202309022

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202309022 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111113881 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/517 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/13 美國 63/174,177
2021/08/31 美國 63/239,089
2021/09/10 美國 63/242,837
2021/12/22 美國 63/292,605

(71)申請人：美商努法倫特公司 (美國) NUVALENT, INC. (US)
美國

(72)發明人：安德魯斯 克里斯汀 林恩 ANDREWS, KRISTIN LYNNE (US)；傑瑞德 鮑都恩 GERARD, BAUDOUIN (US)；荷倫 喬許華 克特尼 HORAN, JOSHUA COURTNEY (US)；曼提 史考特 理查 MENTE, SCOT RICHARD (US)；佩里許 亨利 艾夫雷姆 PELISH, HENRY EFREM (US)；夏爾 馬修 D SHAIR, MATTHEW D. (US)；孫玉婷 SUN, YUTING (US)；譚皮拉恰庫爾 亞努龐 TANGPEERACHAIKUL, ANUPONG (TH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：91 項 圖式數：17 共 388 頁

(54)名稱

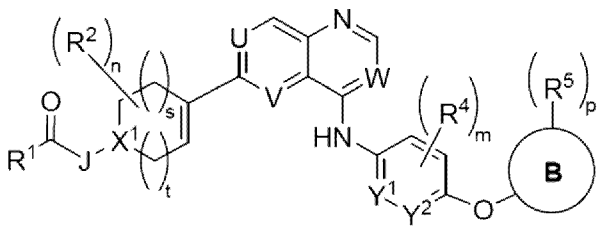
用於治療具 EGFR 突變之癌症之胺基取代雜環

(57)摘要

本發明揭示經胺基取代之雜芳族化合物(諸如 4-胺基-喹唑啉)、該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。本發明亦揭示使用該等經胺基取代之雜芳族化合物、該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物來治療或預防癌症的方法。

Disclosed are amino-substituted heteroaromatic compounds such as 4-amino-quinazolines, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutical compositions thereof. Also disclosed are methods of treating or preventing cancer using the amino-substituted heteroaromatic compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutical compositions thereof.

特徵化學式：



(I-i)

20230817
20230908
專利案號：111113881

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療具EGFR突變之癌症之胺基取代雜環

【英文發明名稱】

AMINO-SUBSTITUTED HETEROCYCLES FOR TREATING CANCERS WITH EGFR MUTATIONS

【中文】

本發明揭示經胺基取代之雜芳族化合物(諸如4-胺基-喹唑啉)、該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。本發明亦揭示使用該等經胺基取代之雜芳族化合物、該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物來治療或預防癌症的方法。

【英文】

Disclosed are amino-substituted heteroaromatic compounds such as 4-amino-quinazolines, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutical compositions thereof. Also disclosed are methods of treating or preventing cancer using the amino-substituted heteroaromatic compounds, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and pharmaceutical compositions thereof.

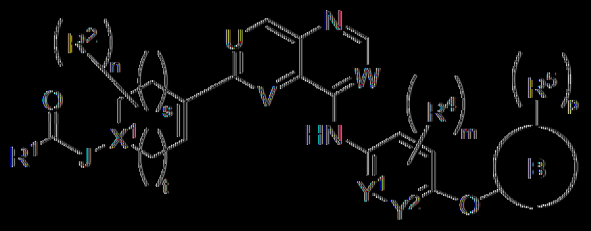
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I-i)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療具EGFR突變之癌症之胺基取代雜環

【英文發明名稱】

AMINO-SUBSTITUTED HETEROCYCLES FOR TREATING CANCERS WITH EGFR MUTATIONS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 受體酪胺酸激酶(RTK)為細胞表面蛋白質，其經由激酶活性將諸如生長信號之細胞外信號傳輸至細胞中。RTK調節許多關鍵生物過程，包括發育、增殖及細胞穩態。RTK信號傳導異常可引起不可控的細胞增殖，最終導致癌症。

【0002】 人類表皮生長因子受體(HER)家族蛋白為待鑑別且與癌症相關的首要RTK。HER亦被稱為ErbB，一個來源於病毒同系物紅血球母細胞增多症致癌基因B之名稱。HER家族包含4個成員：EGFR/HER1/ErbB1、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3及HER4/ErbB4。其共有涉及結合配體之細胞外域、單程跨膜域及細胞內激酶域之高度相關結構。已鑑別出EGFR (諸如EGF及TGF-α)及HER3/HER4 (諸如神經調節蛋白)之若干配體，但HER2之配體尚未可知。活化後，HER受體形成同二聚體或異二聚體以催化經由促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂肌醇3-激酶(PI3K)及其他路徑之下游信號轉導。

【0003】 EGFR調節異常為許多癌症之標誌。癌細胞經由包括過度表現、誤義突變、插入及缺失之各種機制使EGFR過度活化。EGFR經常

過度表現於許多實體腫瘤中，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)、乳癌、神經膠母細胞瘤、前列腺癌、大腸直腸癌、頭頸癌及許多其他實體腫瘤。攜帶外顯子2至7之較大缺失的EGFR變體3 (EGFR vIII)見於約30%之神經膠母細胞瘤中。EGFR之多種活化突變驅動約30%之NSCLC，其較高發病率與腺癌組織學、非吸菸者、亞洲人及女性有關。此等活化突變進一步劃分為點突變(主要為外顯子21中之L858R)、外顯子19中之較短缺失(主要為E746_A750del)、外顯子20中之較短插入及此處未指定的其他較罕見突變。L858R、E746_A750del及外顯子20插入分別佔所有EGFR突變型NSCLC病例之約35-40%、40-45%及5-10%。

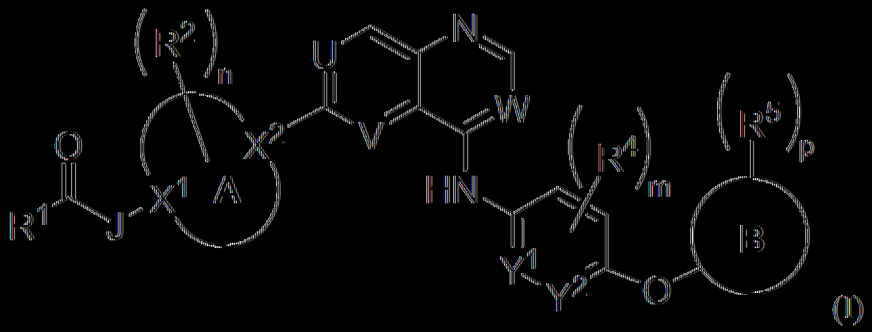
【0004】 HER2調節異常亦為癌症之證據充分的病因。HER2過度表現見於15-25%之乳癌病例(其表示乳癌之主要分子亞型之一)中，且亦見於卵巢癌、胃癌、食道癌、子宮內膜癌及肺癌中。HER2突變見於約2%之NSCLC患者中，但不同於EGFR，其大部分限於外顯子20插入(主要為A775_G776insYVMA)。

【0005】 用於治療致癌性EGFR或HER2之已知藥劑具有顯著缺陷，包括以下中之一或多者：由野生型EGFR抑制產生之毒性、在中樞神經系統(CNS)中活性有限以及針對外顯子20插入及抗藥性突變之活性不足。EGFR在胃腸道膜中及在成人之皮膚上具有重要的上皮細胞功能，因此認為非突變EGFR之抑制會引起不良反應，諸如腹瀉及皮疹，其為許多現有EGFR抑制劑之常見安全性信號。在疾病過程中，多達60%的EGFR突變型NSCLC患者及45%的HER2突變型NSCLC患者將產生腦轉移；因此，CNS活性為未來治療發展之重要考慮因素。在EGFR及HER2突變之主要形式中，外顯子20插入表示未滿足的需要，因為尚未有針對此等適應症之

靶向療法經FDA批准。出於此等原因，需要研發新一代抑制劑，其保留野生型EGFR、穿透血腦障壁且展現針對外顯子20插入及/或抗藥性突變之特異活性。

【發明內容】

【0006】在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(I)

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經1個或多個次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{a1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如

C_1-C_2)伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

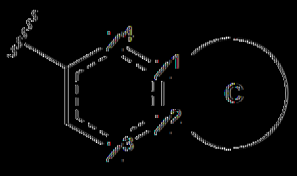
Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

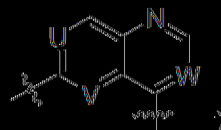
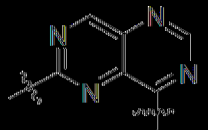
R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；且

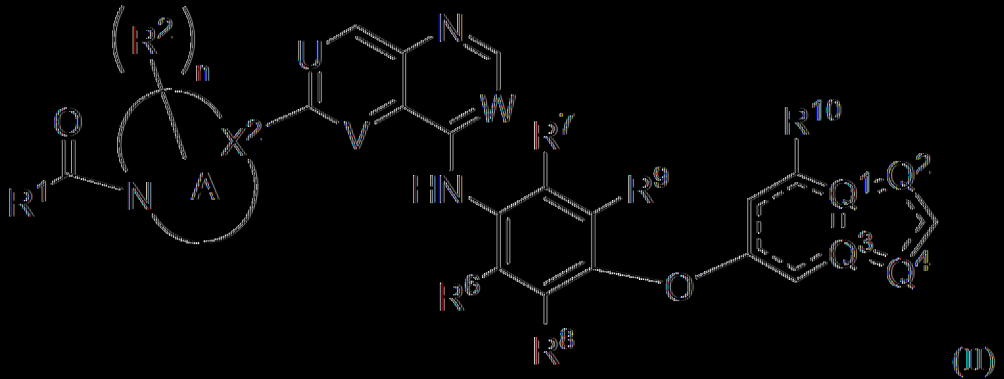
價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0007] 在式(I)(或其子式)之一些實施例中，其限制條件為V為N；或環Ⓑ為  ，其中Ⓒ為5或6員雜芳基；Y^1、Y^2、Y^3及Y^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環Ⓑ之任一原子可經R^5取代。

[0008] 在式(I)（或其子式)之一個實施例中，其限制條件為當  為  ，環 Ⓐ 為 ，Y^1及Y^2各自獨立地為CR^4時，Y^2中之R^4為C_{1-5}烷基且Y^1中之R^4為鹵基。在一個實施例中，Y^2中之R^4為甲基。在一個實施例中，Y^1中之R^4為氟基。在一個實施例中，Y^2中之R^4為甲基，且Y^1中之R^4為氟基。

[0009] 在式(I)(或其子式)之一個實施例中，環 Ⓐ 為6至10員雙環雜環基或3至5員或7至8員單環雜環基。

[0010] 在某些態樣中，本發明提供式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(II)

其中：

環 Ⓐ 為4至7員雜環基；

R^1為 ；

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}及R^{a4}中之每一者獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之$-CH_2O-C_{1-5}$烷基、視情況經取代之$-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$烷基、視情況經取代之$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；或$R^{a1}$及$R^{a2}$連接在一起形成烯基；

R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

或R^{a1}及R^{a2}連接在一起形成烯基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-6}烷基；或兩個鄰位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C、CH或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

R^6、R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

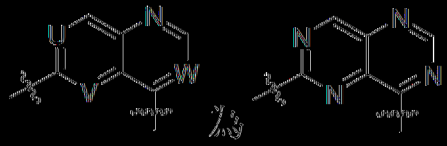
R^{10}為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-6}烷基；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4各自獨立地為NR^f或CR^g，其限制條件為Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為CR^g；

R^f在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}烷基或不存在；且

R^g在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-6}烷基或不存在。

[0011] 在式(II)（或其子式)之一個實施例中，其限制條件為當



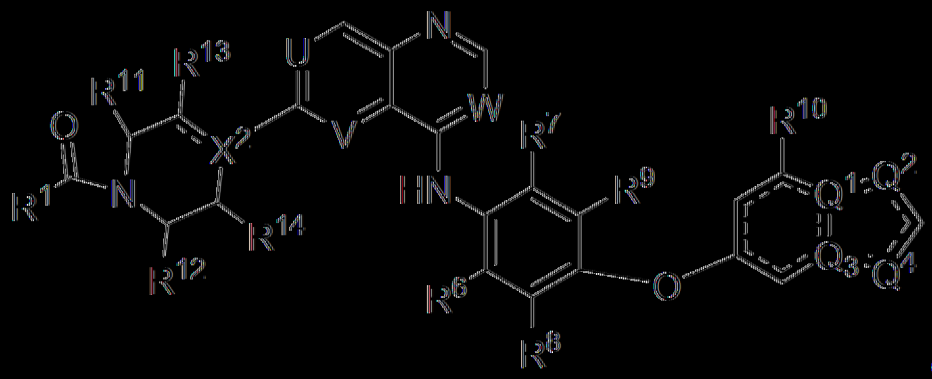
為

，環A為

時，R^8為C_{1-6}烷基且R^6為鹵基。在一個實施例中，R^8為甲基。在一個實施例中，R^6為氟基。在一個實

施例中，R^8為甲基且R^6為氟基。

[0012] 在某些實施例中，式(II)化合物為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：

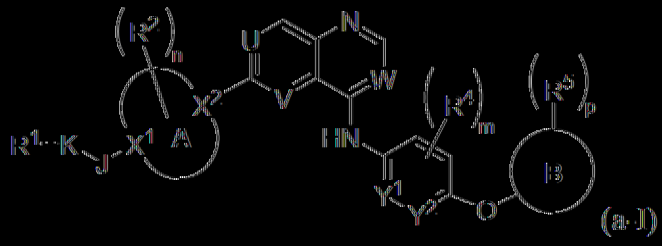


(III)

