。

如本文所使用，無論作為另一術語的部分或獨立地使用，術語“烷基”是指飽和烴鏈。上文所提及的烴鏈可以是直鏈或分支鏈。術語“ $C_{i-j}$ 烷基”是指具有 $i$ 到 $j$ 個碳原子的烷基。 $C_{1-6}$ 烷基的實例包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、仲丁基；高級同系物，如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丁基等。“ $C_{1-3}$ 烷基”的實例為甲基、乙基、丙基和異丙基。

如本文所使用，術語“鹵基”和“鹵素”是指選自氟、氯、溴和碘的原子。

如本文所使用，無論作為另一術語的部分或獨立地使用，術語“烷氧基”是指式-O-烷基的基團。術語“ $C_{i-j}$ 烷氧基”意指烷氧基基團的烷基部分具有 $i$ 到 $j$ 個碳原子。烷氧基基團的實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基和異丙氧基)、叔丁氧基等。“ $C_{1-6}$ 烷氧基”的實例為甲氧基、乙氧基和丙氧基。“ $C_{1-3}$ 烷氧基”的實例為

甲氧基、乙氧基和丙氧基。

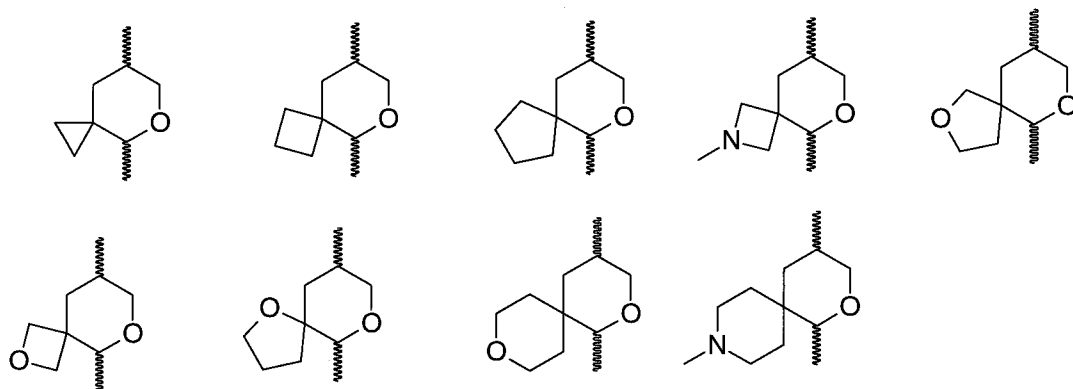
“*N*-(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基”的實例為甲胺基和乙胺基。“*N,N*-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基”的實例為*N,N*-二甲基胺基、*N,N*-二乙基胺基和*N*-乙基-*N*-甲基胺基。

如本文所使用，無論作為另一術語的部分或獨立地使用，術語“碳環基”是指其中所有環原子是碳且其含有至少三個成環碳原子的飽和單環。在一些實施例中，碳環基可含有3到7個成環碳原子或3到6個成環碳原子。在一些實施例中，環-CH<sub>2</sub>-基團可由環-C(O)-基團置換。碳環基的實例包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基和環庚基。

如本文所使用，術語“雜環基”是指單環、飽和碳環基基團，其中一個或多個(例如，1、2或3個)環原子由雜原子置換，所述雜原子包含(但不限於)氧、硫、氮、磷等。在一些實施例中，環-CH<sub>2</sub>-基團可由環-C(O)-基團置換。在一些實施例中，環硫原子可任選地被氧化以形成S-氧化物。在一些實施例中，雜環基是碳連接的。在一些實施例中，雜環基是氮連接的。示例性雜環基基團包含(但不限於)氮雜環丁烷基、哌啶基(piperidyl)、吡咯烷基、四氫呋喃基、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基、嗎啉基等。

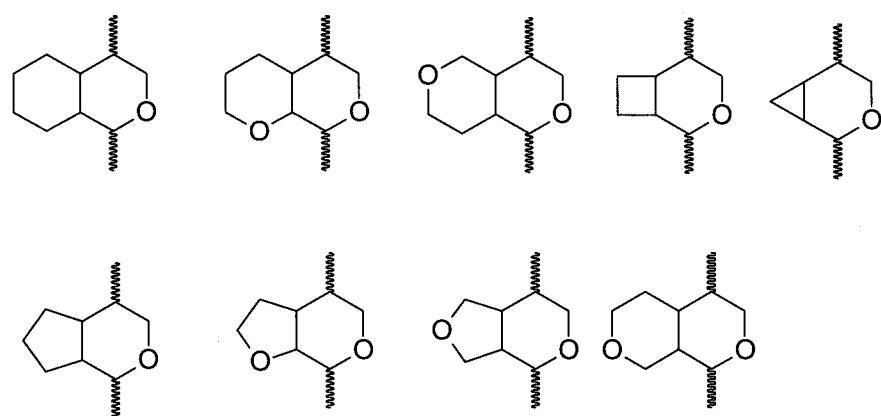
在一個實施例中，在相同原子上的兩個R<sup>2</sup>與其所連接的原子一起形成3-7元環。生成物“螺環”具有通過一個單一的共有原子連接的兩個環(其中的一個是式(I)的噁烷)。非噁烷環可以是3-7元碳環基環或3-7元雜環環。在相同原

子上的兩個  $R^2$  與其所連接的原子一起形成 3-7 元環 (用式 (I) 的噁烷描繪) 的實例包含：



(其中“~~~~~”描繪與分子的其餘部分的連接)。

在一個實施例中，在相鄰原子上的兩個  $R^2$  與其所連接的原子一起形成 3-7 元環。生成物“稠環”具有共用兩個相鄰原子的兩個環 (其中的一個是式 (I) 的噁烷)。非噁烷環可以是 3-7 元碳環基環或 3-7 元雜環環。或在相鄰原子上的兩個  $R^2$  一起形成 3-7 元環 (用式 (I) 的噁烷描繪) 的實例包含：



(其中“~~~~~”描繪與分子的其餘部分的連接)。

除非另外說明，否則本公開的“化合物”意圖涵蓋所描繪的結構的所有立體異構體、幾何異構體和互變異構體。

術語“立體異構體”是指不對稱化合物 (例如，具有一

個或多個不對稱取代的碳原子或“不對稱中心”的那些化合物)的各種立體異構構型(例如，對映異構體、非對映異構體和外消旋體)中的任一種。含有不對稱中心的本公開化合物可以光學活性(對映異構體或非對映異構體)或光學失活(外消旋)形式分離。術語“對映異構體”包含不互為可重疊鏡像的立體異構體對。一對對映異構體的1:1混合物是“外消旋混合物”。術語“非對映異構體(diastereomer/diastereoisomer)”包含具有至少兩個不對稱原子但不互為鏡像的立體異構體。含有一個或多個不對稱中心的某些化合物可產生對映異構體、非對映異構體或其它立體異構形式，其可根據卡恩-英格爾-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog) R-S系統根據絕對構型在每個不對稱中心處定義為(R)-或(S)-。絕對構型未知的拆分的化合物可在不對稱中心處使用術語“或”來指定。關於如何自外消旋混合物製備光學活性形式的方法是所屬領域中已知的，如通過HPLC拆分或立體選擇性合成。

術語“幾何異構體”或“順式和反式異構體”是指具有相同式，但其官能團在三維空間中旋轉到不同定向的化合物。

術語“互變異構體”包含處於具有相同式和總電荷的化合物的異構質子化狀態的質子轉移互變異構體。質子轉移互變異構體的實例包含(但不限於)酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對以及環狀形式，在環狀形式中，質子可佔用雜環系統的兩個或更多個位

置，例如 1H-咪唑和 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和 4H-1,2,4-三唑、1H-異吡啶和 2H-異吡啶，以及 1H-吡唑和 2H-吡唑。互變異構體可處於平衡狀態或通過適當取代而空間鎖定成一種形式。除非另外說明，否則通過名稱或結構識別為一種特定互變異構形式的本公開化合物意圖包含其它互變異構形式。

本公開的“化合物”還意圖涵蓋化合物中原子的所有同位素。原子的同位素包含具有相同原子數但質量數不同的原子。舉例來說，除非另外說明，否則本公開的“化合物”中的氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴或碘意指還包含其同位素，如(但不限於)： $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{32}\text{S}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 、 $^{81}\text{Br}$ 、 $^{127}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。在一些實施例中，氫包含氕、氘和氚。在一些實施例中，氫是指氕。在一些實施例中，氫是指氘。在一些實施例中，氫是指氚。在一些實施例中，術語“由氕取代”或“氕取代的”是指用氕置換化學基團中的氫的其它同功異型物(例如，氘)。在一些實施例中，碳包含 $^{12}\text{C}$ 和 $^{13}\text{C}$ 。

還應理解，本公開的“化合物”可呈溶劑化形式以及非溶劑化形式(例如水合形式、固體形式)存在，且本公開意圖涵蓋所有這類溶劑化和非溶劑化形式。

應進一步理解，本公開的“化合物”可以藥學上可接受的鹽形式存在。

如本文所使用，術語“藥學上可接受的”是指在合理醫

學判斷的範圍內，適用於與人類和動物的組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其它問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。在一些實施例中，藥學上可接受的化合物、材料、組合物和/或劑型是指由管理機構(如美國食品和藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)、中國國家食品藥品監督管理總局(China Food and Drug Administration)或歐洲藥物管理局(European Medicines Agency))批准或公認藥典(如美國藥典(U.S.Pharmacopoeia)、中國藥典(China Pharmacopoeia)或歐洲藥典(European Pharmacopoeia))中所列出的用於動物且特別是人類的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。

如本文所使用，“藥學上可接受的鹽”是指本公開的化合物的衍生物，其中母體化合物通過將現有酸性部分(例如，羧基等)或鹼性部分(例如，胺、鹼金屬等)轉化為其鹽形式而改性。在許多情況下，本公開化合物能夠憑藉胺基和/或羧基基團或其類似基團的存在而形成酸和/或鹼鹽。且藥學上可接受的鹽為保留母體化合物的生物有效性和特性，通常不會在生物學上或其它方面不合需要的酸和/或鹼鹽。合適的本公開化合物的藥學上可接受的鹽包含例如酸加成鹽，其可衍生自例如無機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)或有機酸(例如，甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、苯均三酸、檸檬酸、乳酸、苯乙酸、

苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘二磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、水楊酸、磺基水楊酸等)。

合適的本公開化合物的藥學上可接受的鹽還包含例如鹼加成鹽，其可以衍生自例如無機鹼(例如，週期表的第I列到第XII列的金屬(如鈣、鎂、鐵、銀、鋅、銅等)的鈉鹽、鉀鹽、銨鹽和氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽)或有機鹼(例如伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺(包含天然存在的被取代的胺)、環胺、鹼性離子交換樹脂等)。某些有機胺包含(但不限於)異丙胺、苯乍生(benzathine)、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、賴胺酸、葡甲胺、呱嗪和緩血酸胺。熟練的技術人員應瞭解，除了實例中所示以外，添加用於形成酸/鹼加成鹽的酸或鹼也是可能的。其它合適的鹽的列表可見於例如《雷明頓氏藥物科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)》，第20版，馬克出版公司(Mack Publishing Company)，賓夕法尼亞州伊斯頓(Easton, Pa.)，(1985)；和Stahl和Wermuth的《藥用鹽手冊：特性、選擇和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)》(德國魏因海姆的威立德國化學學會出版社(Wiley-VCH, Weinheim, Germany)，2002)中。

我們已發現，本發明中所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽是有效的BTK抑制劑，且可用於在需要這類治療的溫血動物中產生BTK抑制作用。因此，預期本發明的化合物適用於治療單獨或部分地由BTK介導的疾病或醫學病況。

因此，預期本發明的化合物適用於治療免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、代謝/內分泌功能障礙和神經障礙、過敏性病症、自身免疫疾病和發炎性疾病，包含蕁麻疹/舍葛蘭綜合征、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、哮喘、多發性硬化症和系統性紅斑狼瘡。

由於其的BTK抑制劑特性，預期本發明的化合物具有廣泛範圍的抗癌特性，已在人類癌症(包含(但不限於)B細胞惡性腫瘤)中觀察到BTK介導的生長。具體來說，預期本發明的這類化合物適用於治療淋巴瘤和白血病。更具體地說，預期本發明的這類化合物或其藥學上可接受的鹽適用於治療小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化(Richter's transformation)、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。具體來說，本發明的化合物適用於治療已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。具體來說，本發明的化合物適用於治療慢性淋巴細胞性白血病。具體來說，本發明的化合物適用於慢性淋巴細胞性白血病的第二線治療。具體來說，本發明的化合物適用於慢性淋巴細胞性白血病的第一線治療。具體來說，本發明的化合物適用於治療彌漫性大B細胞淋巴瘤。具體來說，本發明的化合物適用於治療原發性中樞

神經系統淋巴瘤。

在一些實施例中，本公開的化合物或其藥學上可接受的鹽在早期階段、積極進展、轉移性和/或耐藥性癌症中具有抗癌活性。在提到癌症的一些實施例中，癌症是局部晚期癌症。在提到癌症的一些實施例中，癌症是局部晚期和/或轉移性癌症。在提到癌症的一些實施例中，癌症是轉移性癌症。在提到癌症的一些實施例中，癌症是侵入性癌症。在提到癌症的一些實施例中，癌症是依魯替尼抗性癌症(ibrutinib resistant cancer)。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指野生型BTK和具有C481突變(例如，C481S、C481Y、C481R或C481F突變)的BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指野生型BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指具有C481突變的BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指具有C481S突變的BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指具有C481Y突變的BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指具有C481R突變的BTK。

在提及BTK抑制的本發明的一個實施例中，這是指具有C481F突變的BTK。

### 藥學組合物、劑量和投藥

本公開提供藥學組合物，其包括至少一種本公開化合物，或其藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，藥學組合物包括超過一種本公開化合物，或其藥學上可接受的鹽。在一些實施例中，藥學組合物包括一種或多種本公開化合物，或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載劑。

一般來說，藥學上可接受的載劑是所屬領域中的常規藥用載劑，其可以藥學領域中眾所周知的方式製備。在一些實施例中，本公開的化合物或其藥學上可接受的鹽可與藥學上可接受的載劑混合以製備藥學組合物。

藥學組合物的形式取決於多種標準，包含(但不限於)投藥途徑、疾病程度或待投予的劑量。藥學組合物可配製成口服、鼻用、經直腸、經皮、靜脈內或肌肉內投藥。根據所需的投藥途徑，藥學組合物可以配製成片劑、膠囊、丸劑、粉劑、顆粒劑、藥囊、扁囊劑、口含片、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或在液體介質中)、噴霧劑、軟膏、糊漿、乳膏、洗劑、凝膠、貼片、吸入劑或栓劑形式