其中：

R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；或R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中非鄰位出現的兩者一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋。

[0013] 在某些態樣中，本發明提供式(a-I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(a-I)

其中：

環 為3至10員雜環基；

環 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}

烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-4}烷基；

K為鍵、C=O或SO_2；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2)伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^e；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

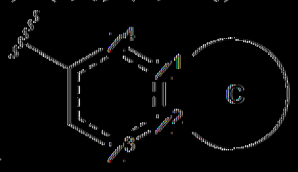
Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

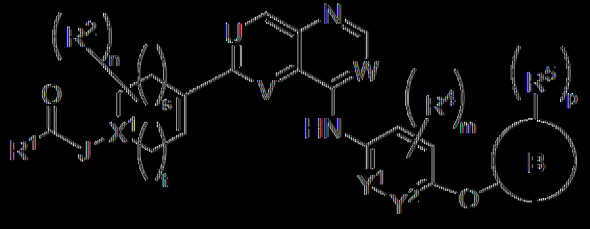
R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0014] 在式(a-I)(或其子式)之一典實施例中，其限制條件為K為C=O；V為N或環B為  ，其中C為5或6員雜芳基；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環B之任一原子可經R^5取代。

[0015] 在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為鍵。在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為C=O。在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為SO_2。

[0016] 在某典態樣中，本發明提供式(I-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(I-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經1個或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷

基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

s為0、1或2；

t為1或2；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；其限制條件為U及V中之至少一者為N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至6員雜環；

W為N或CR^e；

R^e為氫、鹵基或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

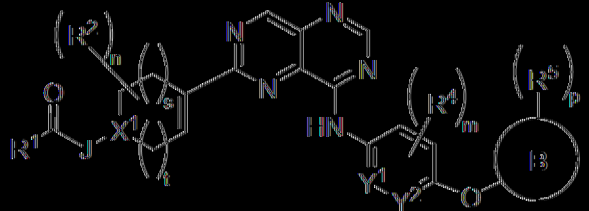
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經

取代之C1-5烷氧基；且

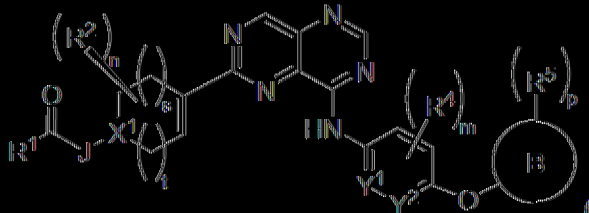
價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0017] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-a)，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



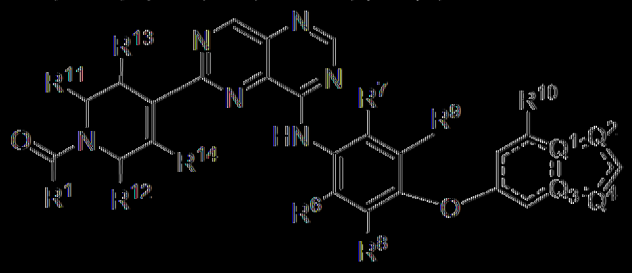
(I-i-a)。

[0018] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-a0)，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(I-i-a0)。

[0019] 在某些實施例中，式(I-i)化合物具有式(I-i-a1)：



(I-i-a1)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

R^6、R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵素、視情況經取代之C1-5烷基或視情況經取代之C1-5烷氧基；

R^{10}為氫、鹵素或視情況經取代之C1-5烷基；

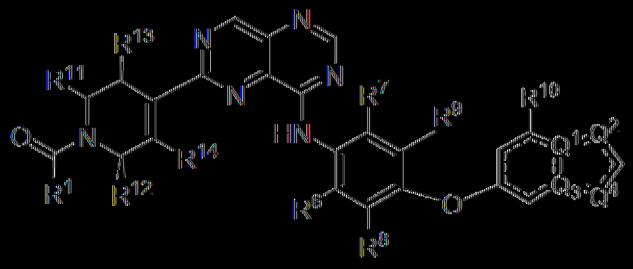
價數允許時，Q^1、Q^2、Q^3及Q^4各自獨立地為NR^f或CR^g，其限制條件為Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為CR^g；

R^1在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；

R^5在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；且

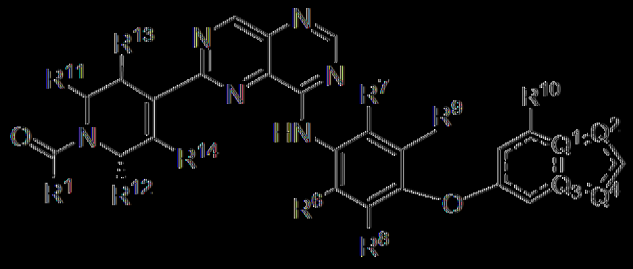
R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基，或R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之兩者一起形成C_{1-4}伸烷基橋。

[0020] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



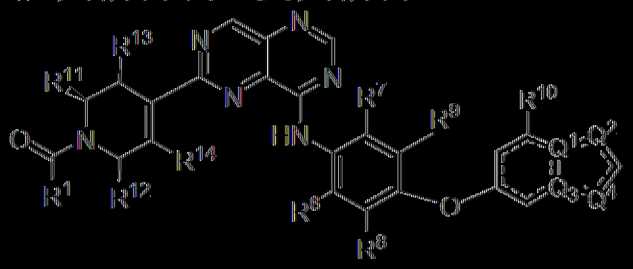
。

[0021] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



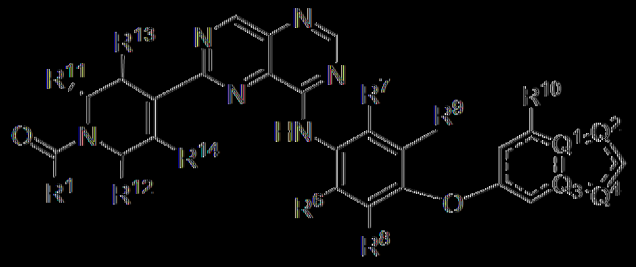
。

[0022] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



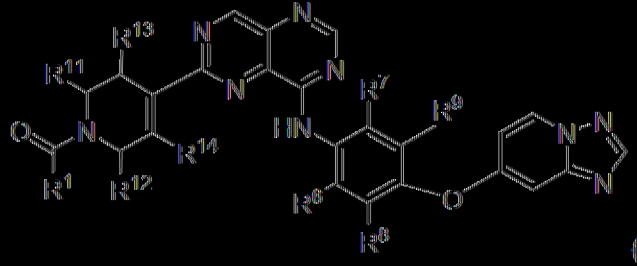
。

[0023] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



。

[0024] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有式(I-i-a2)：



(I-i-a2)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[0025] 在某些實施例中，本發明提供適合於在個體中用於治療或預防癌症之醫藥組合物，其包含有效量的本文所描述化合物中之任一者(諸如式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)或其子式中之任一者之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所描述之病況或疾病。

[0026] 本發明之一態樣為治療癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物(例如人類個體)投與有效量的如本文所揭示之化合物(例如式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)之化合物，或本文所揭示之其實施例中之任一者)或如本文所提供之醫藥組合物。在某些實施例中，本文提供治療HER2相關癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物(例如人類個體)投與有效量的如本文所揭示之化合物(例如式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)之化合物，或本文所揭示之其實施例中之任一者)或如本文所提供之醫藥組合物。在某些實施例中，

人類個體需要此類治療。在某些實施例中，人類個體經鑑別或診斷為患有HER2相關癌症。在某些實施例中，HER2相關癌症與HER2基因、HER2激酶或其中任一者之表現或活性或含量的調節異常相關。在某些實施例中，HER2相關癌症與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2突變相關。在某些實施例中，癌症為實體腫瘤。在某些實施例中，HER2相關癌症包括(但不限於)非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌、腦癌、膽道癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、子宮內膜癌、神經膠母細胞瘤、前列腺癌、皮膚癌、食道腫瘤、大腸直腸癌、膀胱癌、胃腸癌、膽囊腫瘤、腎癌、肝癌、前列腺癌及頭頸癌。在一些實施例中，HER2相關癌症為非小細胞肺癌。在一些實施例中，HER2相關癌症為乳癌。在某些實施例中，HER2相關癌症為腦癌。在某些實施例中，HER2外顯子20突變為選自YVMA插入、VC插入及GSP插入之一或多者。在某些實施例中，HER2外顯子20突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC、G778_S779insCPG、G780_P781dupGSP、Y772_A775dup、G778_P780dup、E770_A771insGIRD、G778_S779insLPS、M774_A775insAYVM、G778_S779insLPG、G778dup、G776delinsVC、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA及A775_G776insI之一或多者。在某些實施例中，HER2外顯子20突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC、G778_S779insCPG及G780_P781dupGSP之一或多者。在某些實施例中，HER2外顯子20突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC及G778_S779insCPG之一或多者。

【0027】 在一些實施例中，治療或預防癌症之方法可包含藉由與第二治療劑(例如免疫調節劑或鉑類似物)一起投與來投與式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)、(III)或及其子式之化合物。

【圖式簡單說明】

【0028】

圖1至圖17展示本發明涵蓋之某些例示化合物。

【實施方式】

【0029】

相關申請案

本申請案主張2021年4月13日申請之美國臨時專利申請案第63/174,177號、2021年8月31日申請之美國臨時專利申請案第63/239,089號、2021年9月10日申請之美國臨時專利申請案第63/242,837號及2021年12月22日申請之美國臨時專利申請案第63/292,605號的優先權益，該等申請案之內容以引用之方式併入本文中。

【0030】

定義

除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬技術者通常理解之含義。以下參考文獻為技術者提供本發明中所用之許多術語的一般定義：Singleton等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (第2版 1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編，1988)；The Glossary of Genetics, 第5版, R. Rieger等人(編), Springer Verlag (1991)；及Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。如本文所使用，除非

另外規定，否則以下術語具有下文歸屬於其之含義。

【0031】 在一些實施例中，化學結構用對應化學名稱揭示。在矛盾之情況下，化學結構決定含義，而非名稱。

【0032】 在本發明中，「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「含有」及「具有」及其類似術語可具有美國專利法中歸屬於其之含義且可意謂「包括(includes)」、「包括(including)」及其類似術語；「基本上由……組成(consisting essentially of/consists essentially)」同樣具有美國專利法中所歸屬之含義且該術語為開放的，允許存在多於所列舉者，只要所列舉者之基本或新穎特徵不因存在多於所列舉者而實質上改變即可，但不包括先前技術實施例。

【0033】 除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「或」應理解為包括性的。除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「一(a/an)」及「該」應理解為單數或複數。

【0034】 術語「醯基」為此項技術中公認的且係指由通式烴基C(O)-、較佳烷基C(O)-表示之基團。

【0035】 術語「醯胺基」為此項技術中公認的且係指經醯基取代之胺基，且可例如由式烴基C(O)NH-表示。

【0036】 術語「醯氧基」為此項技術中公認的且係指由通式烴基C(O)O-、較佳烷基C(O)O-表示之基團。

【0037】 術語「烷氧基」係指連接有氧的烷基，較佳為低碳數烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、三級丁氧基及其類似基團。

【0038】 術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式

烷基-O-烷基表示。

【0039】 如本文所使用，術語「烯基」係指含有至少一個雙鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之烯基」與「經取代之烯基」兩者，後者係指烯基之一或多個碳上的氫經取代基置換的烯基部分。此類取代基可存在於一或多個包括或不包括於一或多個雙鍵中之碳上。此外，此類取代基包括如下文所論述之關於烷基所涵蓋之所有取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋烯基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

【0040】 「烷基」或「烷烴」係完全飽和的直鏈或分支鏈非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支鏈烷基具有1至約20個碳原子，較佳1至約10個碳原子。直鏈及分支鏈烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、己基、戊基及辛基。C_1-C_6直鏈或分支鏈烷基亦稱為「低碳數烷基」。

【0041】 此外，如整個說明書、實例及申請專利範圍中所用之術語「烷基」(或「低碳數烷基」)意欲包括「未經取代之烷基」與「經取代之烷基」兩者，後者係指烴主鏈之一或多個碳上的氫經取代基置換的烷基部分。若未另外規定，則此類取代基可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯基、硫乙酸酯基或硫甲酸酯基)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯基、膦酸酯基、亞膦酸酯基、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷基硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應瞭解，烴鏈上經取代之部分本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括經取代及未經取代形式之胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯基及亞膦酸酯

基)、磺醯基(包括硫酸酯基、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯基)及矽基，以及醚基、烷基硫基、羰基(包括酮基、醛基、羧酸酯基及酯基)、-CF_3、-CN及其類似基團。下文描述例示性經取代之烷基。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷基硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、-CF_3、-CN及其類似基團取代。

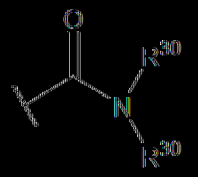
【0042】 術語「C_{x-y}」在與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時意謂包括鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，術語「C_{x-y}烷基」係指鏈中含有x至y個碳的經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。C_0烷基在基團位於末端位置時指示氫，位於內部時指示鍵。術語「C_{2-y}烯基」及「C_{2-y}炔基」係指經取代或未經取代之不飽和脂族基，其長度及可能之取代與上文所描述之烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或參鍵。

【0043】 如本文所使用，術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。

【0044】 如本文所使用，術語「烷基硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式烷基S-表示。

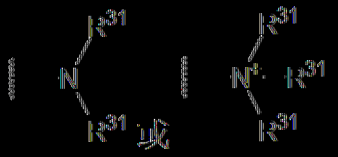
【0045】 如本文所使用，術語「炔基」係指含有至少一個參鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之炔基」與「經取代之炔基」兩者，後者係指炔基之一或多個碳上的氫經取代基置換的炔基部分。此類取代基可存在於一或多個包括或不包括於一或多個參鍵中之碳上。此外，此類取代基包括如上文所論述之關於烷基所涵蓋之所有取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋炔基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

〔0046〕 如本文所使用，術語「醯胺」係指其團



其中各R^{30}獨立地表示氫或烴基，或兩個R^{30}與其所連接之N原子一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。

〔0047〕 術語「胺」及「胺基」為此項技術中公認的且係指未經取代與經取代之胺及其鹽，例如可由下式表示之部分

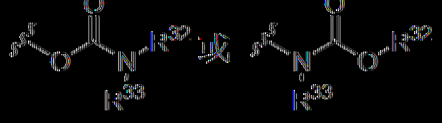


其中各R^{31}獨立地表示氫或烴基，或兩個R^{31}與其所連接之N原子一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。如本文所使用，術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

〔0048〕 如本文所使用，術語「芳烷基」係指經芳基取代之烷基。

〔0049〕 如本文所使用之術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環之各原子為碳。較佳地，環為5至7員環，更佳為6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為芳族的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺及其類似者。

〔0050〕 術語「胺基甲酸酯」為此項技術中公認的且係指其團



其中R^{32}及R^{33}獨立地表示氫或烴基，諸如烷基，或R^{32}及R^{33}與一或多個插入原子一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。

【0051】 如本文所使用，術語「碳環(carbocycle/carbocyclic)」係指飽和或不飽和環，其中環之各原子為碳。術語碳環包括芳族碳環與非芳族碳環兩者。非芳族碳環包括其中所有碳原子均飽和的環烷烴環及含有至少一個雙鍵的環烯烴環兩者。

【0052】 術語「碳環」包括5至7員單環及8至12員雙環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。碳環包括雙環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合碳環」係指雙環碳環，其中環中之每一者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可與飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)稠合。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合在價數允許時包括於碳環之定義中。例示性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。例示性稠合碳環包括十氫萘、萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1H-茚及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可在能夠具有氫原子之任何一或多個位置處經取代。

【0053】 「環烷基」為完全飽和的環烴。「環烷基」包括單環及雙環。除非另外定義，否則通常，單環環烷基具有3至約10個碳原子，更通常3至8個碳原子。雙環環烷基之第二環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多個原子。術語「稠合環烷基」係指雙環環烷基，其中環中之每一者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合雙環環烷基之第二環可選自飽和、不飽和及芳族環。「環烯基」為含有一或多個雙鍵之環烴。

【0054】 如本文所使用，術語「碳環基烷基」係指經碳環基取代之

烷基。

【0055】 術語「碳酸酯基」為此項技術中公認的且係指基團-OCO_2-R^{34}，其中R^{34}表示烴基。

【0056】 如本文所使用，術語「羧基」係指由式-CO_2H表示之基團。

【0057】 如本文所使用，術語「酯基」係指基團-$C(O)OR^{35}$，其中R^{35}表示烴基。

【0058】 如本文所使用，術語「醚基」係指經由氧連接至另一烴基之烴基。因此，烴基之醚取代基可為烴基-O-。醚基可為對稱或不對稱的。醚基之實例包括(但不限於)雜環-O-雜環及芳基-O-雜環。醚基包括「烷氧基烷基」，其可由通式烷基-O-烷基表示。

【0059】 如本文所使用之術語「鹵基」及「鹵素」意謂鹵素且包括氯基、氟基、溴基及碘基。

【0060】 如本文所使用，術語「雜芳烷基(hetaralkyl/heteroaralkyl)」係指經雜芳基取代之烷基。

【0061】 如本文所使用，術語「雜烷基」係指具有碳原子及至少一個雜原子之飽和或不飽和鏈，其中不存在相鄰之兩個雜原子。

【0062】 術語「雜芳基(heteroaryl/hetaryl)」包括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳5至7員環，更佳5至6員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一個或兩個雜原子。術語「雜芳基(heteroaryl/hetaryl)」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜芳族的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環

基。雜芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡咿、嗒咿及嘧啶及其類似基團。

【0063】 如本文所使用之術語「雜原子」意謂除碳或氫之外的任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧及硫。

【0064】 術語「雜環基」及「雜環(heterocycle/heterocyclic)」係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳3至10員環，更佳3至7員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一個或兩個雜原子。術語「雜環基」及「雜環」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，諸如雙環系統(例如稠合或螺雙環雜環基)，其中一或多個碳為兩個鄰接環所共用，其中該等環中之至少一者為雜環的，例如其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。術語「雜環基」及「雜環」亦包括經取代或未經取代之部分不飽和非芳族環結構。在一些實施例中，雜環基為具有至少一個雙鍵之3至10員單環或雙環系統。在一些實施例中，雜環基為僅具有一個雙鍵之3至10員單環或雙環系統。在一些實施例中，雜環基為具有至少一個雙鍵之6員雜環基環。在一些實施例中，雜環基為僅具有一個雙鍵之6員雜環基環。雜環基包括例如哌啶、哌咿、吡咯啶、味啉、內酯、內醯胺、四氫呋喃、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、四氫喹啉及其類似者。

【0065】 如本文所使用，術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。

【0066】 如本文所使用，術語「烴基」係指經由碳原子鍵結之基團，該基團不具有=O或=S取代基且通常具有至少一個碳-氫鍵及主要碳主鏈，但可視情況包括雜原子。因此，出於本申請案之目的，認為如甲基、

乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團為烴基，但諸如乙醯基(其在連接之碳上具有=O取代基)及乙氧基(經由氧而非碳連接)之取代基不為烴基。烴基包括(但不限於)芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷基、烯基、炔基及其組合。

【0067】 如本文所使用，術語「羥烷基」係指經羥基取代之烷基。

【0068】 術語「低碳數」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時，意欲包括取代基中存在十個或更少、較佳六個或更少非氫原子之基團。「低碳數烷基」例如係指含有十個或更少、較佳六個或更少碳原子之烷基。在某些實施例中，本文所定義之醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分別為低碳數醯基、低碳數醯氧基、低碳數烷基、低碳數烯基、低碳數炔基或低碳數烷氧基，不管其單獨出現或與其他取代基組合出現，諸如在所述羥烷基及芳烷基中(在該情形中，例如，當計數烷基取代基中的碳原子時不計數芳基內之原子)。

【0069】 術語「多環基」及「多環(polycycle/polycyclic)」係指兩個或更多個環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中兩個或更多個原子為兩個鄰接環所共用，例如該等環為「稠合環」。多環之環中之每一者可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環之各環在環中含有3至10個、較佳5至7個原子。

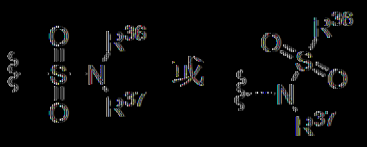
【0070】 術語「矽基」係指連接有三個烴基部分之矽部分。

【0071】 術語「經取代」係指主鏈之一或多個碳上的氫經取代基置換的部分。應瞭解，「取代」或「經……取代」包括如下隱含限制條件：此類取代係根據經取代之原子及取代基的容許價數，且取代產生穩定化合

物，例如其不會諸如藉由重排、環化、消除等自發發生轉換。如本文所使用，術語「經取代」預期包括有機化合物之全部容許取代基。在一廣義態樣中，可容許的取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及非分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於適當的有機化合物，可容許的取代基可為一或多個且相同或不同的。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。取代基可包括本文中所描述之任何取代基，例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯基、硫乙酸酯基或硫甲酸酯基)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯基、膦酸酯基、亞膦酸酯基、胺基、醯胺基、脒基、亞胺基、氰基、疊氮基、硫氫基、烷基硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應理解，取代基本身在適當時可經取代。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變化形式。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代與未經取代之變化形式兩者。

[0072] 術語「硫酸酯基」為此項技術中公認的且係指基團-OSO_3H或其醫藥學上可接受之鹽。

[0073] 術語「磺醯胺基」為此項技術中公認的且係指由以下通式表示之基團



其中R^{36}及R^{37}獨立地表示氫或烴基，諸如烷基，或R^{36}及R^{37}與一或多個插入原子一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0074] 術語「亞碸」為此項技術中公認的且係指基團-S(O)-R^{38}，

其中R^{38}表示烴基。

[0075] 術語「磺酸酯基」為此項技術中公認的且係指基團SO_3H或其醫藥學上可接受之鹽。

[0076] 術語「碸」為此項技術中公認的且係指基團$-S(O)_2-R^{39}$，其中R^{39}表示烴基。

[0077] 如本文所使用，術語「硫烷基」係指經硫醇基取代之烷基。

[0078] 如本文所使用，術語「硫酯基」係指基團$-C(O)SR^{40}$或$-SC(O)R^{40}$，其中R^{40}表示烴基。

[0079] 如本文所使用，術語「硫醚」等同於醚，其中氧經硫置換。

[0080] 術語「脲」為此項技術中公認的且可由以下通式表示：

其中R^{41}及R^{42}獨立地表示氫或烴基，諸如烷基，或任一存在之R^{41}與R^{42}及一或多個插入原子一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0081] 術語「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能基時遮蔽、降低或阻礙該官能基之反應性的一組原子。通常，在合成過程期間可根據需要選擇性移除保護基。保護基之實例可見於Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第3版, 1999, John Wiley & Sons, NY以及Harrison等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1-8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。代表性氧保護基包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧基羰基(「CBZ」)、三級丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基矽基(「TMS」)、2-三甲

基矽基-乙磺醯基(「TES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基(「FMOC」)、硝基-藜蘆氧基羰基(nitro-veratryloxycarbonyl)(「NVOC」)及其類似基團。代表性羥基保護基包括(但不限於)羥基經醯基化(酯化)或烷基化之基團，諸如苯甲基及三苯甲基醚，以及烷基醚、四氫哌喃基醚、三烷基矽基醚(例如TMS或TIPS基團)、二醇醚(諸如乙二醇及丙二醇衍生物)及烯丙基醚。

【0082】 在某些實施例中，本發明化合物可為外消旋的。在某些實施例中，本發明化合物可為一種鏡像異構物增濃的。舉例而言，本發明化合物可具有高於約30% ee、約40% ee、約50% ee、約60% ee、約70% ee、約80% ee、約90% ee或甚至約95%或更高ee。在某些實施例中，本發明化合物可具有超過一個立構中心。在某些此類實施例中，本發明之化合物可為一或多種非鏡像異構物增濃的。舉例而言，本發明化合物可具有高於約30% de、約40% de、約50% de、約60% de、約70% de、約80% de、約90% de或甚至約95%或更高de。

【0083】 在某些實施例中，治療性製劑可經增濃以主要提供化合物(例如式(I)或(II)或(III)之化合物)之一種鏡像異構物。鏡像異構性增濃混合物可包含例如至少約60莫耳%、或更佳至少約75莫耳%、約90莫耳%、約95莫耳%或甚至約99莫耳%之一種鏡像異構物。在某些實施例中，一種鏡像異構物增濃的化合物實質上不含另一鏡像異構物，其中實質上不含意謂與例如組合物或化合物混合物中之另一鏡像異構物之量相比，所討論之物質佔少於約10%、或少於約5%、或少於約4%、或少於約3%、或少於約2%、或少於約1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有約98公克第一鏡像異構物及約2公克第二鏡像異構物，則稱其含有約98莫耳%第一鏡

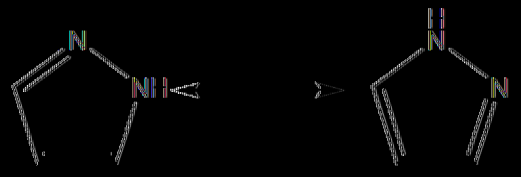
像異構物及僅約2%第二鏡像異構物。

【0084】 在某些實施例中，治療性製劑可經增濃以主要提供化合物(例如式(I)或(II)或(III)之化合物)之一種非鏡像異構物。非鏡像異構性增濃混合物可包含例如至少約60莫耳%、或更佳至少約75莫耳%、約90莫耳%、約95莫耳%或甚至約99莫耳%之一種非鏡像異構物。

【0085】 如本文所使用，術語「立體異構物」係指具有相同分子構成及連接性但具有原子之不同三維空間排列的異構分子。立體異構物為原子空間排列不同而非原子連接次序不同的異構物。在一些實施例中，「立體異構物」係指結構中包含一或多個不對稱中心或立體阻礙之化合物之各種立體異構形式。在一些實施例中，立體異構物為其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物、構型異構物或互變異構物。在一些實施例中，本文所描述之化合物可呈個別鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物(例如構型異構物)形式，或可呈立體異構物之混合物形式，包括外消旋混合物及一或多種立體異構物增濃之混合物。在一些實施例中，立體異構物包括非鏡像異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物及鏡像異構物之混合物。在一些實施例中，本文所提供之化合物可為構型異構物。在某些實施例中，構型異構物為由於圍繞單鍵之位阻旋轉而產生之立體異構物，其中因立體應變或其他促成因素所引起之能量差異產生高至足以允許分離個別構形異構物之旋轉阻障。可藉由熟習此項技術者已知之方法(包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及對掌性鹽的形成及結晶)而自混合物中分離出立體異構物；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構物。參見例如Jacques等人，*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人，*Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E.L.

Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268頁 (E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0086] 在一典實施例中，化合物中之部分以互變異構物之混合物形式存在。「互變異構物」為部分或化合物之容易與另一結構異構物相互轉化的結構異構物。舉例而言，吡唑環具有兩種互變異構物：



，

其π鍵及氫原子之位置不同。除非另外明確陳述，否則部分或化合物之一種互變異構物之同式涵蓋所有可能的互變異構物。

[0087] 術語「哺乳動物」包括人類個體、靈長類動物及商業相關的哺乳動物，諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或禽類，包括商業相關的禽類，諸如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。預期向其進行投與的術語「個體」包括(但不限於)人類(亦即任何年齡群之男性或女性，例如兒科個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成年個體(例如青年人、中年人或老年人))及/或其他靈長類動物(例如食蟹獼猴、恆河猴)。在某典實施例中，哺乳動物為人類個體。

[0088] 如本文所使用，「預防」病症或病況之治療劑係指在統計學樣品中，相對於未經處理之對照樣品，減少病症或病況在經處理之樣品中之發生率，或相對於未經處理之對照樣品，延緩病症或病況之一或多種症狀之發作或降低其嚴重強度的化合物。

[0089] 術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性或治療性」治療為此項技術中公認的且包括向個體投與所揭示組合物中之

一或多者。若在臨床表現非吾人所樂見之病況(例如，個體之疾病或其他非吾人所樂見之病狀)之前投與，則治療為預防性的(亦即，其保護個體以免罹患非吾人所樂見之病況)，而若在表現非吾人所樂見之病況之後投與，則治療為治療性的(亦即，意欲減輕、改善或穩定現有的非吾人所樂見之病況或其副作用)。

【0090】 術語「前藥」意欲涵蓋在生理條件下轉化為本發明之治療活性劑的化合物。製備前藥之通用方法在於包括一或多個在生理學條件下水解產生所要分子的所選部分。在其他實施例中，前藥藉由個體之酶活性轉化。舉例而言，酯或碳酸酯(例如醇或羧酸之酯或碳酸酯)係本發明之較佳前藥。在某些實施例中，上文所表示之調配物中的如本文所揭示之一些或全部化合物可經對應的適合前藥置換，例如其中母化合物中之羥基呈現為酯或碳酸酯或羧酸。

【0091】 如本文所使用，「有效量」係指足以達成所要生物作用之量。如本文所使用，「治療有效量」係指足以達成所要治療作用之量。舉例而言，治療有效量可指足以改善癌症之至少一種徵象或症狀的量。

【0092】 對治療方法的「反應」可尤其包括負性症狀之減少或改善、疾病或其症狀之進展減慢、有益症狀或臨床結果增加、副作用減輕、疾病穩定、疾病部分或完全治癒。

【0093】 在某些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽係選自由以下組成之群：烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽、L-精胺酸鹽、苄苯乙胺(benenthamine)鹽、苄星(benzathine)鹽、甜菜鹼鹽、氫氧化鈣鹽、膽鹼鹽、丹醇鹽、二乙醇胺鹽、二乙胺鹽、2-(二乙基胺基)乙醇鹽、乙醇胺鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡糖胺鹽、海卓胺

(hydrabamine)鹽、1H-咪唑鹽、鋰鹽、L-離胺酸鹽、鎂鹽、4-(2-羥乙基)味啉鹽、哌啡鹽、鉀鹽、1-(2-羥乙基)吡咯定鹽、鈉鹽、三乙醇胺鹽、緩血酸胺鹽、Na鹽、Ca鹽、K鹽、Mg鹽及Zn鹽。

[0094] 在特定實施例中，醫藥學上可接受之鹽為選自由以下組成之群的溶劑合物：水、甲醇、乙醇及二甲基甲醯胺。

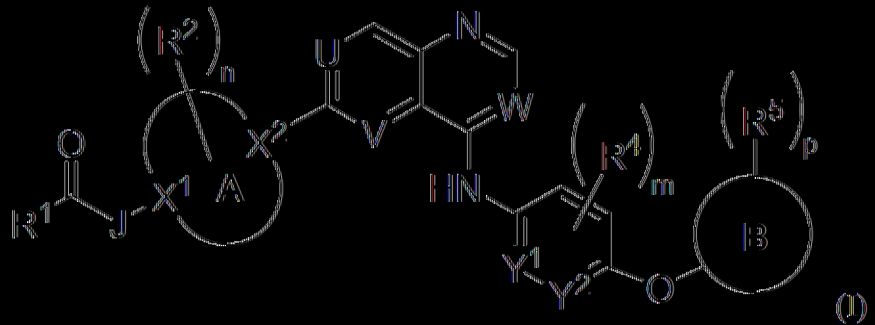
[0095] 在某些實施例中，化合物為包括醫藥學上可接受之賦劑或賦形劑的醫藥組合物。

[0096] 在特定實施例中，組合物呈選自由以下組成之群的形式：錠劑、膠囊、顆粒劑、復原用凍乾物、粉劑、溶液、糖漿、栓劑、注射劑、懸浮液、輸注劑、經皮遞送系統(諸如乳膏、凝膠、軟膏)及適合於外用投與之溶液。

[0097]

化合物

本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(I)

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環

基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2)伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^e；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

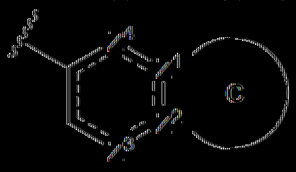
Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

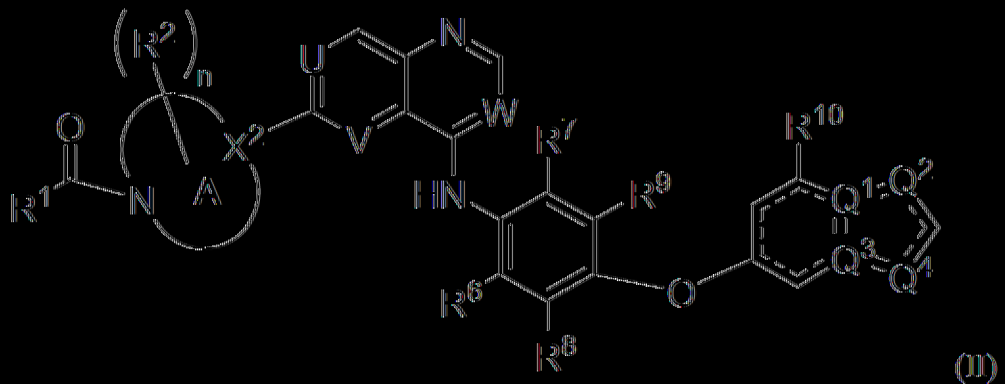
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0098] 在式(I)之一典實施例中，其限制條件為V為N；或環B為  ，其中C為5或6員雜芳基；Y^1、Y^2、Y^3及Y^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環B之任一原子可經R^5取代。

[0099] 在一典態樣中，本發明提供一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(II)

其中：

環A為4至7員雜環基；

R^1為 ；

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}及R^{a4}各自獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之$-CH_2O-C_{1-5}$烷基、視情況經取代之$-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$烷基、視情況經取代之$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個鄰位出現之R^2一起為側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_1-C_4 (例如C_1-C_2)伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成雜環；

W為N或CR^e；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

R^6、R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

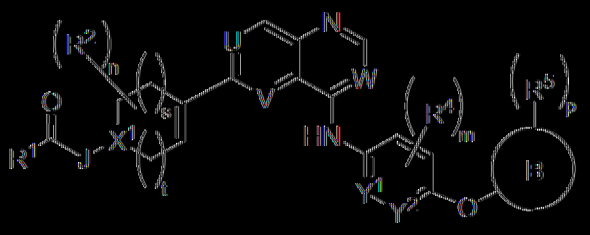
R^{10}為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

Q^1、Q^2、Q^3及Q^4各自獨立地為NR^f或CR^g，其限制條件為Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為CR^g；

R^f在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；且

R^g在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在。

【0100】 在一些態樣中，本發明提供一種式(I-i)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(I-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環 B 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；

R^{a1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

s為0、1或2；

t為1或2；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；其限制條件為U及V中之至少一者為N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至6員雜環；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

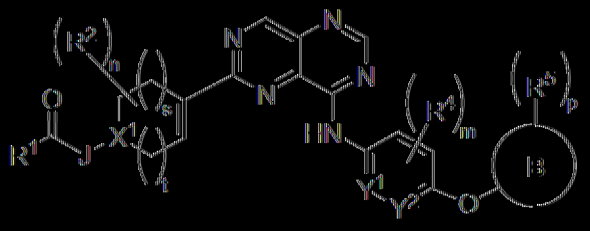
R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

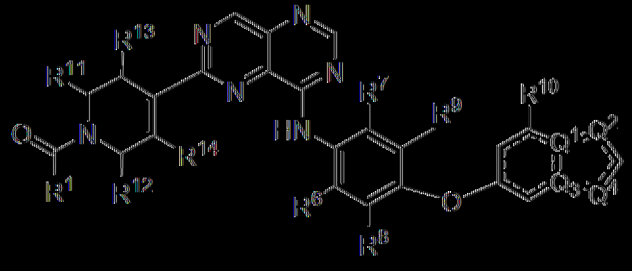
[0101] 在某些態樣中，式(I-i)化合物為式(I-i-a)化合物：



(I-i-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[0102] 在某些態樣中，式(I-i-a)化合物為式(I-i-a1)化合物：



(I-i-a1)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

R^6、R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^{10}為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

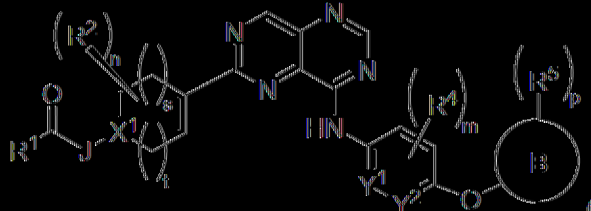
價數允許時，Q^1、Q^2、Q^3及Q^4各自獨立地為NR^f或CR^g，其限制條件為Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為CR^g；

R^f在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；

R^g在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；且

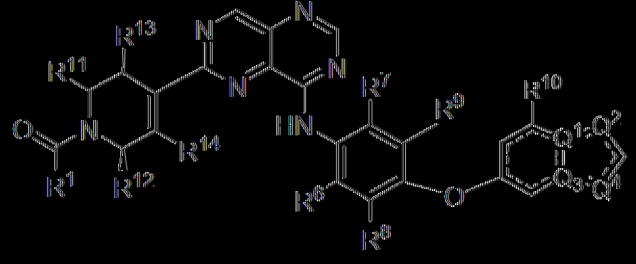
R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基，或R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之兩者一起形成C_{1-4}伸烷基橋。

[0103] 在某些態樣中，式(I-i)化合物為式(I-i-a0)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