在某些實施例中，藥學組合物包括約1 mg到約500 mg的本公開化合物或其藥學上可接受的鹽，具體來說1 mg到約200 mg。也可一天一次、一天兩次、一天三次或甚至一天四次投予藥學組合物。然而，日劑量將必須根據所治療宿主、特定投藥途徑和所治療疾病的嚴重程度而變化。因

此，最優劑量可由治療任何特定患者的醫師來確定。

如本文所提供的化合物或其藥學上可接受的鹽的治療有效量將取決於所屬領域中已知的各種因素，如體重、年齡、既往病史、當前藥物、個體的健康狀態和交叉反應、過敏、敏感和不良副作用的可能性，以及投藥途徑和疾病發展程度。如由這些和其它情況或要求所指示，所屬領域的一般技術人員(例如，醫生或獸醫)可按比例減少或增加劑量。

在本發明的另一方面中，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

在本發明的另一方面中，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於在例如人的溫血動物中產生BTK抑制作用。

在本發明的另一方面中，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於在例如人的溫血動物中產生抗癌作用。

在本發明的另一方面中，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於治療例如人的溫血動物中的小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病

(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。

在本發明的另一方面中，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於治療已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。

## 組合

在一些實施例中，藥學組合物包括一種或多種本公開化合物或其藥學上可接受的鹽作為第一活性成分，且進一步包括第二活性成分。第二活性成分可以是所屬領域中已知的任何抗腫瘤劑，例如PI3K抑制劑、抗CD20抗體、抗PD-1/L1抗體和用於非霍奇金淋巴瘤的其它批准的藥物或藥物組合。第二活性成分抗腫瘤劑的代表性實例包含(但不限於)艾德昔布(idelalisib)、杜韋利昔布(duvelisib)、奧必珠單抗(obinutuzumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、博萊黴素(bleomycin)、本妥昔單抗(brentuximab)、維多汀(vedotin)、卡莫司汀(carmustine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、達卡巴嗪(dacarbazine)、地塞米松(dexamethasone)、多柔比星(doxorubicin)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、丙卡巴肼(

procarbazine)、強的松(prednisone)、苯達莫司汀(bendamustine)、維奈妥拉(venetoclax)、強的松、CVP(C-化療藥物環磷醯胺、V-化療藥物長春新鹼(Vincristine)和P-類固醇潑尼松龍(Prednisolone)的組合治療)、米哌妥林(midostaurin)和長春鹼(vinblastine)。

在此，當使用術語“組合”時，應理解，這是指同時、分開或依序投藥。在本公開的一個方面中，“組合”是指同時投藥。在本公開的另一方面中，“組合”是指分開投藥。在本公開的又一方面中，“組合”是指依序投藥。當依續或分開投藥時，延遲投予第二組分不應使得失去組合的有益作用。

因此，在本公開的另一方面中，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑。

因此，在本公開的另一方面中，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以用於產生抗癌作用。

因此，在本公開的另一方面中，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以用於治療小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴

瘤。

因此，在本公開的另一方面中，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以用於治療已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。

根據本公開的這個方面，提供一種適合用於治療癌症的組合，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，和上文所列舉的抗腫瘤劑中的任一種。

根據本公開的另一方面，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

根據本公開的另一方面，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，用於產生抗癌作用。

根據本公開的另一方面，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於治療小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、

繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。

根據本公開的另一方面，提供一種藥學組合物，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，以用於治療已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。

根據本公開的另一方面，提供一種試劑盒，其包括如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，以及選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑。

根據本公開的另一方面，提供一種試劑盒，其包括：

a)如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其呈第一單位劑型；

b)選自本文上文所列舉的抗腫瘤劑的抗腫瘤劑；其呈第二單位劑型；和

c)容器裝置，其用於容納所述第一和第二劑型。

### 藥理學工具

除了其在治療醫學中之用途以外，式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽還適用作開發和標準化體外和體內測試系統的藥理學工具，以用於評估BTK抑制在如貓、狗、兔、猴、大鼠和小鼠的實驗動物中的作用，作為尋找新治療劑的部分。

## 治療方法

根據本發明的另一個方面，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於通過療法對人體或動物體進行治療的方法中。

根據本發明的這一方面的另一特徵，提供一種在例如人的溫血動物中產生BTK抑制作用的方法，其包括向所述動物投予有效量的如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

根據本發明的這一方面的另一特徵，提供一種治療例如人的溫血動物的癌症的方法，其包括向所述動物投予有效量的如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

根據本發明的這一方面的額外特徵，提供一種治療例如人的溫血動物的小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤的方法，所述方法包括向所述動物投予有效量的如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

根據本發明的這一方面的額外特徵，提供一種治療例如人的溫血動物的已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤的方法，所述方法包括向所述動物投予有效量的如本

文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

如本文所使用，術語“治療(treatment/treat)”是指逆轉、減輕如本文所描述的疾病或病症或其一種或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，治療可在已出現一種或多種症狀之後進行。在其它實施例中，治療可在不存在症狀的情況下進行。舉例來說，可在症狀發作之前對易感個體進行治療(例如，依據症狀病史和/或依據遺傳學或其它易感性因素)。治療還可在症狀已消退之後繼續，例如以存在或延遲其復發。

本公開還提供一種篩選適合於用如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽治療患者的方法。方法包含對來自患者的腫瘤樣本進行測序且檢測BTK的積累或BTK突變的存在。

根據本公開的這一方面的另一特徵，提供一種治療如人類的溫血動物的癌症的方法，其包括(1)確定溫血動物是否患有易於接受BTK抑制的癌症，和(2)如果是，那麼向所述動物投予有效量的如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

### 化合物的用途

在某些實施例中，本公開提供本公開的化合物、其藥學上可接受的鹽或藥學組合物的用途，其用於製造用於治療BTK介導的或依賴性疾病或病況的藥物。

因此，根據本發明的這一方面，提供一種如本文所定

義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其用作藥物。

因此，根據本發明的這一方面，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽作為藥物的用途。

因此，根據本發明的這一方面，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於療法中。

根據本發明的另一方面，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於製造用於在例如人的溫血動物中產生BTK抑制作用的藥物。

根據本發明的這一方面，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於製造用於在例如人的溫血動物中產生抗癌作用的藥物。

根據本發明的另一特徵，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於製造用於治療以下疾病的藥物：小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。

根據本發明的另一特徵，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於製造用於治療以下疾病的藥物：已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。

根據本發明的另一方面，提供如本文所定義的式(I)化

合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於在例如人的溫血動物中產生BTK抑制作用。

根據本發明的這一方面，提供如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽的用途，其用於在例如人的溫血動物中產生抗癌作用。

根據本發明的另一特徵，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於治療小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。

根據本發明的另一特徵，提供一種如本文所定義的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其用於治療已轉移到大腦的彌漫性大B細胞淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤或繼發性中樞神經系統淋巴瘤。

在上文藥學組合物、方法、用途和藥物製造特徵中，本文所描述的本公開化合物的替代和優選實施例也適用。

實例

通用實驗

縮寫

| 縮寫   | 全稱                  | 縮寫   | 全稱                                                  |
|------|---------------------|------|-----------------------------------------------------|
| NBS  | <i>N</i> - 溴代丁二醯亞胺  | THF  | 四氫呋喃                                                |
| PTFE | 聚四氟乙烯               | IPA  | 2-丙醇                                                |
| DMSO | 二甲亞砜                | NMM  | <i>N</i> -甲基嗎啉                                      |
| TFA  | 三氟乙酸                | EDTA | 乙二胺四乙酸                                              |
| WB   | 蛋白質印記               | ATP  | 腺苷-5'-三磷酸                                           |
| HATU | 六氟磷酸氮雜苯並<br>三唑四甲基脒鎂 | DMEM | 達爾伯克氏改良伊格爾培養基<br>(Dulbecco's Modified Eagle Medium) |
| DIEA | 二異丙基乙胺              | dppf | 1,1'-<br>雙(二苯膦基)二茂鐵                                 |
| LAH  | 氫化鋰鋁                |      |                                                     |
| DMF  | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺  |      |                                                     |

在實例中的合成流程中說明本文所提供的化合物(包含其藥學上可接受的鹽)的合成。本文所提供的化合物可使用任何已知的有機合成技術製備且可根據多種可能的合成途徑中的任一種合成，且因此，這些流程只是說明性的且不打算限制可用於製備本文所提供的化合物的其它可能的方法。另外，方法中的步驟是為了更好地說明且可在適當時改變。出於研究和可能提交給管理機構的目的來合成實例中的化合物的實施例。

用於製備本公開化合物的反應可在合適的溶劑中進行，所述溶劑可由有機合成領域的技術人員容易地選擇。合適的溶劑可在進行反應的溫度下，例如可在範圍介於溶劑的冷凍溫度到溶劑的沸騰溫度的溫度下基本上對起始材料(反應物)、中間物或產物不具有反應性。指定反應可在一種溶劑或超過一種溶劑的混合物中進行。取決於特定反

應步驟，用於特定反應步驟的合適溶劑可由熟練技術人員選擇。

本公開的化合物的製備可涉及各種化學基團的保護和脫保護。對於保護和脫保護的需求，和適當保護基的選擇可由所屬領域的技術人員容易地確定。保護基的化學性質可見於例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有機合成中的保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)》，第 3 版，威利父子公司 (Wiley & Sons, Inc.)，紐約 (New York) (1999)，其以全文引用的方式併入本文中。

可根據所屬領域中已知的任何合適方法監測反應。舉例來說，可通過光譜手段，如核磁共振光譜(例如， $^1\text{H}$  或  $^{13}\text{C}$ )、紅外光譜、分光光度法(例如，UV-可見光)、質譜，或通過色譜法，如高壓液相色譜 (HPLC)、液相色譜-質譜 (LCMS) 或薄層色譜 (TLC) 來監測產物形成。所屬領域的技術人員可通過多種方法來純化化合物，包含高效液相色譜 (HPLC) (“《製備型 LC-MS 純化：改善的化合物特異性方法優化 (Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization)》”，Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs, 《組合化學雜誌 (J. Combi. Chem.)》，2004, 6(6), 874-883，其以全文引用的方式併入本文中)、超臨界流體色譜 (SFC) 和正相二氧化矽色譜。

通過核磁共振 (NMR) 或 / 和液相色譜-質譜 (LC-MS) 來表徵實例中的化合物的結構。NMR 化學位移 ( $\delta$ ) 以  $10^{-6}$

(ppm)為單位給出。在 Bruker AVANCE NMR(400 MHz)分光儀上使用 ICON-NMR(在 TopSpin 程式控制下)，或在 Varian 400MR NMR 或 Varian VNMR400 NMR(400 MHz)分光儀上(在 VnmrJ 程式控制下)使用四甲基矽烷作為內標在二甲亞砜- $d_6$ (DMSO- $d_6$ )或  $\text{CDCl}_3$  或  $\text{CD}_3\text{OD}$  或  $\text{D}_2\text{O}$  或 丙酮- $d_6$  或  $\text{CD}_3\text{CN}$ (來自奧德里奇(Aldrich)或劍橋同位素實驗室公司(Cambridge Isotope Lab., Inc.))中記錄  $^1\text{H}$ -NMR 光譜。

使用 Shimadzu 2010 質譜儀或 Agilent 6110A MSD 或 1969A TOF 質譜儀，使用電噴霧、化學和電子碰撞電離方法由一系列儀器進行 MS 測量。用於本發明中的詳細方法包含：

**LC-MS 方法 A：10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm**

流動相：1.5 mL/4 L TFA/水(溶劑 A)和 0.75 mL/4 L TFA/乙腈(溶劑 B)，歷經 6 分鐘使用 10%-80%(溶劑 B)洗脫梯度且以 0.8 mL/min 的流速在 80% 下保持 0.5 分鐘；

柱：Xtimate C18 2.1\*30mm，3 $\mu\text{m}$ ；

波長：UV 220nm，254nm；

柱溫：50 $^{\circ}\text{C}$ ；

MS 電離：ESI

**LC-MS 方法 B：10-80AB\_4min\_220&254\_Shimadzu.lcm**

流動相：1.5 mL/4 L TFA/水(溶劑 A)和 0.75 mL/4 L TFA/乙腈(溶劑 B)，歷經 3 分鐘使用 10%-80%(溶劑 B)洗脫梯度且以 0.8 mL/min 的流速在 80% 下保持 0.5 分鐘；

柱：Xtimate C18 2.1\*30mm，3 $\mu$ m；

波長：UV 220nm，254nm；

柱溫：50℃；

MS電離：ESI

**LC-MS方法C：10-80CD\_7min\_220&254\_Agilent.lcm**

流動相：0.2 mL/1L NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O/水(溶劑A)和乙腈(溶劑B)，歷經6分鐘使用10%-80%(溶劑B)洗脫梯度且以0.8 mL/min的流速在80%下保持0.5分鐘；

柱：Xbrige Shield RP-18，5 $\mu$ m，2.1\*50mm；

波長：UV 220nm和254nm；

柱溫：30℃；

MS電離：ESI

在Shimadzu LC-20A系統或Shimadzu LC-2010HT系列，或Agilent 1200 LC或Agilent 1100系列上，使用Ultimate XB-C18柱(3.0\*50mm，3 $\mu$ m或3.0\*150mm，3 $\mu$ m)，或Xbridge shieldRP18柱(5 $\mu$ m，50mm\*2.1mm)，或Xtimate C18柱(3 $\mu$ m，2.1\*30mm)，或MERCK RP18 2.5-2 mm等進行高效液相色譜(HPLC)測量。用於本發明中的詳細方法包含：

**HPLC方法A：10-80AB\_8min.met**

流動相：2.75 mL/4 L TFA/水(溶劑A)和2.5 mL/4L TFA/乙腈(溶劑B)，歷經6分鐘使用10%-80%(溶劑B)洗脫梯度且以1.2 mL/min的流速在80%下保持2分鐘；

柱：Ultimate C18 3.0\*50mm，3 $\mu$ m

波長：UV220nm，215nm，254nm；

柱溫：40℃；

**HPLC方法B**：10-80CD\_8min.met

流動相：2.0 mL/4 L NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O/水(溶劑A)和乙腈(溶劑B)，歷經4分鐘使用10%-80%(溶劑B)洗脫梯度且以1.2 mL/min的流速在80%下保持2分鐘；