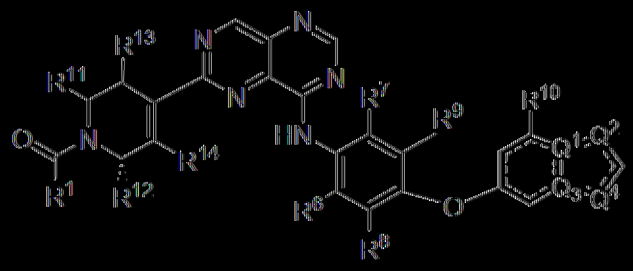
(I-i-a0)。

[0104] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



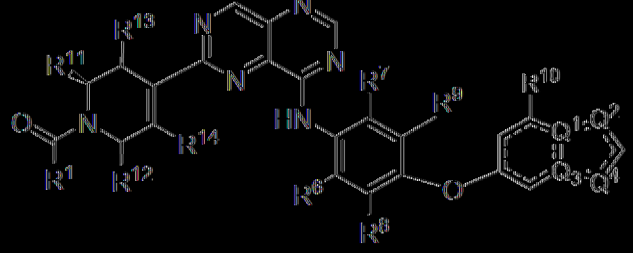
。

[0105] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



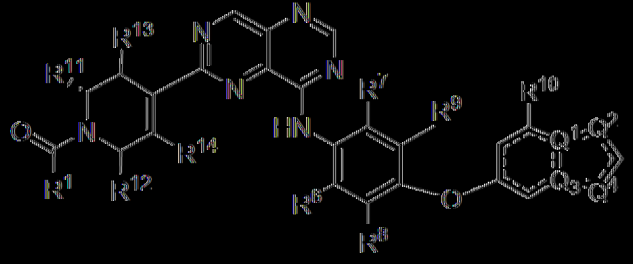
。

[0106] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



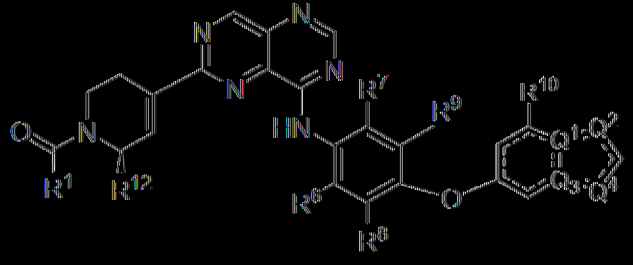
。

[0107] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



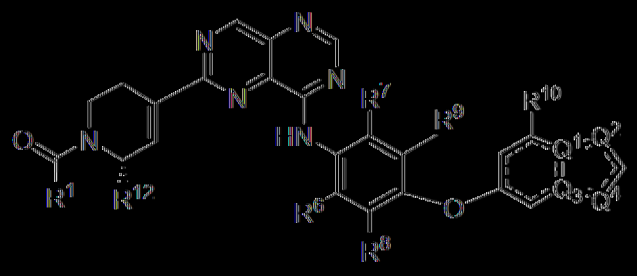
。

[0108] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



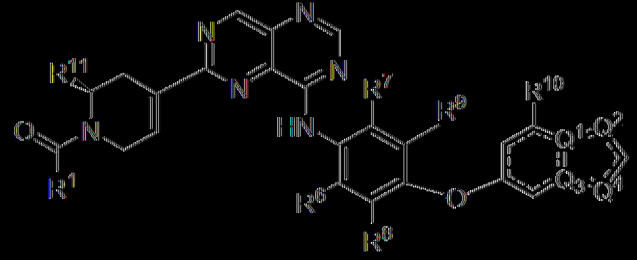
。

[0109] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



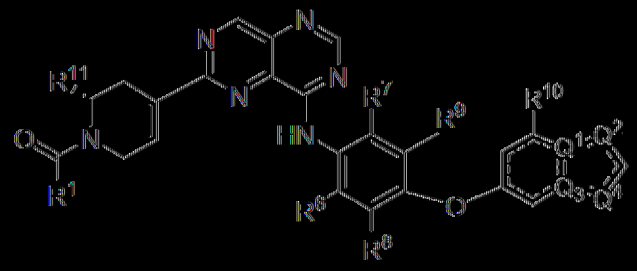
。

[0110] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



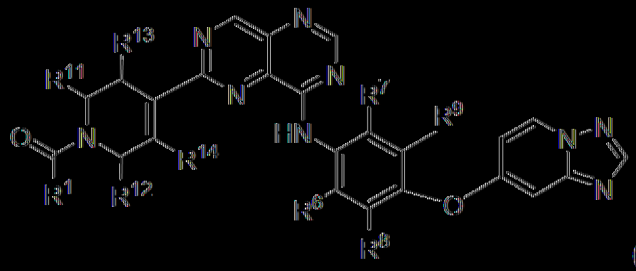
。

[0111] 在某些實施例中，式(I-i-a1)化合物具有下式，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



。

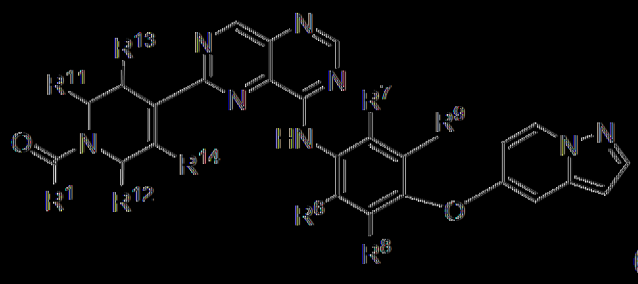
[0112] 在某些態樣中，式(I-i-a1)化合物為式(I-i-a2)化合物：



(I-i-a2)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

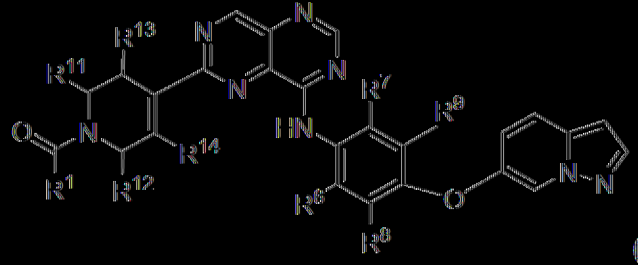
[0113] 在某些態樣中，式(I-i-a1)化合物為式(I-i-a3)化合物：



(I-i-a3)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

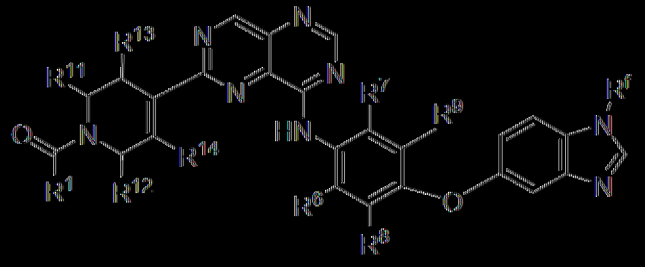
[0114] 在某些態樣中，式(I-i-a1)化合物為式(I-i-a4)化合物：



(I-i-a4)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

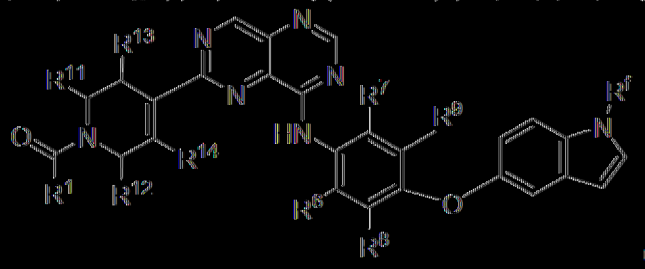
[0115] 在某些態樣中，式(I-i-a1)化合物為式(I-i-a5)化合物：



(I-i-a5)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

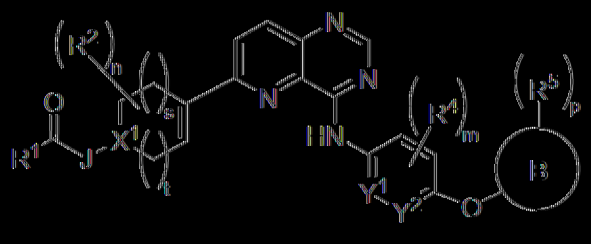
[0116] 在某些態樣中，式(I-i-a1)化合物為式(I-i-a6)化合物：



(I-i-a6)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

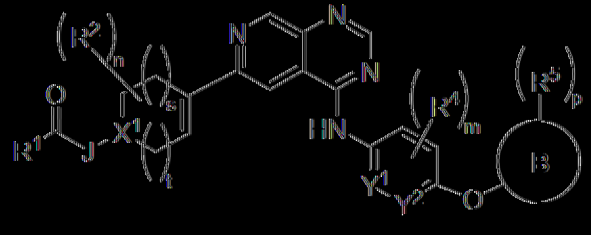
[0117] 在某些態樣中，式(I-i)化合物為式(I-i-b)化合物：



(I-i-b)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[0118] 在某些態樣中，式(I-i)化合物為式(I-i-c)化合物：



(I-i-c)

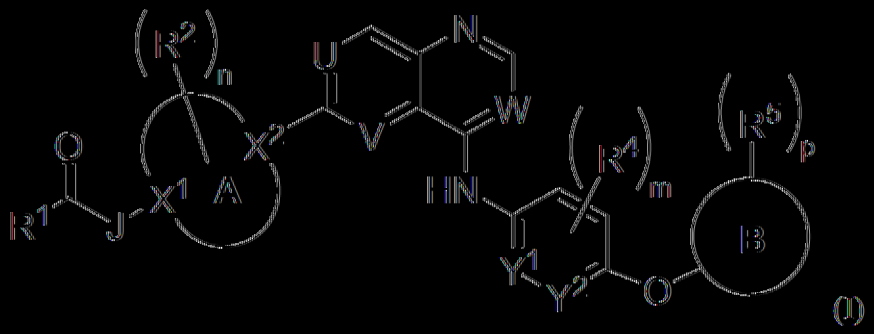
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[0119] 在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，其中s為0且t為1或2。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，其中s為1且t為1或2。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，其中s為2且t為1或2。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，其中s為1且t為1。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，其中s為1且t為2。

[0120] 在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，R^{11}為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施

例中，R^{11}為甲基。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，R^{12}為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在式(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)中之任一者之一個實施例中，R^{12}為甲基。

[0121] 在某些態樣中，本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環 為6至10員雙環雜環基或3至5員或7至8員單環雜環基；

環 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經1個或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個鄰位出現

之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；

W為N或CR^e；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

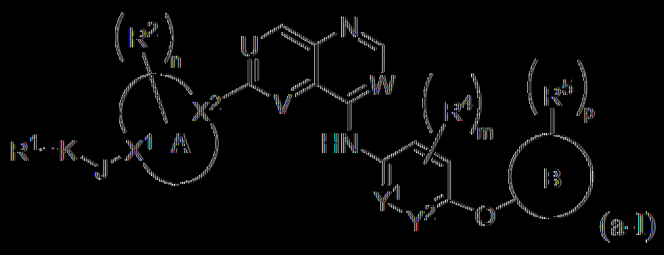
R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

【0122】 在某些態樣中，本發明提供式(a-I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(a-1)

其中：

環 A 為3至10員雜環基；

環 B 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{a1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-4}烷基；

K為鍵、C(=O)或SO_2；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C(=O)、CH或N；

U為CR^c或N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

V為CR^d或N；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

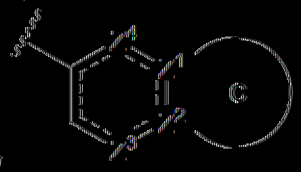
Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；

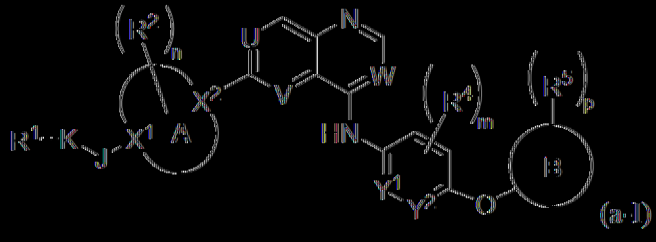
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-6}烷基或視情況經取代之C_{1-6}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)；

其限制條件為K為C=O；V為N或環 為  ，其中 為5或6員雜芳基；Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環 之任一原子可經R^5取代。

[0123] 在某些態樣中，本發明提供式(a-1)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(a-1)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環Ⓐ為3至10員雜環基；

環Ⓑ為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

K為鍵或SO_2；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

R^c為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

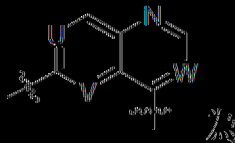
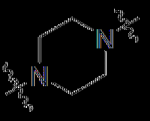
R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

實數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

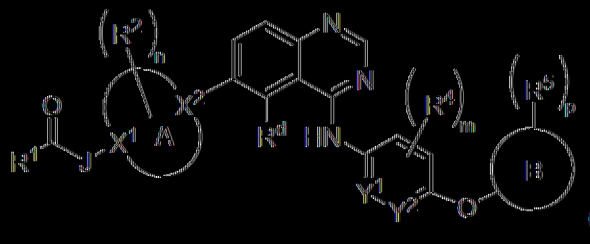
R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

實數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0124] 在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為鍵。在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為C(=O)。在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，K為SO_2。在式(a-I)(或其子式)之一個實施例中，J為鍵；X^1為N；且K為C(=O)。在式(a-I)(或其子式)之其他實施例中，J為鍵；X^1為N；且K為SO_2。在式(a-I)(或其子式)之其他實施例中，J為鍵；X^1為N；且K為鍵。在式(a-I)(或其子式)之其他實施例中，J為鍵；X^1為N；K為鍵；且R^1為CN。

[0125] 在式(I)、(II)、(I-i)或(a-I)(或其子式)之一個實施例中，其限制條件為當  為 ，環 為  ，Y^1及Y^2各自獨立地為CR^4時，Y^2中之R^4為烷基且Y^1中之R^4為鹵基。在一個實施例中，Y^2中之R^4為甲基。在一個實施例中，Y^1中之R^4為氟基。在一個實施例中，Y^2中之R^4為甲基，且Y^1中之R^4為氟基。