柱：Xbrige Shield RP-18，2.1\*50mm，5 $\mu$ m；

波長：UV 220nm，215nm，254nm；

柱溫：40℃；

在Agilent 1260系列或Waters UPCC系列，或Shimadzu LC-20AB系列上，使用ChiralPak AD-3柱(3 $\mu$ m，150 $\times$ 4.6mm)，或Chiralcel OJ-3柱(3 $\mu$ m，150 $\times$ 4.6mm)，或Chiralpak IG-3柱(3 $\mu$ m，50mm\*4.6mm)等進行超臨界流體色譜(SFC)測量。用於本發明中的詳細方法包含：

**SFC方法A**：流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在5.5min內5%到40%的B且保持40%持續3 min，接著5%的B持續1.5 min，流速：2.5 mL/min；

柱：ChiralPak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.，3 $\mu$ m；

柱溫：40℃；

背壓：100巴。

**SFC方法B**：流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：甲醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內5%到40%的B和在0.5min內40%到5%的B，保持5%的B持續1.5 min，流速：2.5mL/min

柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.，3μm；

柱溫：35℃；

ABPR：1500psi。

**SFC方法C：**流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：甲醇(0.05% DEA)，等度：40% B，流速：4 mL/min；

柱：Chiralpak IG-3 50mm×4.6mm I.D.，3μm；

柱溫：35℃；

ABPR：1500psi。

使用 Yantai Huanghai HSGF254矽膠或 Anhui Liang Chen Gui Yuan板進行薄層色譜。用於薄層色譜(TLC)的矽膠板是0.15mm~0.2mm。通過TLC分離且純化產物所使用的矽膠板是0.4mm~0.5mm。

純化色譜柱使用矽膠作為載體(100~200、200~300或300~400目，由煙臺黃海公司(Yantai Huanghai co.)或安徽梁晨歸元公司(Anhui Liang Chen Gui Yuan co.)等製造)，或快速柱(二氧化矽-CS快速柱40-60μm，或反相C18柱20-35μm，由艾傑爾科技公司(Agela Technologies)等製造)或Teledyne ISCO combi-flash或Biotage快速系統中的艾傑爾科技公司的快速柱二氧化矽-CS(40-60μm)或C18柱(20-40μm)。柱的大小根據化合物的量進行調整。

本公開的已知起始材料可通過使用或根據所屬領域中已知的方法合成，或可購自阿法埃莎公司(Alfa Aesar)、梯希愛(TCI)、奧德里奇、上海畢得醫藥科技有限公司(Bepharm)和上海思闊化學科技有限公司(Scochem)(或南京

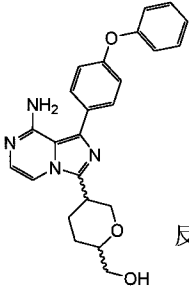
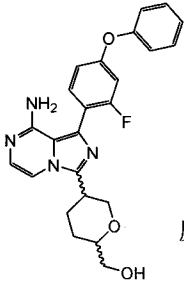
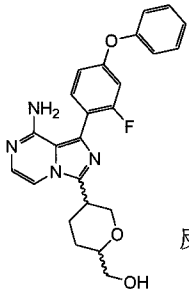
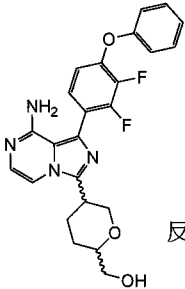
藥石科技股份有限公司(PharmaBlock)、畢得醫藥(Bide)、阿美特克(Amatek)、倍達醫藥科技有限公司(Stru Chem)、福斯特醫藥公司(Firster Pharmaceutical)、泰坦科技(Titan)(阿達瑪斯(Adamas))等)。

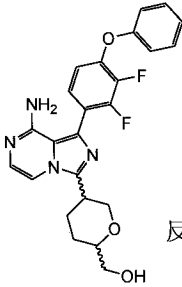
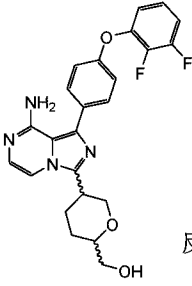
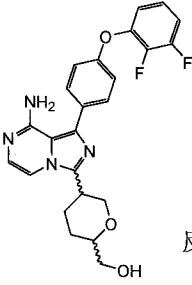
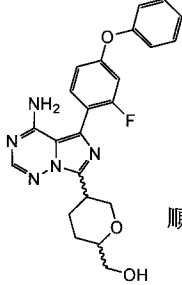
除非另外說明，否則反應都在氫氣或氮氣氣氛下進行。氫氣或氮氣氣氛是指反應燒瓶連接到體積為約1L的氫氣或氮氣氣球。氫化通常在壓力下進行。除非另外說明，否則實例中的反應溫度為環境溫度，其為10°C ~30°C。

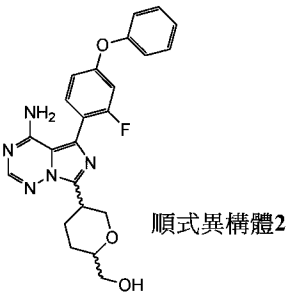
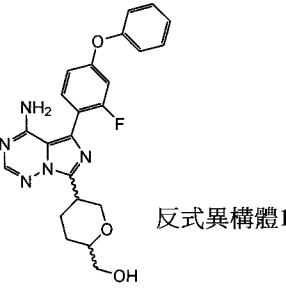
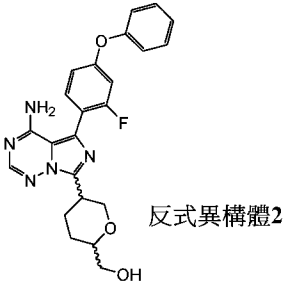
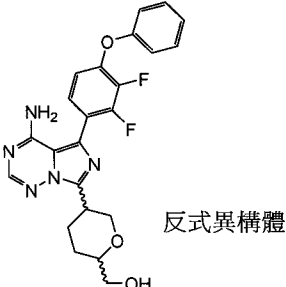
通過TLC或/和LC-MS監測反應進展。用於反應的洗脫劑系統包含二氯甲烷-甲醇系統和石油醚-乙酸乙酯系統。根據化合物的不同極性調整溶劑的體積比。

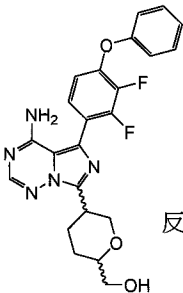
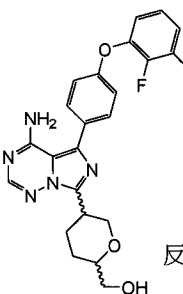
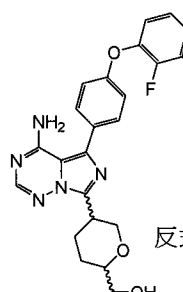
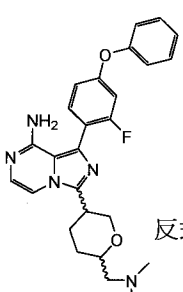
用於純化化合物的柱色譜的洗脫系統和TLC的洗脫劑系統包含二氯甲烷-甲醇系統和石油醚-乙酸乙酯系統。根據化合物的不同極性調整溶劑的體積比。可添加少量鹼性或酸性藥劑(0.1%~1%)，如甲酸、或乙酸、或TFA或胺水以進行調節。

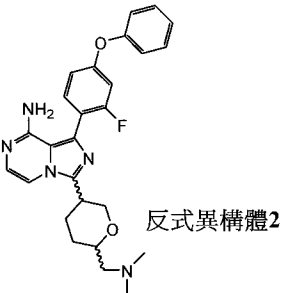
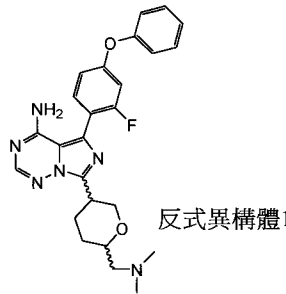
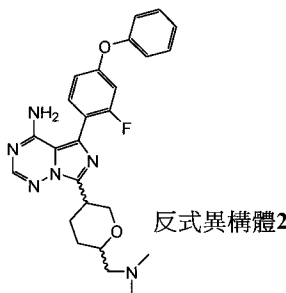
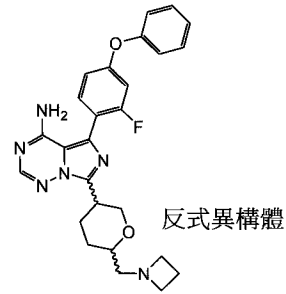
本發明的化合物

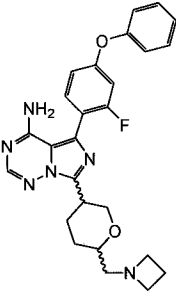
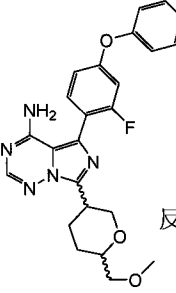
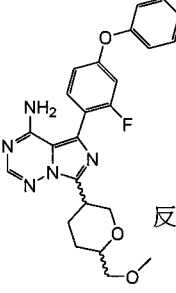
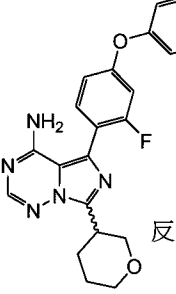
| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | <div><p>反式異構體1和2</p></div> |
|       | (5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                         |
| 2     | <div><p>反式異構體1</p></div>  |
|       | (5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                     |
| 3     | <div><p>反式異構體2</p></div> |
|       | (5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                     |
| 4     | <div><p>反式異構體1</p></div> |
|       | (5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                  |

| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                         |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5     | <div></div> <div>反式異構體2</div>   |
|       | (5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                       |
| 6     | <div></div> <div>反式異構體1</div>   |
|       | (5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                      |
| 7     | <div></div> <div>反式異構體2</div> |
|       | (5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                      |
| 8     | <div></div> <div>順式異構體1</div> |
|       | (5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                   |

| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9     | <div><p>順式異構體2</p></div>   |
|       | (5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                               |
| 10    | <div><p>反式異構體1</p></div>  |
|       | (5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                               |
| 11    | <div><p>反式異構體2</p></div> |
|       | (5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                               |
| 12    | <div><p>反式異構體1</p></div> |
|       | (5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                            |

| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                         |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13    | <div></div> <div>反式異構體2</div>   |
|       | (5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                                |
| 14    | <div></div> <div>反式異構體1</div>  |
|       | (5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                               |
| 15    | <div></div> <div>反式異構體2</div> |
|       | (5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇                                               |
| 16    | <div></div> <div>反式異構體1</div> |
|       | 3-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺                                                     |

| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17    | <br>反式異構體2   |
|       | 3-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-8-胺                                   |
| 18    | <br>反式異構體1  |
|       | 7-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                            |
| 19    | <br>反式異構體2 |
|       | 7-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                            |
| 20    | <br>反式異構體1 |
|       | 7-(6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                          |

| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21    | <div><p>反式異構體2</p></div>   |
|       | 7-(6-(氨雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                       |
| 22    | <div><p>反式異構體1</p></div>  |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                             |
| 23    | <div><p>反式異構體2</p></div> |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                             |
| 24    | <div><p>反式異構體1</p></div> |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                                      |

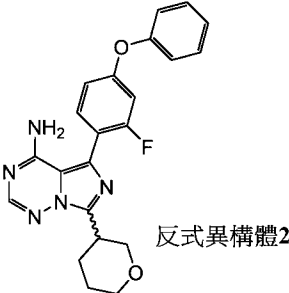
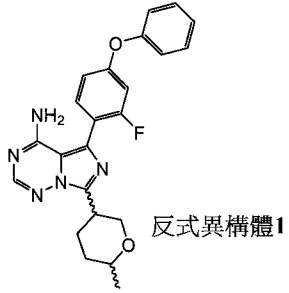
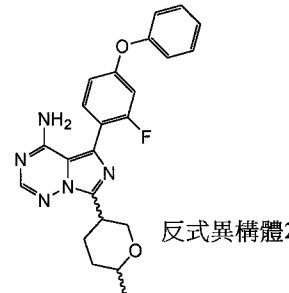
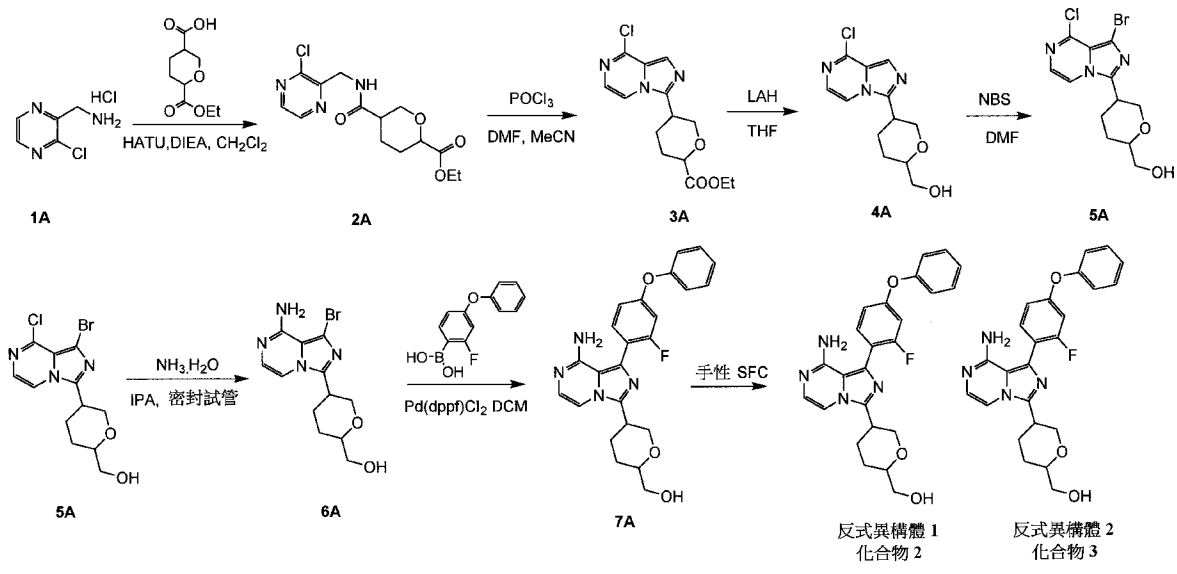
| 化合物編號 | 化合物結構和名稱                                                                                                     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25    | <div><p>反式異構體2</p></div>   |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                                       |
| 26    | <div><p>反式異構體1</p></div>  |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                                   |
| 27    | <div><p>反式異構體2</p></div> |
|       | 5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺                                                   |

表1：本發明的化合物

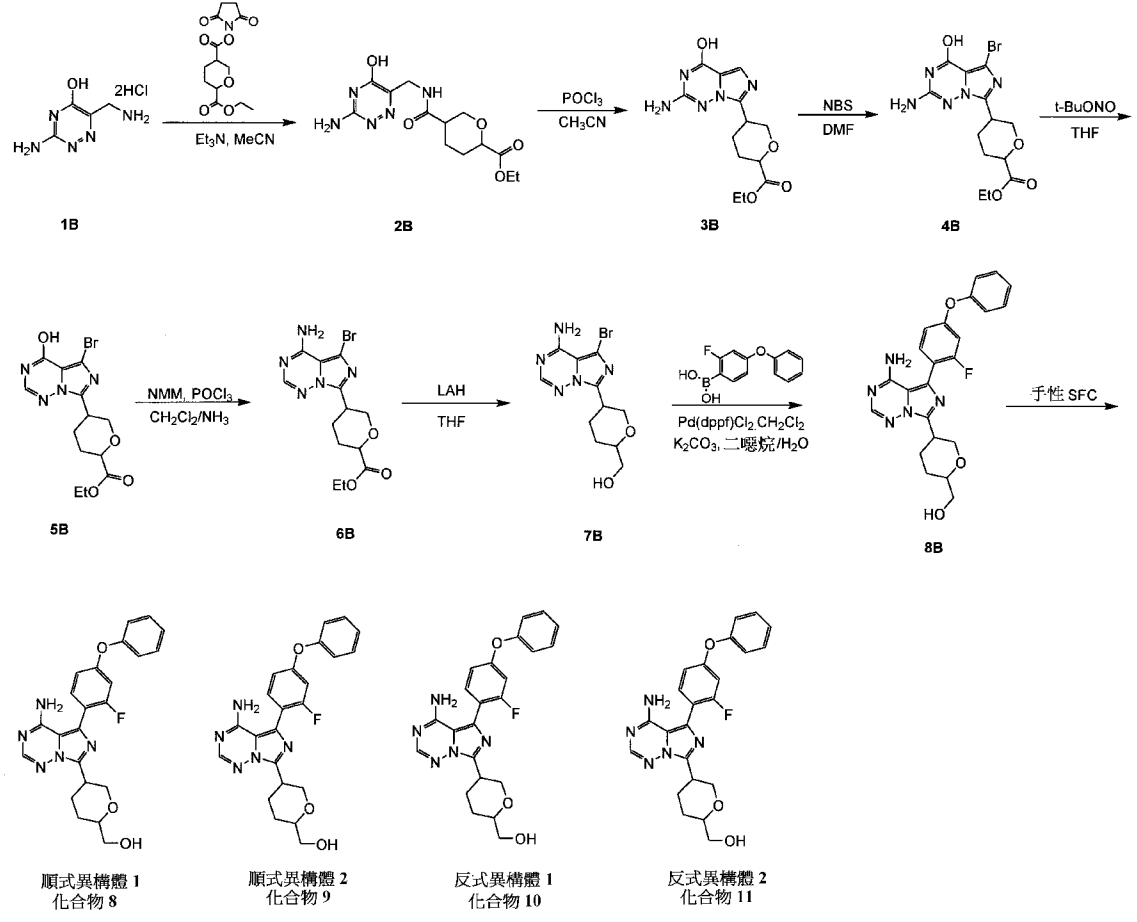
合成方法

可根據以下兩種合成方法來製備本發明的化合物。

方法 A



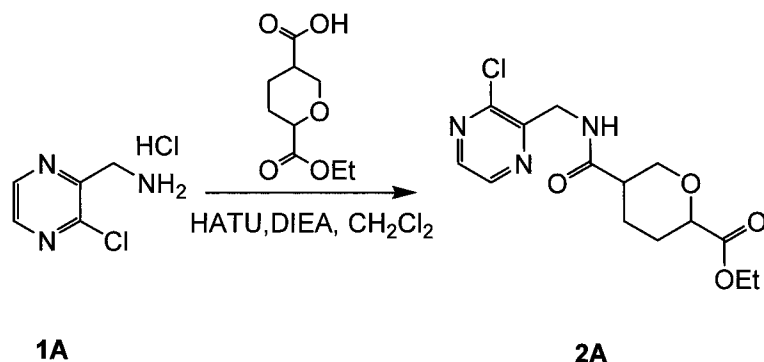
方法 B



方法 A

化合物 2A : 5-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)胺基甲鹽基)四氫-

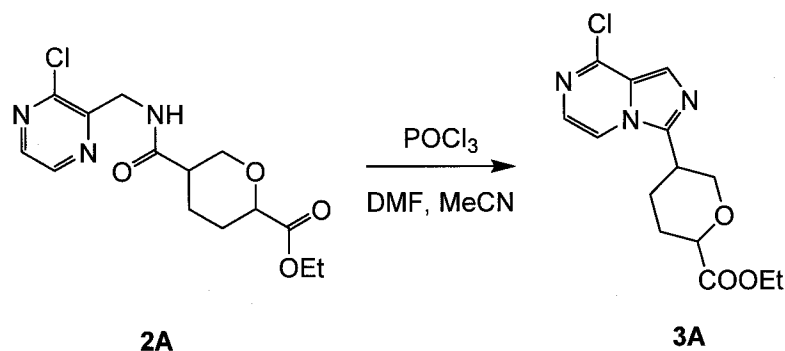
## 2H-吡喃-2-甲酸乙酯



向 6-(乙氧基羰基)四氫-2H-吡喃-3-甲酸 (參見 WO2019001420A1)(5.90 g, 29.17 mmol) 和化合物 1A (5.25 g, 29.17 mmol) 於二氯甲烷 (150 mL) 中的混合物中添加 HATU (16.64 g, 43.76 mmol) 和 DIEA (11.31 g, 87.51 mmol)。將混合物在室溫 (18-22℃) 下攪拌 12 小時。將反應物濃縮且用水 (100 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (200 mL\*3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL\*4) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物。通過矽膠柱色譜 (2.5-3.5% 甲醇/二氯甲烷) 來純化粗產物以得到呈黃色油狀物的化合物 2A (9.0 g, 產率 94.0%)。

LCMS: tR = 在 5-95 AB\_1.5 min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.689 min, MS (ESI) m/z = 328.2 [M+H]<sup>+</sup>

化合物 3A: 5-(8-氯咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸乙酯

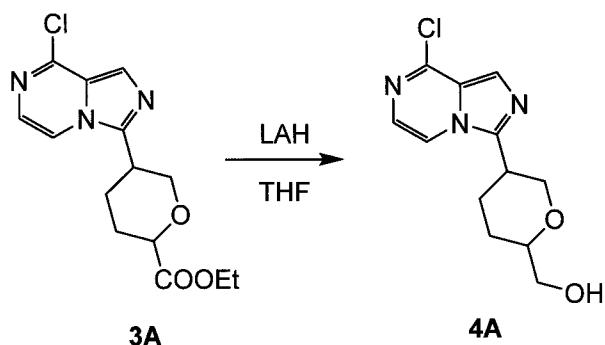


向化合物 **2A** (9.0 g, 27.46 mmol) 和 DMF (600  $\mu$ L) 於 MeCN (150 mL) 中的混合物中添加  $\text{POCl}_3$  (21.05 g, 137.30 mmol)。將混合物在  $70^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時。將反應物濃縮且用水 (50 mL) 和飽和  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) 洗滌，用乙酸乙酯 (100 mL\*3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物。通過矽膠柱色譜 (52~62% 乙酸乙酯/石油醚) 來純化粗產物以得到呈黃色油狀物的化合物 **3A** (3.5 g, 產率 41.2%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 5-95 AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.742 min, MS (ESI)  $m/z$  = 310.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 0.3H), 7.35 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 0.7H), 4.44 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 0.7H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J$  = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 0.4H), 3.42-3.19 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 0.8H), 2.29-2.06 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 0.4H), 1.35-1.31 (m, 3H)。

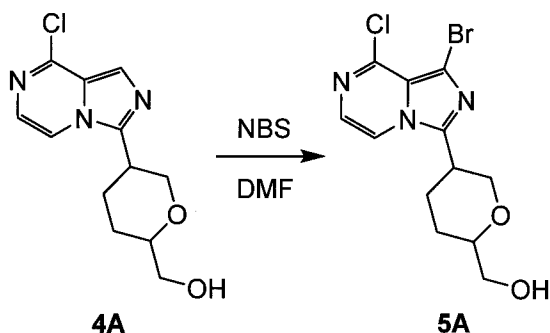
化合物4A：(5-(8-氯咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



在 0℃ 下，向  $\text{LiAlH}_4$  (860 mg, 22.60 mmol) 於 THF (20 mL) 中的混合物中添加含化合物 **3A** (3.5 g, 11.30 mmol) 的 THF (20 mL)。將混合物在 0℃ 下攪拌 1 小時。將反應物用水 (860  $\mu\text{L}$ )、15% NaOH (860  $\mu\text{L}$ ) 和水 (2580  $\mu\text{L}$ ) 淬滅。將混合物用無水硫酸鈉乾燥且在室溫下攪拌 0.5 小時，過濾且濃縮以得到呈黃色固體狀的化合物 **4A** (2.7 g, 產率 89.4%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 5-95AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.635 min, MS (ESI)  $m/z$  = 267.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$

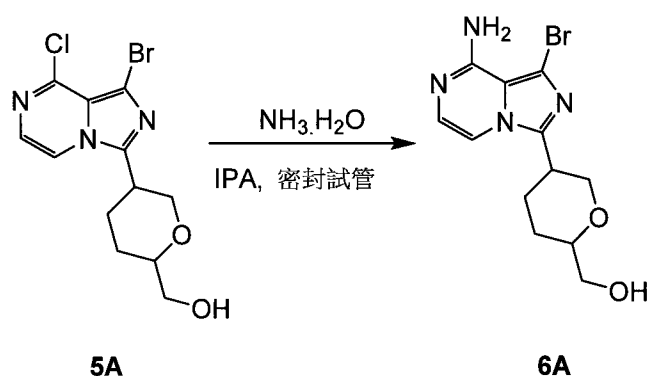
化合物5A：(5-(1-溴-8-氯咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



向化合物 **4A** (2.7 g, 10.11 mmol) 於 MeCN (100 mL) 中的混合物中添加 NBS (2.34 g, 13.14 mmol)。將混合物在室溫 (16-20°C) 下攪拌 1 小時。將反應物濃縮以得到粗產物，所述粗產物通過矽膠柱色譜純化 (2.2% 甲醇/二氯甲烷) 以得到呈黃色固體狀的化合物 **5A** (2.5 g, 產率 71.63%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 5-95 AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.717 min, MS (ESI)  $m/z$  = 347.8  $[M+H]^+$

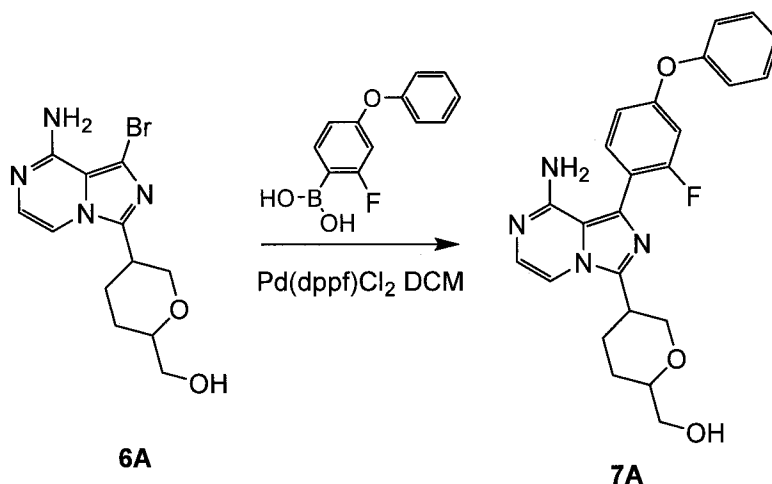
化合物 **6A** : (5-(8-胺基-1-溴咪唑並[1,5-*a*]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基) 甲醇



向化合物 **5A** (2.5 g, 7.21 mmol) 於 IPA (15 mL) 中的混合物中添加  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (15 mL)。在 100 mL 密封試管中將混合物在 100°C 下攪拌 12 小時。將反應物濃縮以得到呈黃色油狀物的化合物 **6A** (2.4 g, 純度 98.0%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 10-80 AB\_3min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Xtimate C18 2.1\*30mm) 中為 0.436 min, MS (ESI)  $m/z$  = 327.1  $[M+H]^+$

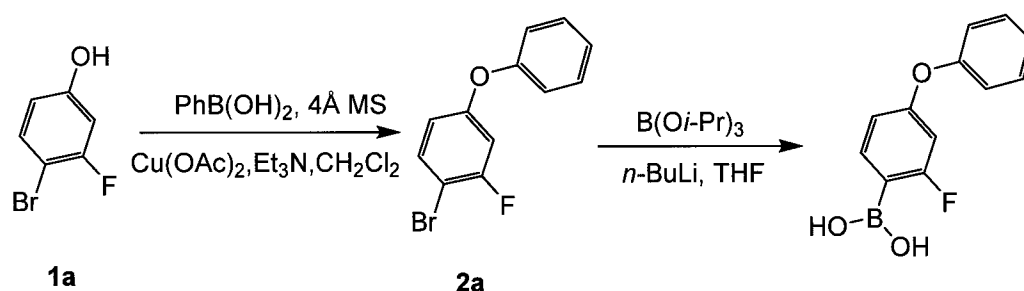
化合物 7A：(5-(8-氨基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



在氮氣下，向化合物 **6A** (500 mg, 1.31 mmol, 純度 97.99%) 和 (2-氟-4-苯氧基苯基) 硼酸 (450 mg, 1.95 mmol) 於 1,4-二噁烷 (15 mL)/H<sub>2</sub>O (5 mL) 中的混合物中添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0.04 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 mg, 2.62 mmol)。將混合物在氮氣下在 100℃ 下攪拌 12 小時。將反應物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (50 mL\*3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物。通過矽膠柱色譜 (2.2% 甲醇/二氯甲烷) 來純化粗產物以得到呈黃色固體狀的化合物 **7A** (順式/反式外消旋物的混合物) (150 mg, 產率 26.4%)。

**LCMS:** t<sub>R</sub> = 在 5-95 AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.723 min, MS (ESI) m/z = 435.1 [M+H]<sup>+</sup>

2-氟-4-苯氧基苯基) 硼酸：



在室溫(25-30℃)下，添加化合物 **1a**(10 g，52.35 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(480 mL)、PhB(OH)<sub>2</sub>(12.8 g，104.71 mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(9.5 g，52.35 mmol)、NEt<sub>3</sub>(21 mL，151.05 mmol)和 4Å MS(5 g)中的混合物。將混合物在空氣下在室溫(25-30℃)下攪拌16小時。通過矽藻土墊過濾混合物。在真空中濃縮濾液以得到粗產物，所述粗產物通過矽膠柱色譜(石油醚)純化以獲得呈無色油狀物的化合物 **2a**(11.3 g，產率80.8%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H)。