[0126] 在某些態樣中，本發明提供式(B)化合物：



(I3)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環 Ⓐ 為3至10員雜環基；

環 Ⓑ 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經1個、2個或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C、-CH-或N；

R^d為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少

一者為CH或CR⁴；

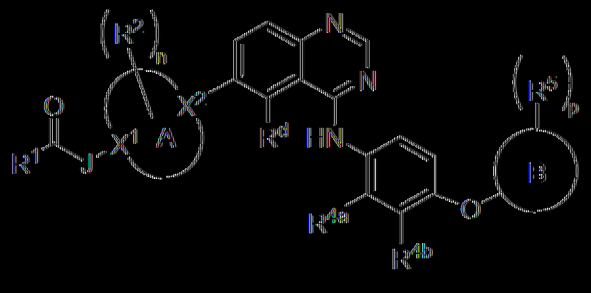
R⁴在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₁₋₆烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R⁵在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₁₋₆烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0127] 在某些態樣中，式(B)化合物為式(B-i)化合物：



(B-i)

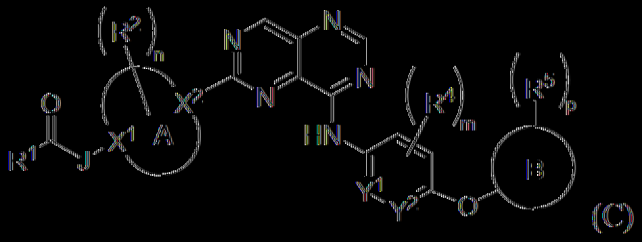
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中R⁴ᵃ及R⁴ᵇ中之每一者獨立地為鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₁₋₆烷氧基。

[0128] 在式(B-i)(或其子式)之某些實施例中，R⁴ᵃ為鹵基，且R⁴ᵇ為視情況經取代之C₁₋₆烷基。在式(B-i)(或其子式)之某些實施例中，R⁴ᵃ為F或Cl，且R⁴ᵇ為甲基。在式(B-i)(或其子式)之某些實施例中，R⁴ᵇ為鹵基，且R⁴ᵃ為視情況經取代之C₁₋₆烷基。在式(B-i)(或其子式)之某些實施例中，R⁴ᵇ為F或Cl，且R⁴ᵃ為甲基。在式(B-i)(或其子式)之某些實施例中，R⁴ᵃ及R⁴ᵇ中之每一者獨立地為鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₁₋₆烷氧基；且Rᵈ為鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₁₋₆烷氧基，或Rᵈ及出現一次之R²與插入原子一起形成3至6員雜環。在某些實施例中，R⁴ᵃ及R⁴ᵇ中之每一者獨立地為鹵基(例如F或Cl)、

視情況經取代之C_{1-5}烷基(例如甲基)，R^d為鹵基(例如F)。在某些實施例中，R^{4a}及R^{4b}中之每一者獨立地為鹵基(例如F或Cl)、視情況經取代之C_{1-5}烷基(例如甲基)，R^d為視情況經取代之C_{1-5}烷氧基。在某些實施例中，R^{4a}及R^{4b}中之每一者獨立地為鹵基(例如F或Cl)、視情況經取代之C_{1-5}烷基(例如甲基)，R^d為視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，且出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環。

[0129] 在某些態樣中，本發明提供式(C)化合物：



(C)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個鄰位出現

之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)，其限制條件為當Ⓐ為具有一個或兩個N環原子之6員單環雜環基時，n為2或3；

X^2為C=O、CH或N；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

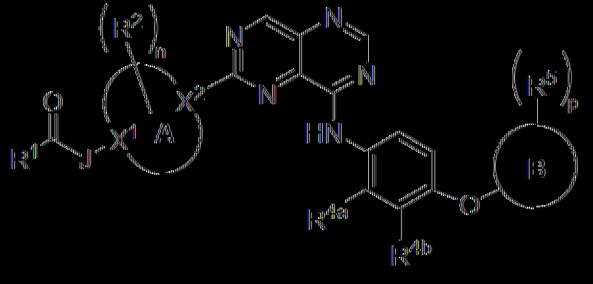
R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0130] 在某些態樣中，本發明提供式(D)化合物：



(D)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環Ⓐ為3至10員雜環基；

環Ⓑ為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基；或兩個鄰位出現之R^2一起為側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_1-C_4(例如C_1-C_2)伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

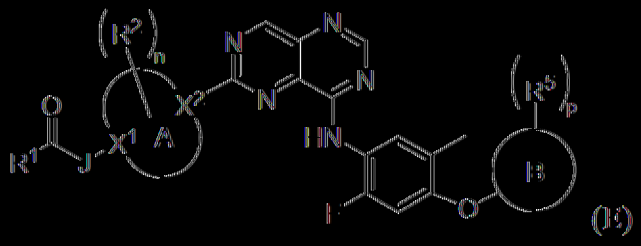
X^2為$-C-$、$-CH-$或N；

R^{4a}及R^{4b}中之每一者獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[0131] 在某些態樣中，本發明提供式(E)化合物：



(E)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環 為3至10員雜環基；

環Ⓑ為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C-、-CH-或N；

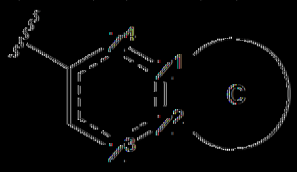
R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

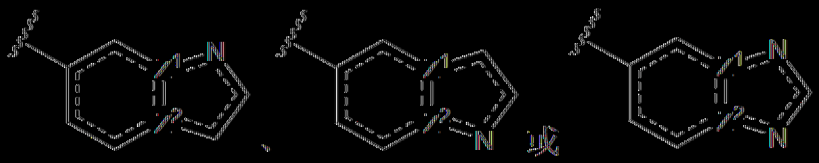
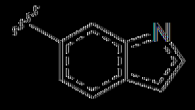
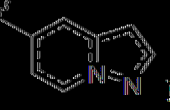
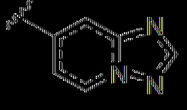
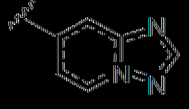
[0132] 在式(I)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)及其子式中之任一者之某些實施例中，環Ⓐ為包含至少一個氮原子之雜環基。在一些實施例中，環Ⓐ為3至10員雜環基。在一些實施例中，環Ⓐ為6至10員雙環雜環基或3至5員或7至8員單環雜環基。在一些實施例中，環Ⓐ為含有至少一個氮(例如一個或兩個氮)環原子之4至7員單環雜環基。在一些實施例中，環Ⓐ為6員單環雜環基。在一些實施例中，環Ⓐ為具有一個或

兩個氮之6員單環雜環基。在一些實施例中，環 為6至10員螺雙環雜環基。在一些實施例中，環為6至10員稠合雙環雜環基。在一些實施例中，環為部分不飽和雜環基。在某些實施例中，環包含存在至少一個雙鍵。在某些實施例中，環為氮雜環丁烷基、螺環雙氮雜環丁烷基、吡咯啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌啡基、四氫吡啶基、氮雜環庚烷基或四氫氮呯基。在某些此類實施例中，環為哌啡基或四氫吡啶基。在一些實施例中，環為四氫吡啶基。在其他實施例中，環為哌啡基。在另其他實施例中，環為螺環雙氮雜環丁烷基。

[0133] 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)及其子式中之任一者之某些實施例中，環 為6至10員芳基。在一些實施例中，環為5員至10員雜芳基。在某些實施例中，環包含1至3個氮原子。在某些此類實施例中，環包含存在至少一個氮原子。在一些實施例中，環為雙環雜芳基。在某些實施例中，環為9或10員雙環雜芳基。在某些此類實施例中，環為9員雙環雜芳基。

[0134] 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)及其子式中之任一者之某些實施例中，環為  ， 為5或6員雜芳基；Y^1、Y^2、Y^3及Y^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環之任一原子可經R^5取代。在一些實施例中，Y^1、Y^2、Y^3及Y^4中之至少一者為N。在一些實施例中，Y^1、Y^2、Y^3及Y^4中存在至少一者為N。在某些實施例中，Y^1或Y^2為N。在一些實施例中，Y^1為C且Y^2為N。在某些實施例中，環(包括Y^1及Y^2)包含1至3個氮原子。

在某些此類實施例中，環 C (包括Z^1及Z^2)包含有且僅有三個氮原子。

[0135] 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)及其子式中之任一者之某些實施例中，環 B 為  、或，且價數允許時，環 B 之任一原子可經R^5取代。在一些實施例中，環 B 為  、 、 、  或  ，且價數允許時，環 B 之任一原子可經R^5取代。在某些實施例中，環 B 為  ，且價數允許時，環 B 之任一原子可經R^5取代。

[0136] 在一些實施例中，R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基。在一些實施例中，R^5在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基。

[0137] 在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。在一些實施例中，p為3。

[0138] 在一些實施例中，R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^1為C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代。在一些實施例中，R^1為C_{2-5}烯基或C_{2-5}炔基，其中該烯基或炔基視情況經出現一或多次

之R^a取代。

【0139】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^1為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^1為C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{2-5}烯基。在一些實施例中，R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{2-5}炔基。在一些實施例中，R^1為乙烯基、乙炔基、甲基、乙基或環氧乙烷基。在一些實施例中，R^1為乙烯基。在一些實施例中，R^1為乙烯基。在一些實施例中，R^1為乙炔基。

【0140】 在一些實施例中，R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；且R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^a為C_{1-5}烷基(例如甲基或乙基)。在某些實施例中，R^a為C_{1-5}鹵烷基。在某些實施例中，R^a為-O-C_{1-5}烷基(例如甲氧基)。在某些實施例中，R^a為鹵素(例如F或Cl)。在某些實施例中，R^a為CN。在某些實施例中，R^a為$N(R^{n1})_2$。在某些實施例中，R^a為$N(CH_3)_2$。

【0141】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^1經至少一個視情況經C_{1-5}烷

基取代之R^a取代。在某些此類實施例中，R^a視情況經胺或雜環取代，且該胺或該雜環視情況經烷基取代。在一些實施例中，R^1經至少一個為二烷基胺基甲基之R^a取代。在某些實施例中，R^1經有且僅有一個為二烷基胺基甲基之R^a取代。在某些此類實施例中，二烷基胺基甲基為二甲基胺基甲基。在其他實施例中，R^1經至少一個為氟基、甲基、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基之R^a取代。在其他實施例中，R^1未經R^a取代。在一個實施例中，R^1未經取代。

【0142】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^1為炔基。在某些實施例中，R^a為視情況經取代之烷基。在某些此類實施例中，R^a為甲基。

【0143】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(I-i-a3)、(I-i-a4)、(I-i-a5)、(I-i-a6)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^1為乙烯基、乙炔基、甲基、乙基或環氧乙烷基，且經至少一個為CN、F、Cl、$-CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-CO_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基之R^a取代。在一些實施例中，R^1為乙烯基或乙炔基，且經至少一個為CN、F、Cl、$-CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-CO_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基之R^a取代。在一些實施例中，R^1為甲基、乙基或環氧乙烷基，且經至少一個為CN、F、Cl、$-CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-CO_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基之R^a取代。

【0144】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，J為NR^b；且X^1為CH。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^b為氫或甲基。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^b為氫。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，J為鍵且X^1為N。

【0145】 在一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個鄰位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為C_{1-5}烷基。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為甲基。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為C_{1-5}鹵烷基。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為CH_2F。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為CHF_2。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，兩個鄰位出現之

R^2一起為側氧基部分。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^2在每次出現時獨立地為甲基或CH_2F，或兩個geminal位出現之R^2一起為側氧基部分。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，兩個非geminal位出現之R^2一起形成亞甲基或伸乙基橋。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成雜環。

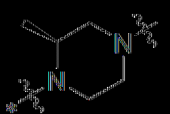
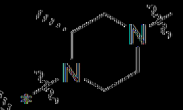
【0146】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，價數允許時，n為0或1至2之整數(包括本數)。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，n為0。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，n為1。在其他實施例中，n為2。

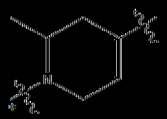
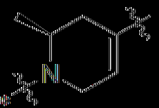
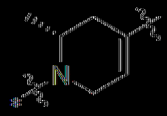
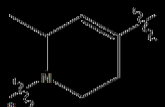
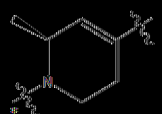
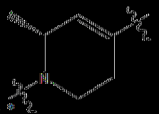
【0147】 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，n為1，且R^2連接至鄰近X^1之原子(例如，R^2位於6員環A中之X^1之鄰位)。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E) (及其子式)中之任一者之一些實施例中，n為1，且R^2連接至鄰近X^2之原子(例如，R^2位於6員環A中之X^2之鄰位)。R^2之存在可在R^2所連接之原子處產生對掌性中心。在一個實施例中，化合物在R^2所連接之原子處具有R組態。在一個實施例中，化合物在R^2所連接之原子處具有S組態。在一個實施例中，

化合物為R^2所連接之原子處之外消旋混合物。

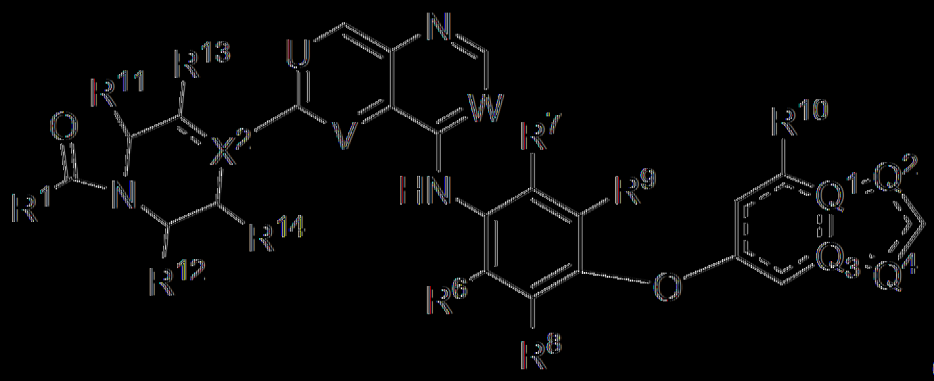
[0148] 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，n為1，且R^2連接至鄰近N-C(=O)-R^1之原子(例如，R^2位於6員環A中之N-C(=O)-R^1之鄰位)。在一個實施例中，n為1，且R^2連接至鄰近X^2之原子(例如，R^2位於6員環A中之X^2之鄰位)。R^2之存在可在R^2所連接之原子處產生對掌性中心。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，化合物在R^2所連接之原子處具有R組態。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，化合物在R^2所連接之原子處具有S組態。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，化合物為R^2所連接之原子處之外消旋混合物。

[0149] 在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，價數允許時，m為0或1至2之整數(包括本數)。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，m為0。在式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-b)、(I-i-c)、(a-I)、(B)、(B-i)、(C)、(D)及(E)（及其子式）中之任一者之一典實施例中，m為1。在其他實施例中，m為2。

[0150] 在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例

中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。在一個實施例中，環A（包括任何取代基R^2）為  。如本文所使用，*係指與C(=O)-R^1之連接點，且J為鍵。

[0151] 在某些態樣中，式(II)化合物為式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物：



(III)

其中：

R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；或R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中非鍵位出現的兩者一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋。

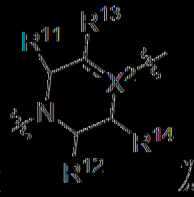
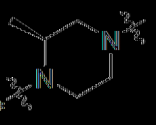
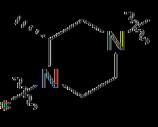
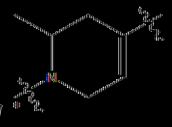
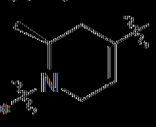
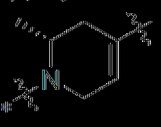
[0152] 在一些實施例中，R^{11}及R^{12}中之至少一者為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在某些此類實施例中，R^{11}及R^{12}中之至少一者為甲基。在一些實施例中，R^{13}及R^{14}中之至少一者為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在某些

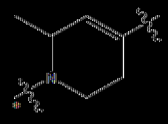
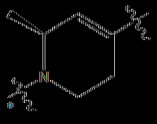
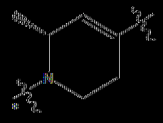
實施例中，R^{13}及R^{14}中之至少一者為甲基。在一典實施例中，R^{1}與R^{13}及R^{14}中之一者與插入原子一起形成雜環。在其他實施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}為氫。

[0153] 在一個實施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中無一者為氫。在一個實施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之一者為氫，且R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之其他三者不為氫。在一個實施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之兩者為氫，且R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之其他兩者不為氫。

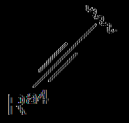
[0154] 在一個實施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之三者為氫，且R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之另一者不為氫。在一個實施例中，R^{12}、R^{13}及R^{14}為氫，且R^{11}不為氫。在一個實施例中，R^{11}、R^{13}及R^{14}為氫，且R^{12}不為氫。在一個實施例中，R^{11}、R^{12}及R^{14}為氫，且R^{13}不為氫。在一個實施例中，R^{11}、R^{12}及R^{13}為氫，且R^{14}不為氫。在一個實施例中，非氫基團為視情況經取代之烷基。在一個實施例中，非氫基團為甲基。

[0155] 非氫R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}之存在可在非氫R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}所連接之原子處產生對掌性中心。在一個實施例中，化合物在非氫R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}所連接之原子處具有R組態。在一個實施例中，化合物在非氫R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}所連接之原子處具有S組態。在一個實施例中，化合物為非氫R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}所連接之原子處之外消旋混合物。

[0156] 在一個實施例中，環  為  。在一個實施例中，環為  。在一個實施例中，環為  。在一個實施例中，環為  。在一個實施例中，環為  。在一個實施例中，環為


。在一個實施例中，環為  。在一個實施例中，環為  。如本文所使用，*係指與C(=O)R^1之連接點。

[0157] 在某些實施例中，X^2與連接至R^{13}之碳之間的鍵為雙鍵。在其他實施例中，X^2與連接至R^{13}之碳之間的鍵為單鍵。

[0158] 在一些實施例中，R^1為 。在其他實施例中，R^1為  。

[0159] 如本文所使用，R^{a1}獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基。在某些此類實施例中，R^{a1}為氫。在某些實施例中，R^{a1}為CN。在某些實施例中，R^{a1}為CN。在某些實施例中，R^{a1}為CH_2O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a1}為CH_2OCH_3。在某些實施例中，R^{a1}為視情況經取代之CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a1}為CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a1}為CH_2O-$(CH_2)_2$-O-CH_3。在某些實施例中，R^{a1}為視情況經取代之CO_2-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a1}為CO_2CH_3。

[0160] 如本文所使用，R^{a2}獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基。在某些此類實施例中，R^{a2}為氫。在一些實施例中，R^{a2}為視情況經取代之C_{1-5}烷基

或視情況經取代之3至6員雜環基。在一些實施例中，R^{a2}為甲基、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CO_2CH_3、-CH_2OCH_3、-$CH_2O(CH_2)_2CH_3$、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基。在一些實施例中，R^{a2}為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a2}視情況經胺或3至6員雜環取代，且該胺或該雜環視情況經C_{1-5}烷基取代。在一些實施例中，R^{a2}為二烷基胺基甲基。在某些實施例中，R^{a2}為二甲基胺基甲基。在其他實施例中，R^{a2}為氫。在某些實施例中，R^{a2}為CN。在某些實施例中，R^{a2}為CN。在某些實施例中，R^{a2}為-CH_2O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a2}為-CH_2OCH_3。在某些實施例中，R^{a2}為視情況經取代之-CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a2}為-CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a2}為-CH_2O-$(CH_2)_2$-O-CH_3。在某些實施例中，R^{a2}為視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基。在某些實施例中，R^{a2}為-CO_2CH_3。

【0161】 如本文所使用，R^{a3}獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CH_2O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基。在某些此類實施例中，R^{a3}為氫。在一些實施例中，R^{a4}為視情況經取代之C_{1-5}烷基。在某些此類實施例中，R^{a3}為甲基。在某些此類實施例中，R^{a3}為CN。在某些此類實施例中，R^{a3}為F。

【0162】 在一些實施例中，R^{a1}獨立地為氫或C_{1-5}烷基；R^{a2}獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CH_2O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；R^{n1}之各例項獨立

地為氫或C_{1-5}烷基；且R^{a3}獨立地為氫、鹵基、CN、視情況經取代之C_{1-5}烷基。

【0163】在一些實施例中，R^{a1}及R^{a2}連接在一起形成烯基。

【0164】在一些實施例中，R^{a1}及R^{a2}為氫。在一些實施例中，R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}為氫。

【0165】在某些實施例中，X^2為-C=。在其他實施例中，X^2為N。在其他實施例中，X^2為-CH-。

【0166】在一些實施例中，其中U為CR^c。在某些此類實施例中，R^c為氟基。在一些實施例中，R^c為氫。在其他實施例中，U為N。

【0167】在某些實施例中，V為CR^d。在一些實施例中，R^d為氫、氟基、甲基或甲氧基。在某些實施例中，R^d為甲氧基。在某些實施例中，R^d為氟基。在其他實施例中，V為N。

【0168】在一些實施例中，W為N。在一些實施例中，W為CR^e。在一些實施例中，W為CH或CF。

【0169】在一些實施例中，Y^1及Y^2為CR^4。在一些實施例中，Y^1為CR^4；且Y^2為N。

【0170】在一些實施例中，R^4在每次出現時獨立地為氟基、氯基、甲基、甲氧基或二氟甲基。

【0171】在某些實施例中，R^6及R^7各自獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之烷基。在一些實施例中，R^6及R^7各自獨立地為氫、氟基、甲氧基或二氟甲基。在某些實施例中，R^6及R^7為氫。在一些實施例中，R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵基或視情況經取代之烷基。在某些實施例中，R^8及R^9各自獨立地為氫、氯基或甲基。在一些實施例中，

R^8為甲基。在其他實施例中，R^9為氫。在一些實施例中，R^{10}為氫、氟基、氯基、甲基、乙基或甲氧基。在一些實施例中，R^{10}為氫。

【0172】在一個實施例中，R^6、R^7、R^8及R^9中無一者為氫。

【0173】在一個實施例中，R^6、R^7、R^8及R^9中之一者為氫，且R^6、R^7、R^8及R^9中之其他三者不為氫。在一個實施例中，R^7為氫，且R^6、R^8及R^9不為氫。在一個實施例中，R^9為氫，且R^6、R^7及R^8不為氫。

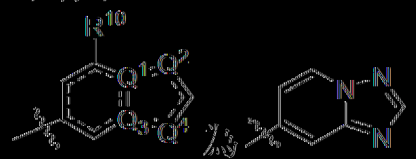
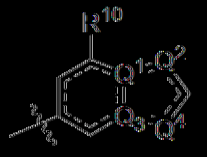
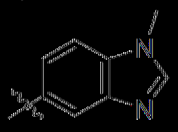
【0174】在一個實施例中，R^6、R^7、R^8及R^9中之兩者為氫，且R^6、R^7、R^8及R^9中之其他兩者不為氫。在一個實施例中，R^7及R^9為氫，且R^6及R^8不為氫。在一個實施例中，R^6及R^9為氫，且R^7及R^8不為氫。

【0175】在一個實施例中，R^6、R^7、R^8及R^9中之三者為氫，且R^6、R^7、R^8及R^9中之另一者不為氫。在一個實施例中，R^6、R^7及R^9為氫，且R^8不為氫。在一個實施例中，R^7、R^8及R^9為氫，且R^6不為氫。

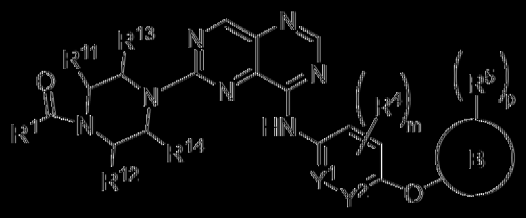
【0176】在一個實施例中，R^7及R^9為氫，R^6及R^8中之一者為視情況經取代之烷基，且R^6及R^8中之另一者為鹵基。在一個實施例中，R^7及R^9為氫，R^6為視情況經取代之烷基，且R^8為鹵基。在一個實施例中，R^7及R^9為氫，R^8為視情況經取代之烷基，且R^6為鹵基。在一個實施例中，視情況經取代之烷基為甲基。在一個實施例中，鹵基為氟基。在一個實施例中，R^7及R^9為氫，R^8為甲基，且R^6為氟基。

【0177】在一些實施例中，Q^1為CR^g，Q^2為CR^g，Q^3為CR^g，且Q^4為NR^f。在其他實施例中，Q^1為NR^f，Q^2為CR^g，Q^3為CR^g，且Q^4為NR^f。在其他實施例中，Q^1為CR^g，Q^2為CR^g，Q^3為NR^f，且Q^4為NR^f。在一些實施例中，Q^1為NR^f，Q^2為NR^f，Q^3為CR^g，且Q^4為NR^f。在另其他實施例中，Q^1為NR^f，Q^2為NR^f，Q^3為NR^f，且Q^4為CR^g。在另其他實施例

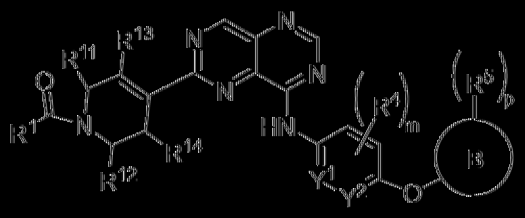
中，Q^1為CR^g，Q^2為NR^f，Q^3為CR^g，且Q^4為NR^f。在另其他實施例中，Q^1為CR^g，Q^2為NR^f，Q^3為NR^f，且Q^4為CR^g。在一典實施例中，R^f為氫、甲基或不存在。在某典實施例中，R^f為氫或不存在。在一典實施例中，R^g為氫。在一典實施例中，R^g不存在。