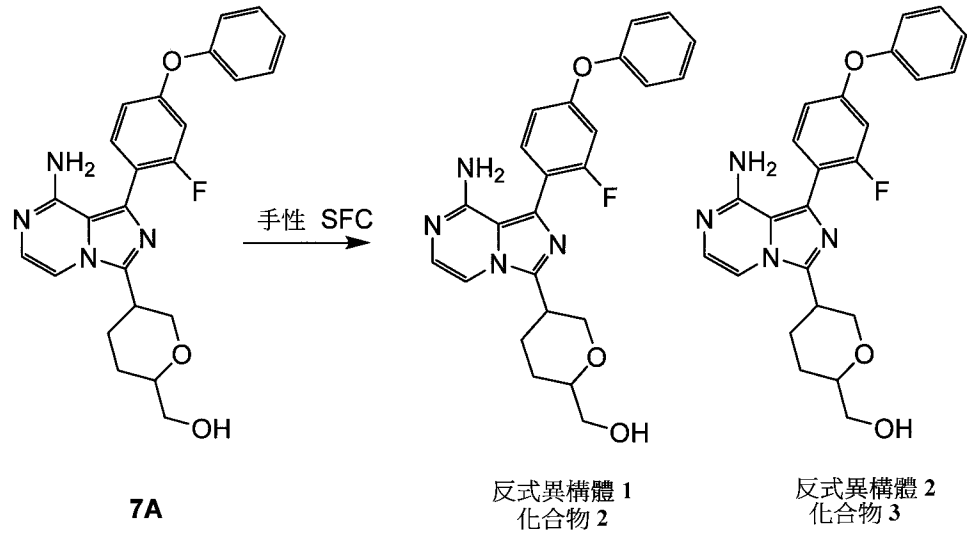
在 -65℃ 下，向 -65℃ 下的化合物 **2a**(11.3 g，42.30 mmol) 於 THF(150 mL) 中的溶液中添加 n-BuLi(19 mL，46.53 mmol，2.5 N 於正己烷中)。將混合物在 -65℃ 下攪拌0.5 小時。接著在 -65℃ 下添加 B(Oi-Pr)<sub>3</sub>(9.5 g，50.76 mmol)。將混合物在 -65℃ 下攪拌2 小時。將混合物用飽和氯化銨溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL\*3)萃取，用鹽水(100 mL\*2)洗滌。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到粗產物，將所述粗產物用石油醚

(100 mL)研磨，過濾且將濾餅濃縮以得到呈黃色油狀物的2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸(4.3 g)。將濾液濃縮且通過矽膠柱色譜(0~20%乙酸乙酯/石油醚)純化以得到呈黃色油狀物的2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸(3 g)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.10 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78-6.68 (m, 2H)。

反式異構體1，化合物2：反式-(5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

反式異構體2，化合物3：反式-(5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[1,5-*a*]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



將混合物 7A(150 mg，0.35 mmol)通過手性 SFC(柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H)(250mm\*30mm，10μm)，條件：0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O/EtOH，40%，流速 80 mL/min)來純化。將含有所需化合物的級分濃縮，用 H<sub>2</sub>O(10 mL)和 CH<sub>3</sub>CN

(10 mL)稀釋，凍幹以得到呈白色固體狀的化合物 2(34.8 mg，產率 23.2%)和呈白色固體狀的化合物 3(29.4 mg，19.6%)。未收集到兩種順式對映異構體。

### 化合物 2 的光譜：

LCMS  $t_R$  = 在 10-80AB\_7min\_220&254\_ Shimadzu.lcm 色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為 2.037 min, MS (ESI)  $m/z$  = 435.3  $[M+H]^+$ 。

HPLC  $t_R$  = 在 10-80AB\_8min.met (HPLC-BJ Ultimate 3.0\*50mm 3 $\mu$ m)中為 3.03 min。

SFC  $t_R$  = 6.119 min，光學純度：96.3%。方法注釋：柱：ChiralPak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.，3 $\mu$ m，流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在 5.5min 內 5% 到 40% 的 B 且保持 40% 持續 3 min，接著 5% 的 B 持續 1.5 min，流速：2.5 mL/min，柱溫：40 $^{\circ}$ C，背壓：100 巴。

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.8, 0.8 Hz, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.75 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.79 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H)。

**<sup>19</sup>F NMR** (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = -112.240

### 化合物 3 的光譜：

**LCMS**  $t_R$ =在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為 2.030 min, MS (ESI)  $m/z$  = 435.3  $[M+H]^+$ 。

**HPLC**  $t_R$ = 在 10-80AB\_8min.met(HPLC-BJ Ultimate 3.0\*50mm 3 $\mu$ m)中為 3.02 min。

**SFC**  $t_R$ =7.334，光學純度：92.7%。方法注釋：柱：ChiralPak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.，3 $\mu$ m，流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：乙醇(0.05% DEA)，梯度：在 5.5min 內 5% 到 40% 的 B 且保持 40% 持續 3 min，接著 5% 的 B 持續 1.5 min，流速：2.5 mL/min，柱溫：40°C，背壓：100 巴。

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  =7.65 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.99-6.84 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.77 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.48-3.77 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H)。

**<sup>19</sup>F NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = -112.258。

根據方法 A 合成以下化合物：

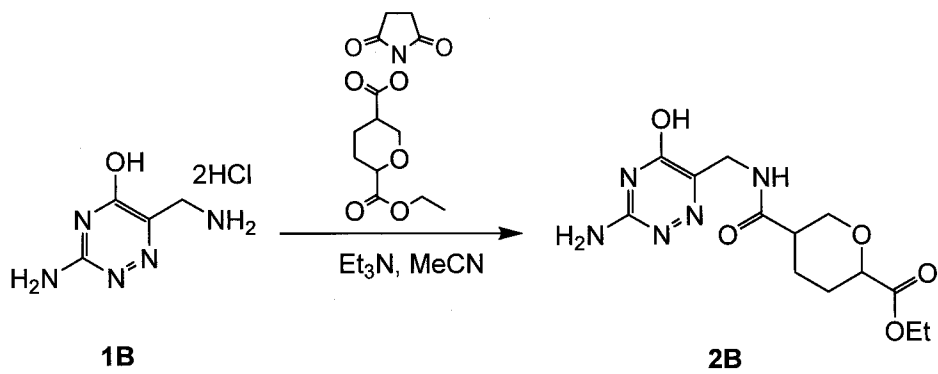
| 化合物編號 | LC-MS<br>方法 | LC-MS 滯留時間<br>(t <sub>R</sub> , min) | HPLC<br>方法 | HPLC 滯留時間<br>(t <sub>R</sub> , min) |
|-------|-------------|--------------------------------------|------------|-------------------------------------|
| 1     | A           | 2.092                                | A          | 3.01                                |
| 2     | A           | 2.037                                | A          | 3.03                                |
| 3     | A           | 2.030                                | A          | 3.02                                |
| 4     | A           | 2.125                                | A          | 3.16                                |
| 5     | A           | 2.107                                | A          | 3.16                                |
| 6     | A           | 2.142                                | A          | 3.17                                |
| 7     | A           | 2.137                                | A          | 3.17                                |

| 化合物<br>編號 | 分析型<br>SFC方法 | SFC滯留時間<br>(t <sub>R</sub> , min) | HNMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|--------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 未進行          | N.A.                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.64-7.57 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 5H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H).                                                                                                                              |
| 2         | A            | 6.119                             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.79 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 1H).                                                             |
| 3         | A            | 7.344                             | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.99-6.84 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.48-3.77 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H).                                                                                  |
| 4         | A            | 5.622                             | <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.49 (m, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.69-1.49 (m, 1H).<br><sup>19</sup> FNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = -137.837, -156.987.        |
| 5         | A            | 6.448                             | <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 3.75 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 1H).<br><sup>19</sup> FNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = -137.784, -156.934. |

| 化合物<br>編號 | 分析型<br>SFC方法 | SFC滯留時間<br>(t <sub>R</sub> , min) | HNMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6         | A            | 1.906                             | <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.66-7.57 (m, 3H), 7.26-7.08 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H).<br><sup>19</sup> FNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = -138.700, -157.737. |
| 7         | A            | 2.217                             | <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = 7.70-7.57 (m, 3H), 7.26-7.08 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.80 (br d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H).<br><sup>19</sup> FNMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ = -138.655, -157.692. |

方法 B

化合物 2B：5-(((3-胺基-5-羥基-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)胺基  
甲醯基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸乙酯

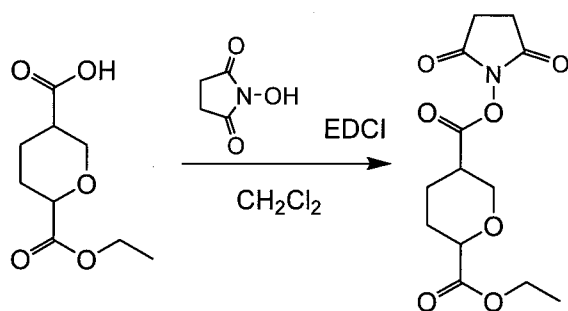


向四氫-2H-吡喃-2,5-二甲酸 5-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯 2-乙酯 (20 g 粗產物，60.88 mmol) 於乙腈 (30 mL) 中的混合物中添加化合物 **1B** (13 g，60.88 mmol) 和三乙胺 (25 mL，182.6 mmol)。將混合物在 50℃ 下攪拌 16 小時。將混合物濃縮以得到呈棕色固體狀的化合物 **2B** (35 g 粗產物)。

LCMS: t<sub>R</sub> = 在 5-95 AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm

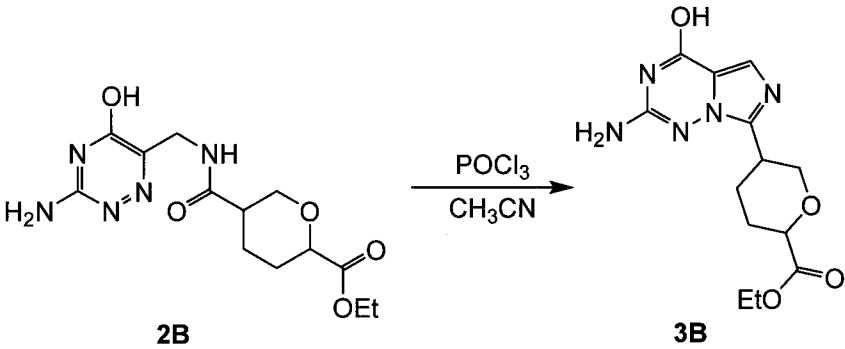
色譜(Merck RP18 25-3mm)中為0.582 min, MS (ESI)  $m/z$  = 325.9  $[M+H]^+$

四氫-2H-吡喃-2,5-二甲酸5-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯2-乙酯：



向6-(乙氧基羰基)四氫-2H-吡喃-3-甲酸(1.4 g, 6.92 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 mL)中的溶液中添加1-羥基吡咯烷-2,5-二酮(877 mg, 7.61 mmol)和EDCI(1.6 g, 8.30 mmol)。將混合物在22-26℃下攪拌1.5小時將混合物用二氯甲烷(30 mL)稀釋，用鹽水(50 mL × 3)洗滌。將有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到直接使用的呈無色油狀物的四氫-2H-吡喃-2,5-二甲酸5-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯2-乙酯。

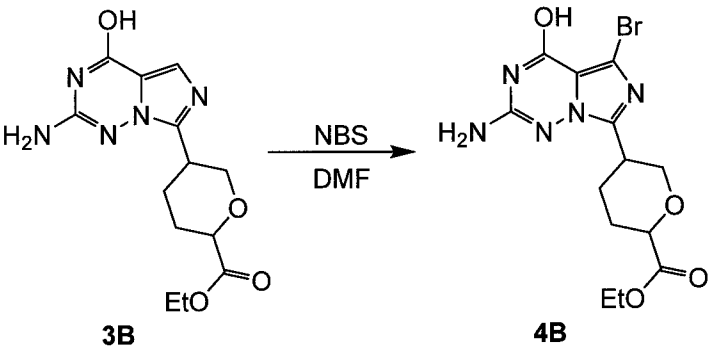
化合物3B：5-(2-胺基-4-羥基咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸乙酯



向化合物 **2B**(35 g粗產物，60.88 mmol)於乙腈(300 mL)中的溶液中添加氧氯化磷(23 mL，243.52 mmol)。接著將混合物在70℃下攪拌16小時。濃縮混合物，將殘餘物用二氯甲烷(150 mL)稀釋，倒入冷卻的飽和碳酸氫鈉溶液(300 mL)中達pH =8，用二氯甲烷/甲醇(10:1，200 mL\*4)萃取，隨後用IPA/CHCl<sub>3</sub>(150 mL\*4)萃取。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以得到呈黑色油狀物的化合物 **3B**(45 g粗產物)。

**LCMS:** t<sub>R</sub>=在 5-95AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜(Merck RP18 25-3mm)中為0.13 min, MS (ESI) m/z = 308.0 [M+H]<sup>+</sup>

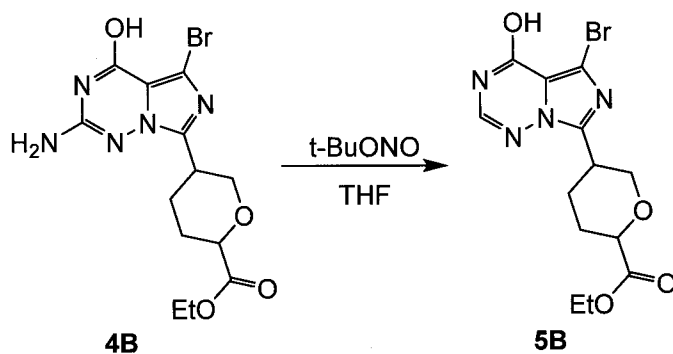
化合物 **4B**：5-(2-胺基-5-溴-4-羥基咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸乙酯



向化合物 **3B** (45 g 粗產物, 60.88 mmol) 於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (200 mL) 中的溶液中添加 NBS (11.8 g, 66.96 mmol)。將混合物在室溫 (16-21°C) 下攪拌 0.5 小時。將混合物倒入水 (300 mL) 中, 用乙酸乙酯 (300 mL \*4) 萃取, 用鹽水 (500 mL \*4) 洗滌。將合併的有機層用無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮以得到呈黑色油狀物的化合物 **4B** (19 g 粗產物)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 5-95AB\_1min\_220&254\_Agilent 色譜 (Agilent Poroshell 120 EC-C18 2.7  $\mu$ m 3.0\*30mm) 中為 0.602 min, MS (ESI)  $m/z$  = 388.0  $[M+H+2]^+$  (溴化物同位素)。

化合物 **5B** : 5-(5-溴-4-羥基咪唑並[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2*H*-吡喃-2-甲酸乙酯



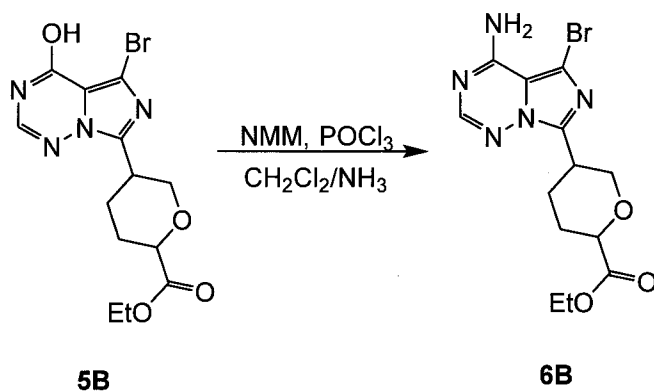
在 0-5°C 下, 向化合物 **4B** (19 g 不純, 49.19 mmol) 於四氫呋喃 (300 mL) 中的溶液中添加亞硝酸叔丁酯 (12 mL, 98.39 mmol), 且將混合物在室溫 (16-21°C) 下攪拌 16 小時。將混合物與另一批次 (化合物 **4B** 的 7.2 g 粗產物) 合併, 且濃縮得到粗物質, 所述粗物質通過矽膠柱色譜 (0~60% 乙酸乙酯/石油醚) 純化以得到呈黃色固體狀的化合物 **5B** (14.3

g，5個步驟的產率為44%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 5-95 AB\_1.5min\_220&254\_Shimadzu.lcm  
色譜 (Agilent Pursult 5 C18 20\*2.0mm) 中為 0.753 min, MS  
(ESI)  $m/z$  = 370.9  $[M+H]^+$

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.74 (s, 0.3H), 7.72 (s, 0.5H), 4.37 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 0.7H), 4.29-4.16 (m, 3H), 4.12 (dd,  $J$  = 11.6, 2.0 Hz, 0.3H), 3.92 (dd,  $J$  = 11.6, 4.0 Hz, 0.7H), 3.70 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 0.4H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.35-1.92 (m, 4H), , 1.33-1.27 (m, 3H)。

化合物 6B : 5-(4-胺基-5-溴咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-甲酸乙酯



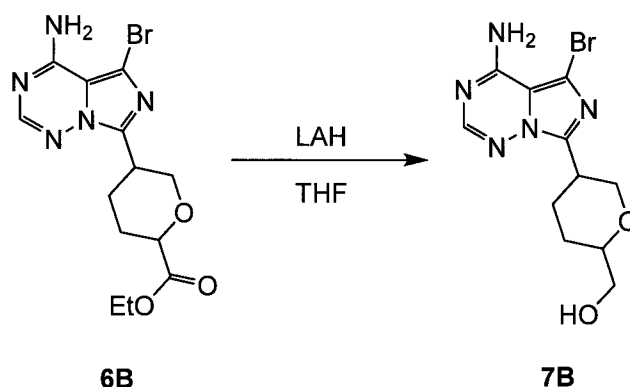
在低於 10℃ 下，向 1,2,4-三嗪 (28 g，404.1 mmol) 於乙腈 (200 mL) 中的溶液中添加  $POCl_3$  (12.5 mL，134.7 mol)，隨後添加三甲胺 (56 mL，404.1 mmol)。將混合物在 10℃ 下攪拌 20 min，添加化合物 **5B** (5 g，13.47 mmol)，且將反應混合物在 90℃ 下攪拌 1.5 小時。將混合物冷卻到 10℃，添加胺水 (30 mL，28%)，保持溫度低於 20℃，且在 10℃ 下攪

拌0.5小時。進行相同規模的另一批次。將混合物合並且用水(200 mL)稀釋並用乙酸乙酯(500 mL\*3)萃取，用鹽水(500 mL\*3)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，所述混合物通過矽膠柱色譜(2~4%甲醇/二氯甲烷)純化以得到呈黃色固體狀的化合物**6B**(9 g，產率90%)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 \5-95AB\_1min\_220&254\_ 安捷倫色譜 (Agilent Poroshell 120 EC-C18 2.7 $\mu$ m 3.0\*30mm)中為0.614 min, MS (ESI)  $m/z$  = 372.0  $[M+H+2]^+$  (溴化物同位素)。

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.81 (s, 0.3H), 7.79 (s, 0.6H), 4.36 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 0.6H), 4.29-4.19 (m, 3H), 4.12 (dd,  $J$  = 11.6, 2.0 Hz, 0.3H), 3.93 (dd,  $J$  = 11.6, 4.0 Hz, 0.7H), 3.71 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 0.3H), 3.63-3.48 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 2.7H), 1.79-1.68 (m, 0.3H), 1.34-1.26 (m, 3H)。

化合物**7B**：(5-(4-胺基-5-溴咪唑並[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



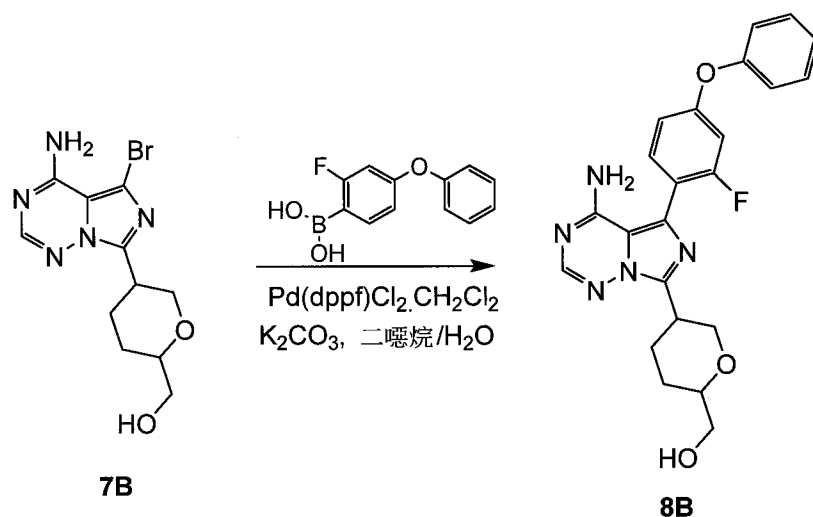
向在0-5℃下冷卻的化合物**6B**(6.1 g，16.48 mmol)於四

氫呋喃 (120 mL) 中的溶液中添加  $\text{LiAlH}_4$  (1.20 g, 32.95 mmol), 保持溫度低於  $10^\circ\text{C}$ 。將混合物在  $0-10^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 小時。在  $0-5^\circ\text{C}$  下, 向混合物中添加 25 g 的  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  且攪拌 2 小時並過濾。用二氯甲烷/甲醇 (100 mL 的 10:1 混合物) 使濾餅懸浮兩次且過濾。將合併的濾液在真空中濃縮, 通過二氧化矽柱色譜 (0~10% 甲醇/二氯甲烷) 來純化殘餘物以得到呈白色固體狀化合物 **7B** (3.9 g, 產率 72%) 和呈黃色固體狀的 0.6 g 脫溴副產物。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 \0-60AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Xtimate C18 2.1\*30mm,  $3\mu\text{m}$ ) 中為 1.958 和 2.016 min, MS (ESI)  $m/z$  = 328.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.80 (s, 0.3H), 7.78 (s, 0.6H), 4.47 (dt,  $J$  = 10.0, 2.0 Hz, 0.6H), 4.20-4.13 (m, 0.3H), 3.84 (dd,  $J$  = 11.6, 3.2 Hz, 0.6H), 3.64 (t,  $J$  = 10.8 Hz, 0.4H), 3.60-3.38 (m, 4H), 2.45-2.36 (m, 0.6H), 2.22-2.13 (m, 0.3H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 1H)。

化合物 **8B** : (5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基) 甲醇



將化合物 **7B** (106 mg, 0.457 mmol)、  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0.0304 mmol) 和 碳酸鉀 (84 mg, 0.608 mmol) 放置在反應管中並用氮氣吹掃3次，且添加含 (2-氟-4-苯氧基苯基) 硼酸 (100 mg, 0.304 mmol) 的 1,4-二噁烷 (3 mL) 和水 (1 mL)。將所得混合物在 100°C 下在氮氣下攪拌 2 小時。濃縮混合物以獲得粗產物，所述粗產物通過矽膠柱色譜 (0~100% 乙酸乙酯/石油醚) 純化以得到呈黃色油狀物的化合物 **8B** (80 mg 不純，反式/順式外消旋體的混合物)。

**LCMS:**  $t_R$  = 在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜 (Xtimate C18 2.1\*30mm) 中為 2.274 min & 2.340 min, MS (ESI)  $m/z$  = 436.2 [M+H]<sup>+</sup>。

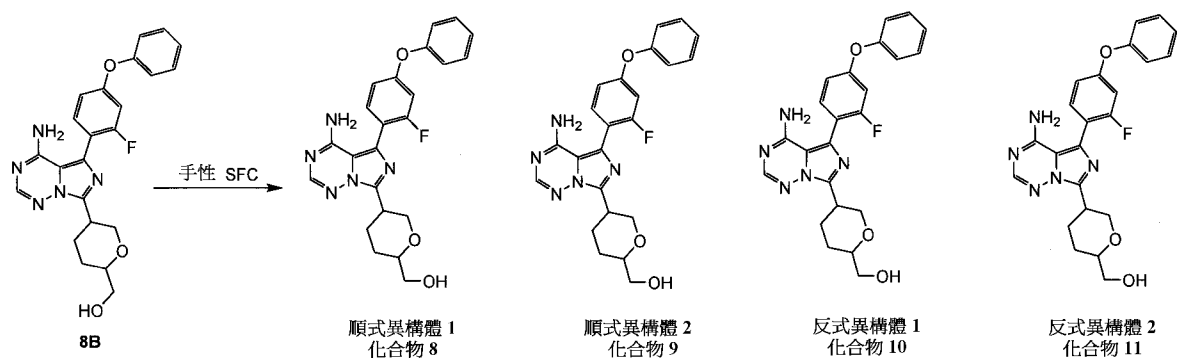
**SFC:**  $t_R$  = 4.171 min、4.286 min、4.454 min 和 5.581 min。方法：柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：甲醇，梯度：在 5 min 內 5% 到 40% 的 B 和在 0.5 min 內 40% 到 5% 的 B，保持 5% 的 B 持續 1.5 min，流速：2.5 mL/min，柱溫：35°C，ABPR：1500psi。

順式異構體1，化合物8：順式-(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

順式異構體2，化合物9：順式-(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

反式異構體1，化合物10：反式-(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇

反式異構體2，化合物11：反式-(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇



化合物 **8B** (80 mg) 通過製備型 SFC (柱：DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m)；條件：30% MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)/CO<sub>2</sub>；流速：60 mL/min) 進一步分離以得到 6.8mg 不純的化合物 **11**，其通過製備型 HPLC (柱：Welch Xtimate C18 100\*40mm\*3 $\mu$ m，條件：25-55% (A：水 (0.225%FA)，B：CH<sub>3</sub>CN)，流速：25 mL/min) 進一步純化以得到呈白色固體狀的化合物 **11** (1.7 mg，2個步驟的產率

為1%)。在SFC之後，其他三個峰的混合物(40 mg)通過手性 SFC(柱：DAICEL CHIRALPAK IG(250mm\*30mm，10 $\mu$ m)；條件：55% MeOH(0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)/CO<sub>2</sub>；流速：80 mL/min)進一步純化以得到呈白色固體狀的化合物8(8.6 mg，2個步驟的產率為6.4%)、呈白色固體狀的化合物9(6.7 mg，2個步驟的產率為5%)和呈白色固體狀的化合物10(5.4 mg，2個步驟的產率為4%)。

#### 化合物8的光譜：

**LCMS:**  $t_R$  = 在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為2.356 min, MS (ESI)  $m/z$  = 436.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**HPLC:**  $t_R$  = 在 10-80CD\_8min.met. 色譜(XBridge Shield RP 18 2.1\*50mm 5 $\mu$ m)中為3.00 min。

**<sup>1</sup>H NMR** (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.84 (s, 1H), 7.54 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 4H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H)。

**SFC:**  $t_R$  = 4.059 min, 光學純度99.94%。

方法：柱：Chiralcel OJ-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.，3 $\mu$ m流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：甲醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內5%到40%的B和在0.5min內40%到5%的B，保持5%的B持續1.5

min，流速：2.5mL/min，柱溫：35℃，ABPR：1500psi。

### 化合物9的光譜：

**LCMS:**  $t_R$  = 在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為2.340 min, MS (ESI)  $m/z$  = 436.3  $[M+H]^+$ 。

**HPLC:**  $t_R$  = 在 10-80CD\_8min.met. 色譜(XBridge Shield RP 18 2.1\*50mm 5 $\mu$ m)中為2.99 min。

**$^1H$  NMR** (400MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.84 (s, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J$  = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H)。

**SFC:**  $t_R$  = 4.161 min, 光學純度100%。

方法：柱：Chiralcel OJ-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.，3 $\mu$ m流動相：A：CO<sub>2</sub>，B：甲醇(0.05% DEA)，梯度：在5 min內5%到40%的B和在0.5min內40%到5%的B，保持5%的B持續1.5 min，流速：2.5mL/min，柱溫：35℃，ABPR：1500psi。

### 化合物10的光譜：

**LCMS:**  $t_R$  = 在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm 色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為2.410 min, MS (ESI)  $m/z$  = 436.3  $[M+H]^+$ 。

**HPLC:**  $t_R$ =在 10-80CD\_8min.met.色譜(XBridge Shield RP 18 2.1\*50mm 5 $\mu$ m)中為 2.98 min。

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.86 (s, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.75 (t,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.68-3.48 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H)。

**SFC:**  $t_R$ =4.405 min, 光學純度 99.83%。

方法：柱：Chiralcel OJ-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m流動相：A： $\text{CO}_2$ , B：甲醇(0.05% DEA), 梯度：在 5 min內 5%到 40%的 B和在 0.5min內 40%到 5%的 B, 保持 5%的 B持續 1.5 min, 流速：2.5mL/min, 柱溫：35 $^\circ\text{C}$ , ABPR：1500psi。

### 化合物 11 的光譜：

**LCMS:**  $t_R$ =在 10-80AB\_7min\_220&254\_Shimadzu.lcm色譜(Xtimate C18 2.1\*30mm)中為 2.365 min, MS (ESI)  $m/z$  = 436.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**HPLC:**  $t_R$ =在 10-80CD\_8min.met.色譜(XBridge Shield RP 18 2.1\*50mm 5 $\mu$ m)中為 3.05 min。

**$^1\text{H}$  NMR** (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.86 (s, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.75 (t,  $J$  = 10.8 Hz,

1H), 3.68-3.47 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H)。

**SFC:**  $t_R$ =5.802 min, 光學純度100%。

方法：柱：Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm流動相：A：CO<sub>2</sub>, B：甲醇(0.05% DEA), 梯度：在5 min內5%到40%的B和在0.5min內40%到5%的B, 保持5%的B持續1.5 min, 流速：2.5mL/min, 柱溫：35℃, ABPR：1500psi。

根據方法B合成以下化合物：

| 化合物編號 | LC-MS<br>方法 | LC-MS 滯留時間<br>( $t_R$ , min) | HPLC<br>方法 | LC-MS 滯留時間<br>( $t_R$ , min) |
|-------|-------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| 8     | A           | 2.356                        | B          | 3.00                         |
| 9     | A           | 2.340                        | B          | 2.99                         |
| 10    | A           | 2.410                        | B          | 2.98                         |
| 11    | A           | 2.365                        | B          | 3.05                         |
| 12    | A           | 2.585                        | B          | 3.11                         |
| 13    | A           | 2.588                        | B          | 3.11                         |
| 14    | A           | 2.514                        | B          | 3.13                         |
| 15    | A           | 2.509                        | B          | 3.14                         |

| 化合物<br>編號 | 分析型 SFC<br>方法 | SFC 滯留時間<br>( $t_R$ , min) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8         | B             | 4.059                      | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ = 7.84 (s, 1H), 7.54 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, $J$ = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.89 (dd, $J$ = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 4H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H).                      |
| 9         | B             | 4.161                      | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ = 7.84 (s, 1H), 7.53 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, $J$ = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J$ = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.88 (dd, $J$ = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H).                      |
| 10        | B             | 4.405                      | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ = 7.86 (s, 1H), 7.50 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.75 (t, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 3.68-3.48 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H).                            |
| 11        | B             | 5.802                      | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ = 7.86 (s, 1H), 7.50 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.75 (t, $J$ = 10.8 Hz, 1H), 3.68-3.47 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H).                            |
| 12        | C             | 1.705                      | $^1\text{H}$ NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ = 7.87 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.74 (t, $J$ = 11.2 Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 4H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H).<br>$^{19}\text{F}$ NMR (400MHz, 甲醇 - $d_4$ ): $\delta$ = -138.812, -156.777. |

| 化合物<br>編號 | 分析型 SFC<br>方法 | SFC 滯留時間<br>(t <sub>R</sub> , min) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|---------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13        | C             | 3.338                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.88 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.74 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H).<br><sup>19</sup> F NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = -138.887, -156.792. |
| 14        | C             | 3.349                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.21-4.18 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H).<br><sup>19</sup> F NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = -138.647, -157.775.                                       |
| 15        | C             | 5.687                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = 7.86 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.10 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.21-4.18 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H).<br><sup>19</sup> F NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ = -138.722, -157.952.                                       |

生物資料

BTK WT和BTK C481S HTRF激酶分析

重組 BTK 野生型 (BTK WT)購自賽默飛世爾 (Thermo fisher)。重組 BTK(C481S)購自新格諾康 (SignalChem)。使用均相時間分辨螢光方法 (Homogenous Time Resolved Fluorescence approach)評定化合物對 BTK和 BTK(C481S)的抑制效力。

簡單來說，在室溫下，在存在或不存在化合物的情況下將重組激酶預培育30分鐘。通過添加 ATP和底物肽來引發反應，在反應中，所述底物肽可通過激酶磷酸化。在

120分鐘培育之後，通過添加含有EDTA的檢測劑混合物來停止反應。分別在615nm和665 nm處測量螢光，其中激發波長為320 nm。665 nm/615 nm的計算信號比與激酶活性成正比。使用利用XL-fit的四參數邏輯擬合來計算對相應激酶產生50%抑制的化合物的濃度(IC50)。

| 化合物編號 | BTK WT IC <sub>50</sub> (nM) | BTK C481S IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|------------------------------|---------------------------------|
| 伊魯替尼  | 0.22                         | 9.26                            |
| 1     | 1.16                         | 1.06                            |
| 2     | 0.60                         | 0.66                            |
| 3     | 6.29                         | 6.59                            |
| 4     | 0.49                         | 0.61                            |
| 5     | 4.92                         | 5.42                            |
| 6     | 0.62                         | 0.42                            |
| 7     | 1.59                         | 1.53                            |
| 8     | 3.45                         | 2.80                            |
| 9     | 8.64                         | 6.42                            |
| 10    | 0.90                         | 0.95                            |
| 11    | 4.51                         | 5.03                            |
| 12    | 0.27                         | 0.27                            |
| 13    | 3.29                         | 3.81                            |
| 14    | 0.70                         | 0.86                            |
| 15    | 6.72                         | 6.11                            |

**TMD8細胞系 p-BTK Elisa分析**

將TMD-8細胞以30000個細胞/孔的密度接種在具有含有1.5%胎牛血清的RPMI1640培養基的96孔板中。將測試化合物添加到細胞中且將細胞在37℃，5% CO<sub>2</sub>下培育0.5小時。接著將過鉬酸鹽溶液添加到細胞中以使最終濃度為100μM，且將細胞在37℃，5% CO<sub>2</sub>下培育另外1小時。在

化合物處理之後，細胞裂解且按照準確遵循 PathScan® Phospho-Btk(Tyr223)夾心 ELISA 試劑盒 (#23843)的程式檢測 p-BTK 信號。在設定為 450 nm 波長的 Multiscan 光譜讀取器上讀取板。在 GraphPad Prism 軟體中處理這些資料。

| 化合物編號 | p-BTK IC <sub>50</sub> (nM) | 最大抑制水準 (%) |
|-------|-----------------------------|------------|
| 伊魯替尼  | 3.0                         | 100        |
| 1     | 18.9                        | 97.9       |
| 2     | 29.1                        | 98.4       |
| 3     | 78.4                        | 96.2       |
| 4     | 30.7                        | 97.4       |
| 5     | 48.7                        | 95.8       |
| 6     | 26.2                        | 98.8       |
| 7     | 137.5                       | 97.9       |
| 8     | 42.1                        | 100.9      |
| 9     | 123.5                       | 107.7      |
| 10    | 29.0                        | 98.5       |
| 11    | 34.7                        | 99.3       |
| 12    | 23.2                        | 97.0       |
| 14    | 24.3                        | 98.0       |

**HEK293-BTK(WT)和 HEK293-BTK(C481S)**

通過使用 QuikChange II XL 定點突變誘發試劑盒進行突變誘發來產生含有 C481S 突變的 BTK 的全長 cDNA。通過測序證實突變的 BTK cDNA。接著將 BTK(WT)、BTK-C481S 的 cDNA 克隆到 PLVX-Puro 慢病毒載體中。通過用慢病毒載體轉染和封裝混合物來將慢病毒封裝在 293T 細胞中。將 BTK(WT)、BTK-C481S 慢病毒轉染到 HEK293 細胞中。在 2µg/mL 的嘌呤黴素中選擇轉染的細胞。穩定的多克隆

細胞系通過 WB 證實且用於進一步研究。將 HEK293-BTK(WT)、HEK293-BTK(C481S) 細胞在具有 10% FBS (Gibco ; 10099) 和 1μg/mL 嘌呤黴素的 DMEM(Gibco ; 12430)中培養。使所有細胞保持在 37℃ 的具有 5% CO<sub>2</sub>的含濕氣培育箱中。

將 HEK293-BTK(WT)和 HEK293-BTK(C481S)細胞以 5000 個細胞 / 孔的密度接種在具有含有 1.5% 胎牛血清的 RPMI1640 培養基的 96 孔板中。將測試化合物添加到細胞中且將細胞在 37℃，5% CO<sub>2</sub>下培育 1.5 小時。在化合物處理之後，細胞裂解且按照準確遵循 PathScan® Phospho-Btk(Tyr223)夾心 ELISA 試劑盒 (#23843)的程式檢測 p-BTK 信號。在設定為 450 nm 波長的 Multiscan 光譜讀取器上讀取板。在 GraphPad Prism 軟體中處理資料。

| 化合物編號 | HEK293 WT IC <sub>50</sub> (nM) | HEK293 C481S IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|---------------------------------|------------------------------------|
| 伊魯替尼  | 18.1                            | 770.4                              |
| 2     | 27.3                            | 70.6                               |
| 4     | 18.8                            | 84.2                               |
| 6     | 33.4                            | 75.4                               |
| 10    | 60.0                            | 170.0                              |
| 12    | 17.6                            | 46.8                               |
| 14    | 16.0                            | 36.3                               |

TMD-8 抗增殖分析

TMD-8 細胞在含有 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培養基中製備，且以每孔 1500 個細胞接種在 384 孔板中。將細胞在 37℃，5% CO<sub>2</sub>下培育整夜。在培育之後，將具有不同濃度

的化合物添加到分析板中且在37℃，5% CO<sub>2</sub>下將細胞培育另外72小時。在72小時培育之後，將15 μL的CellTiter 96® AQueous單溶液試劑添加到每個孔中且將板在室溫下培育30 min。使用CellTiter-Glo(Promega，USA)測定細胞成活力。根據製造商的說明書進行CellTiter-Glo分析，且在多標籤讀取器(Envision，PerkinElmer，USA)中測定螢光。在XLfit軟體中處理資料。

| 化合物編號 | 抗增殖 IC50 (nM) |
|-------|---------------|
| 伊魯替尼  | 1.9           |
| 1     | 24.2          |
| 2     | 22.7          |
| 3     | 106.4         |
| 4     | 16.2          |
| 5     | 102.0         |
| 6     | 27.4          |
| 7     | 219.1         |
| 8     | 77.0          |
| 9     | 160.5         |
| 10    | 32.2          |
| 11    | 70.9          |

體外大鼠/人類肝細胞清除率分析

雄性大鼠肝細胞和混合性別的人類肝細胞獲自商業供應商(例如，BioreclamationIVT)且在使用前存儲在-150℃下。在DMSO中製備測試化合物的10 mM儲備溶液。將解凍培養基和補充培育培養基(無血清)放置於37℃水浴中，

在使用前持續至少 15 分鐘。通過合併 198  $\mu\text{L}$  乙腈和 2  $\mu\text{L}$  的 10 mM 儲備溶液將儲備溶液稀釋到 100  $\mu\text{M}$ 。

從存儲中去除冷凍保存的肝細胞的小瓶，確保所述小瓶保持處於低溫溫度。將小瓶在平緩振盪下在 37°C 水浴中解凍。將小瓶保持在水浴中，直到所有冰晶都溶解且不再可見。將小瓶用 70% 乙醇噴灑，隨後將其轉移到生物安全櫃中。且接著將內容物倒入到 50 mL 解凍培養基錐形管中。將小瓶在室溫下以 100 g 離心 10 分鐘。抽吸出解凍培養基且將肝細胞再懸浮於無血清培育培養基中，以得到約  $1.5 \times 10^6$  個細胞/毫升。

使用台盼藍拒染法 (Trypan Blue exclusion) 對細胞成活力和密度進行計數，且接著用無血清培育培養基稀釋細胞以達到  $1 \times 10^6$  個活細胞/毫升的工作細胞密度。將  $1 \times 10^6$  個活細胞/毫升的一部分肝細胞煮沸 10 min，隨後添加到板中作為陰性對照以消除酶活性，使得應當觀察到極少或未觀察到底物轉換。使用失活的肝細胞以製備陰性樣本，其用於排除由化學物質本身的不穩定性引起的誤導因素。

將 247.5  $\mu\text{L}$  肝細胞的等分試樣分配到 96 孔未塗布板的每個孔中。將板放置於定軌振盪器上的培育箱中持續約 10 分鐘。將 2.5  $\mu\text{L}$  的 100  $\mu\text{M}$  測試化合物的等分試樣添加到未塗布的 96 孔板的相應孔中以起始反應。一式兩份地進行這種分析。在定軌振盪器上的培育箱中培育板，持續設計的時間點。在 5、15、30、45、60、80 和 100 分鐘的時間點處，轉移 20  $\mu\text{L}$  的內容物且與 6 體積 (120  $\mu\text{L}$ ) 的含內標的冷

乙腈混合以終止反應。將樣本以 4000 g 離心 20 分鐘且 100  $\mu\text{L}$  的上清液的等分試樣用於 LC-MS/MS 分析以測量測試化合物。

基於從其初始濃度測定化合物消失的消除半衰期 ( $T_{1/2}$ ) 來估計體外肝細胞清除率。計算每種化合物 (測試或對照) 與 IS 的峰面積比。繪製  $\text{Ln}(\text{對照} \%)$  相對於培育時間 (min) 的曲線，且計算線性擬合線的斜率。藥物消除速率常數  $k(\text{min}^{-1})$ 、 $T_{1/2}(\text{min})$  和體外固有清除率

$\text{CL}_{\text{int}}(\mu\text{L}/\text{min}/\text{E6})$  是根據以下等式計算：

$$k = -\text{斜率}$$

$$T_{1/2} = 0.693/k$$

$$\text{CL}_{\text{int}} = k/\text{Chep}$$

其中  $\text{Chep}(\text{細胞} \times \mu\text{L}^{-1})$  是培育系統中的細胞濃度。

## 用於 Log D 測定的程式

將 10  $\mu\text{L}$  的每個盒的工作溶液依序放置於相應的 96 孔擱架位置 (Log D 板) 中。將 500  $\mu\text{L}$  的飽和辛醇添加到以上無蓋 Log D 板的每個小瓶中，接著添加 500  $\mu\text{L}$  的飽和磷酸鹽緩衝液。用模制的 PTFE/SIL 96 孔板蓋密封。

將 Log D 板轉移到 Eppendorf Thermomixer Comfort 板振盪儀且在  $25^{\circ}\text{C}$ ，2,000 rpm 下振盪 2 小時。

將樣本在  $25^{\circ}\text{C}$  下以 4,000 rpm 離心 30 分鐘以分離各相。移液器和注射器分別用於從辛醇和緩衝液相吸取約 100  $\mu\text{L}$  到新的 96 孔板。

將 5  $\mu\text{L}$  的辛醇樣本轉移到新 96 孔板，隨後添加 495  $\mu\text{L}$  的  $\text{H}_2\text{O}$  和含內標的乙腈的混合物 (1:1) 作為 100 倍辛醇樣本。以 1,000 rpm 渦旋 5 分鐘。

將 50  $\mu\text{L}$  的 100 倍樣本轉移到新 96 孔板，隨後添加 450  $\mu\text{L}$  的  $\text{H}_2\text{O}$  和含內標的乙腈的混合物 (1:1) 作為 1,000 倍辛醇樣本。以 1,000 rpm 渦旋 5 分鐘。

用  $\text{H}_2\text{O}$  和含內標的乙腈的混合物 (1:1) 將 1,000 倍辛醇樣本連續稀釋為 10,000、100,000 和 1,000,000 倍。

將 50  $\mu\text{L}$  的緩衝液樣本轉移到新 96 孔板，隨後添加 450  $\mu\text{L}$  的  $\text{H}_2\text{O}$  和含內標的乙腈的混合物 (1:1) 作為 10 倍緩衝液樣本。以 1,000 rpm 渦旋 5 分鐘。

用  $\text{H}_2\text{O}$  和含內標的乙腈的混合物 (1:1) 將 10 倍緩衝液樣本連續稀釋為 100、1,000 和 10,000 倍。通過 LC/MS/MS 分析評估樣本。一式一份地測試所有化合物。

使用 Microsoft Excel 進行所有計算。通過 LC/MS/MS 評估測試化合物在辛醇/緩衝溶液中的濃度。如下計算測試化合物的 Log D 值：

$$\text{Log D} = \frac{1}{n} * \sum (\text{Log} [(\text{面積比 Oct} \times \text{DF Oct}) / (\text{面積比 Buf} \times \text{DF Buf})])$$

DF 意指稀釋係數。

通過使用平衡透析在人類血漿中進行蛋白質結合測量的程式

通過添加 3  $\mu\text{L}$  的每個盒的工作溶液而將 597  $\mu\text{L}$  空白血

漿添加到新塑膠板或獨立塑膠管的每個小瓶中，以1,000 rpm渦旋5分鐘。有機溶劑的最終體積%為0.5%且測試化合物的最終濃度為5  $\mu\text{M}$ 。緊接著將50  $\mu\text{L}$ 的加標血漿懸浮液轉移到96孔板以充當T=0對照樣本。與培育之後的樣本相同地處理所述樣本。將所有其餘的加標血漿在研究的持續時間內放置於培育箱中。

將插入物開口端朝上地放置於底板的孔中。將500  $\mu\text{L}$ 的磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)添加到緩衝液室中，其由白色圓圈指示。將300  $\mu\text{L}$ 的加標血漿樣本添加到樣本室中，其由紅色圓圈指示。用透氣蓋覆蓋單元且在37°C下在CO<sub>2</sub>培育箱中的定軌振盪器上以300 rpm與5% CO<sub>2</sub>一起培育18小時。在培育結束時，去除蓋且分別將50  $\mu\text{L}$ 的透析後樣本從緩衝液室和血漿室吸取到獨立的96孔板中以用於分析。

同時，將塑膠板或獨立塑膠管中其餘的加標血漿樣本在37°C下在CO<sub>2</sub>培育箱中與5% CO<sub>2</sub>一起培育18小時。在T=18小時處，將50  $\mu\text{L}$ 的原始加標血漿懸浮液轉移到96孔板中以用於分析。

將50  $\mu\text{L}$ 的人類血漿添加到緩衝液樣本中，且將相等體積的PBS添加到收集的血漿樣本中。將板以1,000 rpm渦旋2分鐘且添加400  $\mu\text{L}$ 的含有適當內標(IS)的乙腈以使蛋白質沉澱且釋放化合物。以1,000 rpm渦旋10分鐘。以4,000 rpm離心30分鐘。將250  $\mu\text{L}$ 的上清液轉移到新的96孔板中且再次離心(4,000 rpm，30分鐘)。接著將100  $\mu\text{L}$ 的上清液轉移到新的96孔板中以用於分析。將100  $\mu\text{L}$ 的蒸餾水添加

到每個樣本中且以 1,000 rpm 渦旋 5 分鐘以通過 LC-MS/MS 進行分析。所有化合物在人類血漿中以 5 μM 一式一份地測試。

使用 Microsoft Excel 進行所有計算。

如下計算測試化合物的未結合百分比、結合百分比和回收百分比：

$$\text{未結合 \%} = (\text{Conc.}_{\text{緩衝液室}} / \text{Conc.}_{\text{血漿室}}) \times 100\%$$

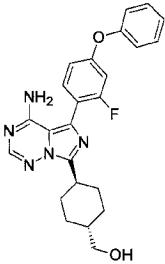
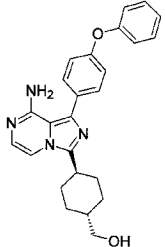
$$\text{結合 \%} = 100\% - \text{游離 \%}$$

$$\text{回收 \%} = (500 \times \text{Conc.}_{\text{緩衝液室}} + 300 \times \text{Conc.}_{\text{血漿室}}) / (300 \times \text{Conc.}_{\text{總樣本}}) \times 100$$

$$\text{Log}K = \text{Log} \left( \frac{\text{結合 \%}}{100 - \text{結合 \%}} \right)$$

$$\text{剩餘 \%} = \text{Conc.}_{18\text{hr}} / \text{Conc.}_{0\text{hr}} \times 100\%$$

結果

| 化合物編號                                                                                                                      | logD | Hu Mic Clint<br>(μL/min/mg) | 大鼠 Hep Clint<br>(μL/min/10 <sup>6</sup><br>個細胞) | hPPB<br>(fu%) | DMSO<br>溶解度<br>(μM) | 人類 Hep<br>Clint<br>(μL/min/10 <sup>6</sup><br>個細胞) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|-------------------------------------------------|---------------|---------------------|----------------------------------------------------|
| 1                                                                                                                          | 3.14 | 44.9                        | 12.4                                            | 9.8           | 51.3                | 28.9                                               |
| 2                                                                                                                          | 3.01 | 12.7                        | 6.1                                             | 10.6          | 15.1                | 4.6                                                |
| 3                                                                                                                          | 2.88 | 23.7                        | 8.8                                             | 11.9          | 34.1                | 12.9                                               |
| 4                                                                                                                          | 3.10 | 7.44                        | 7.2                                             | 8.8           | 63.1                | 5.6                                                |
| 5                                                                                                                          | 2.89 | 13.0                        | 9.0                                             | 9.0           | 61.9                | 9.0                                                |
| 6                                                                                                                          | 3.28 | 8.8                         | 8.2                                             | 7.5           | 43.9                | 2.1                                                |
| 7                                                                                                                          | 3.19 | 13.3                        | 4.9                                             | 7.3           | 45.8                | 3.3                                                |
| 8                                                                                                                          | 3.10 | 41.3                        | 48.5                                            | 9.3           | 21.0                | 6.1                                                |
| 9                                                                                                                          | 3.00 | 34.3                        | 27.2                                            | 5.8           | 20.3                | 5.9                                                |
| 10                                                                                                                         | 3.07 | 7.0                         | 17.1                                            | 8.1           | 20.5                | 1.7                                                |
| 11                                                                                                                         | 3.09 | 9.3                         | 11.7                                            | 8.9           | <1.6                | 3.6                                                |
| 12                                                                                                                         | 3.18 | <3                          | 46.8                                            | 7.4           | 45.7                | 2.0                                                |
| 13                                                                                                                         | 3.21 | <3                          | 21.4                                            | 8.4           | 113                 | 5.9                                                |
| 14                                                                                                                         | 3.29 | <3                          | 9.48                                            | 4.9           | 48.0                | 2.5                                                |
| 15                                                                                                                         | 2.98 | <3                          | 7.9                                             | 6.4           | 84.0                | 2.1                                                |
| <div><br/>WO2009143051<br/>實例 272</div> | 3.98 | 19.3                        | 254.9                                           | 2.57          | <1.6                | 123.6                                              |
| <div><br/>WO2009143051<br/>實例 237</div> | 4.16 | 140.8                       | 119.3                                           | 2.89          | <1.6                | 92.9                                               |

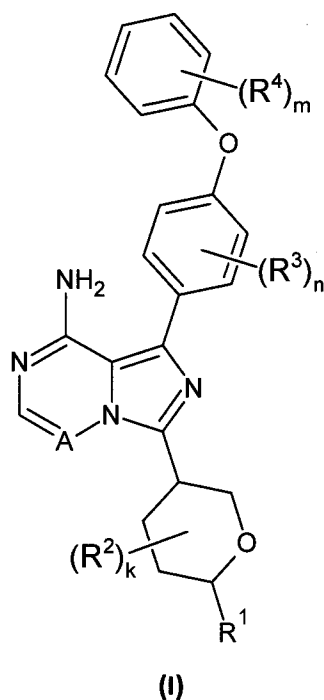
大鼠中的短期口服吸收(SOA)分析。

短期口服吸收 (Short oral absorption ; SOA)模型是用於鑒定化合物的腦滲透的體內篩選模型。為評估化合物穿過大鼠的血腦屏障的可能性，通過  $AUC_{\text{大腦}}/AUC_{\text{血漿}}$  測量總大腦與血漿比 ( $K_{p, \text{大腦}}$ )。分別通過口服投藥後可用時間點處的  $AUC_{\text{CSF}}/AUC_{\text{血漿}}$  或 CSF 與血漿比的平均值來確定 CSF 與血漿比 ( $K_{p, \text{CSF}}$ )。在單獨的研究中，通過體外血漿和大腦結合分析來測定生物基質中的游離部分。 $K_{p, \text{uu}, \text{大腦}}$  和  $K_{p, \text{uu}, \text{CSF}}$  通過以下等式計算：(1)  $K_{p, \text{uu}, \text{大腦}} = K_{p, \text{大腦}} \times f_{u, \text{大腦}}/f_{u, \text{血漿}}$ ；(2)  $K_{p, \text{uu}, \text{CSF}} = K_{p, \text{CSF}}/f_{u, \text{血漿}}$ 。

| 化合物編號 | 大鼠 $f_{u, \text{br}}(\%)/f_{u, \text{pl}}(\%)$ | $K_{p, \text{大腦}}$ | $K_{p, \text{uu}, \text{大腦}}$ | $K_{p, \text{uu}, \text{CSF}}$ |
|-------|------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 2     | 3.3/3.8                                        | 1.35               | 1.19                          | 0.86                           |
| 10    | 2.2/3.7                                        | 0.38               | 0.23                          | 0.56                           |
| 14    | 1.5/2.0                                        | 0.32               | 0.23                          | 0.59                           |

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，



其中：

**R<sup>1</sup>**選自氫、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、N-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、碳環基和雜環基；其中R<sup>1</sup>可任選地由一個或多個R<sup>5</sup>取代；

**R<sup>2</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、碳環基和雜環基；或在相同原子或相鄰原子上的兩個R<sup>2</sup>可與其所連接的原子一起形成3-7元環；

**k**是0-4；

**R<sup>3</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基；

**n**是0-4；

**R<sup>4</sup>**選自鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基；

**m**是 0-5；

**A**是 =N-或 =C(R<sup>6</sup>)-；

**R<sup>5</sup>**選自鹵基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基、*N*-C<sub>1-6</sub>烷基胺基、*N,N*-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>胺基、碳環基和雜環基；其中 **R<sup>5</sup>**可獨立地任選地由一個或多個 **R<sup>7</sup>**取代；

**R<sup>6</sup>**選自氫和鹵基；及

**R<sup>7</sup>**選自鹵基、羥基、胺基、C<sub>1-3</sub>烷基和 C<sub>1-3</sub>烷氧基。

【請求項2】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R<sup>1</sup>**選自氫、甲基、羥基甲基、甲氧基甲基、*N,N*-二甲基胺基甲基和氮雜環丁烷-1-基甲基。

【請求項3】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **k**是 0。

【請求項4】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R<sup>3</sup>**是 氟。

【請求項5】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **n**是 0-2。

【請求項6】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **R<sup>4</sup>**是 氟。

【請求項7】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **m**是 0-2。

【請求項8】根據請求項1之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其中 **A**是 =N-或 =C(H)-。

【請求項9】根據請求項1至8中任一項之式(I)化合

物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其選自：

(5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

(5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-(6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-(6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並

[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；和

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

【請求項10】根據請求項1至8中任一項之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，其選自：

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5R)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3R,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3R,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3R,6R)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-

基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6R)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

(R)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6R)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5S)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3S,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3S,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3S,6S)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6S)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

(S)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-(四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6S)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2S,5R)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑

並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3S,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3S,6R)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3S,6R)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6R)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3S,6R)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(4-苯氧基苯基)咪唑並 [1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(8-胺基-1-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並 [1,5-a]吡嗪-3-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)咪唑並 [5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

((2R,5S)-5-(4-胺基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氫-2H-吡喃-2-基)甲醇；

3-((3R,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-1-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[1,5-a]吡嗪-8-胺；

7-((3R,6S)-6-((二甲基胺基)甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

7-((3R,6S)-6-(氮雜環丁烷-1-基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6S)-6-(甲氧基甲基)四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺；及

5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7-((3R,6S)-6-甲基四氫-2H-吡喃-3-基)咪唑並[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

【請求項11】一種藥學組合物，其包括根據請求項1至10中任一項之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑。

【請求項12】一種藥學組合物，其包括根據請求項1至10中任一項之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的稀釋劑或載劑，其係用於在溫血動物中產生BTK抑制作用。

【請求項13】根據請求項12之藥學組合物，其中該溫血動物是人。

【請求項14】一種根據請求項1至10中任一項之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其

係用於製造供治療溫血動物的疾病或病症的藥物，其中該疾病或病症係選自免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、代謝/內分泌功能障礙、神經障礙、過敏性病症、自身免疫疾病和發炎性疾病。

【請求項15】根據請求項14之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該癌症係選自：小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)、濾泡性淋巴瘤、裡希特氏轉化(Richter's transformation)、套細胞淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、原發性中樞神經系統淋巴瘤、繼發性中樞神經系統淋巴瘤或彌漫性大B細胞淋巴瘤。

【請求項16】根據請求項14之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該疾病或病症係選自蕁麻疹/舍葛蘭綜合征、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎、哮喘、多發性硬化症和系統性紅斑狼瘡。

【請求項17】根據請求項14之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該溫血動物是人。

【請求項18】根據請求項16之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該疾病或病症是多發性硬化症。

【請求項19】一種根據請求項1至10中任一項之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其係用於製造供抑制BTK的藥物。

【請求項20】根據請求項19之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該BTK是野生型BTK和具有C481突變的BTK。

【請求項21】根據請求項20之式(I)化合物、其立體異構物或其藥學上可接受的鹽之用途，其中該具有C481突變的BTK係選自具有C481S突變的BTK、具有C481Y突變的BTK、具有C481R突變的BTK、及具有C481F突變的BTK。