[0178] 在一個實施例中，  為。在一個實施例中，  為 。在一個實施例中， 為  。

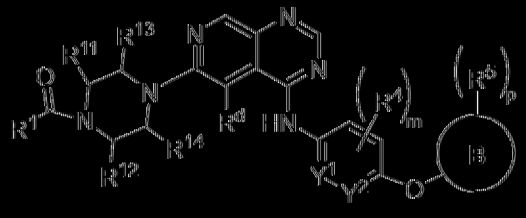
[0179] 在一個實施例中，化合物為下式中任一者之化合物：



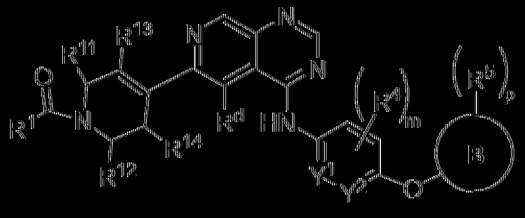
(I-A)、



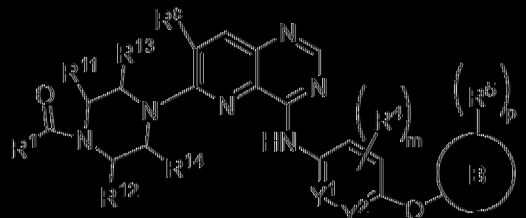
(I-B)、



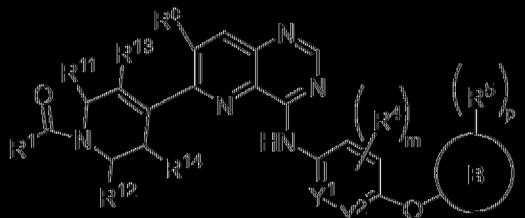
(I-C)、



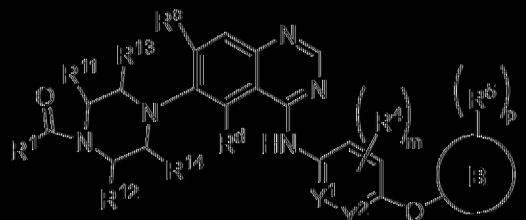
(I-D)、



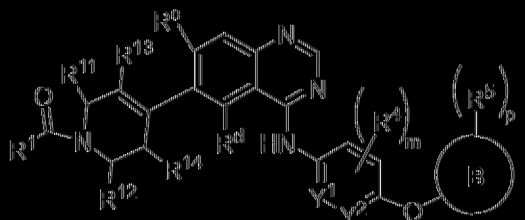
(I-E)、



(I-F)、



(I-G)或

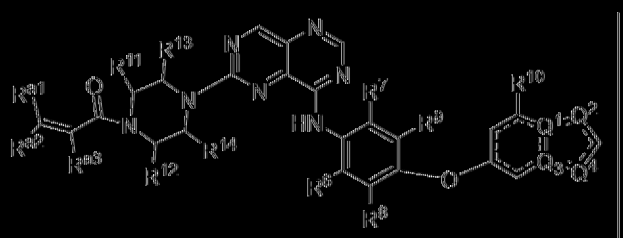


(I-H)，

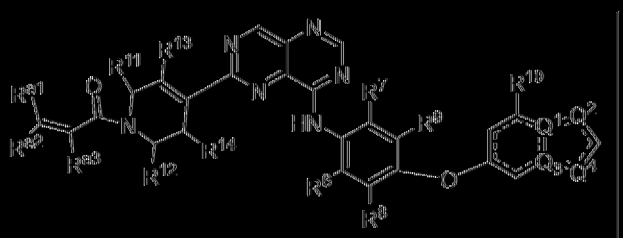
或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或非鏡像異構物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R1、R4、R5、R11、R12、R13、R14、Rc、Rd、Y1、Y2、環B、m及p如本文或其他處所定義。

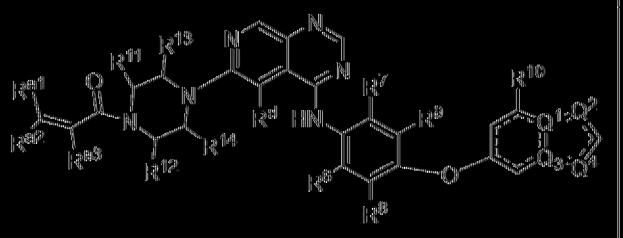
[0180] 在一個實施例中，化合物為下式中任一者之化合物：



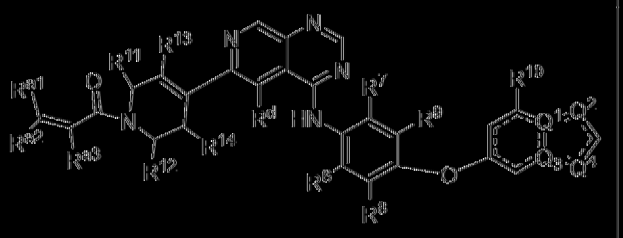
(III-A)、



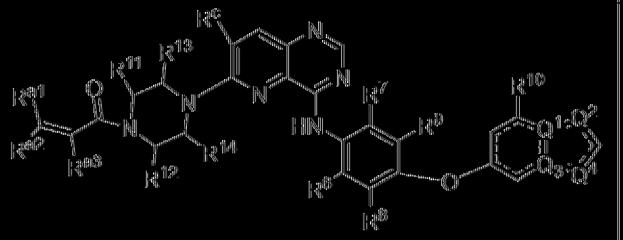
(III-B)、



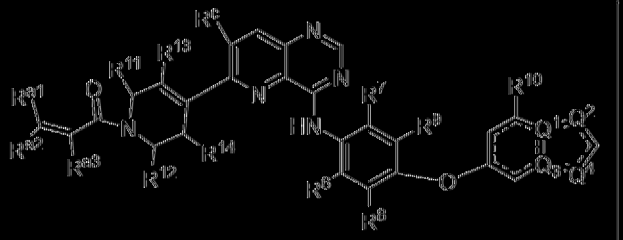
(III-C)、



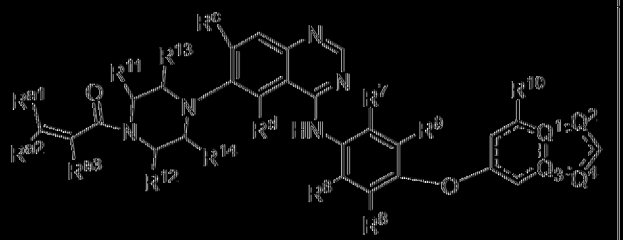
(III-D)、



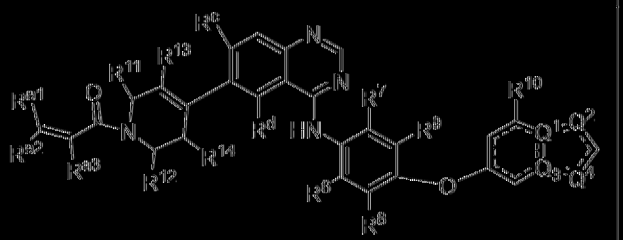
(III-E)、



(III-F)、



(III-G)或

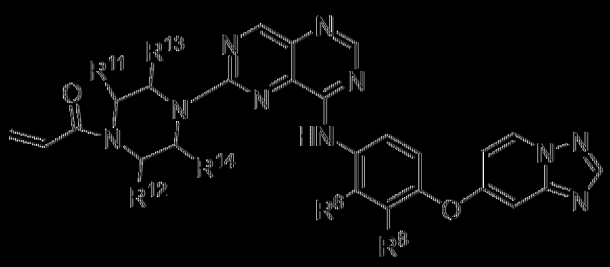


(III-H)，

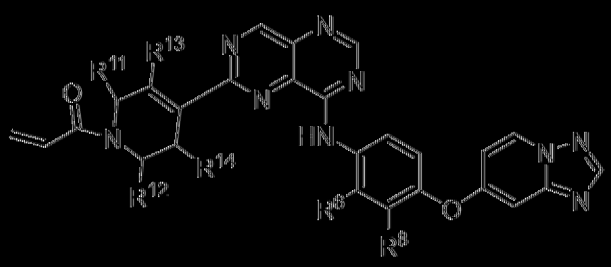
或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或非鏡像異構物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{c}、R^{d}、Q^{1}、Q^{2}、Q^{3}及Q^{4}如本文或其他處所定義。

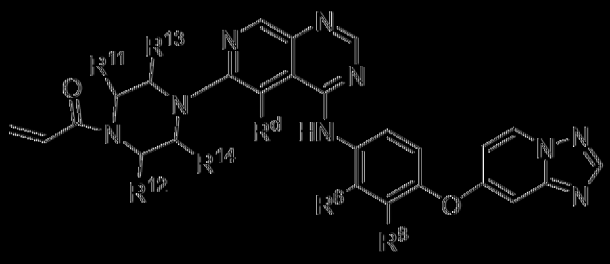
[0181] 在一個實施例中，化合物為下式中任一者之化合物：



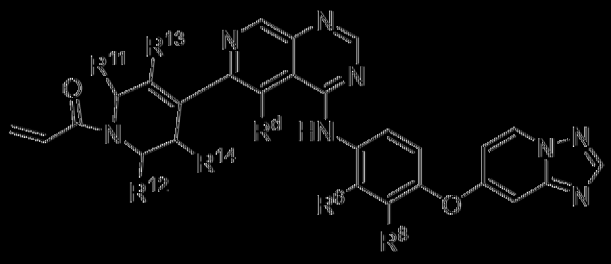
(III-A-1)、



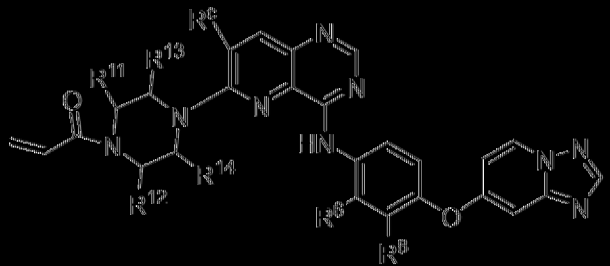
(III-B-1)、



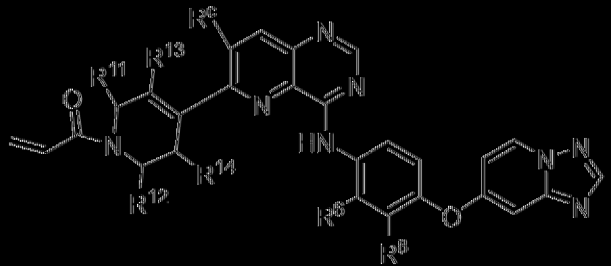
(III-C-1)、



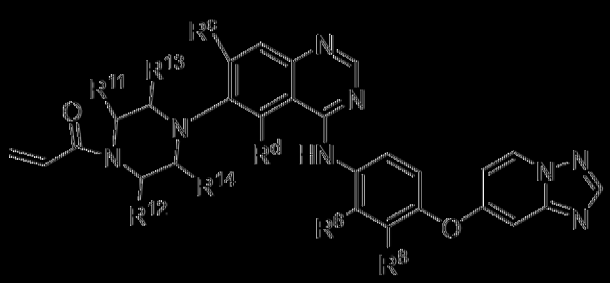
(III-D-1)、



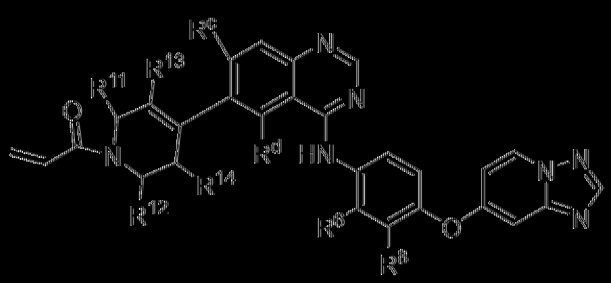
(III-E-1)、



(III-F-1)、



(III-G-1)或

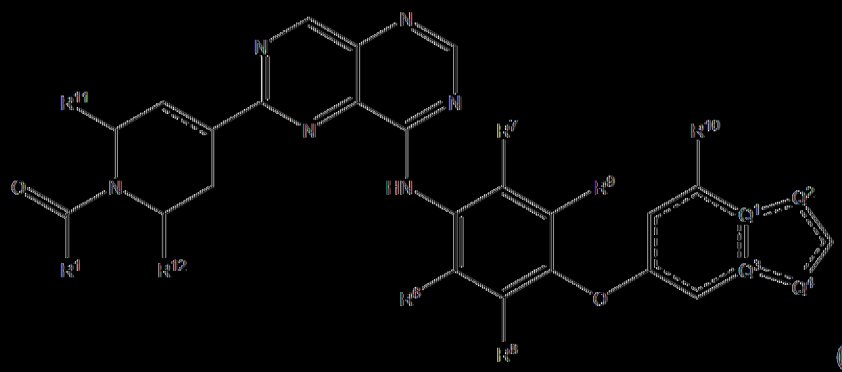


(III-H-1)，

或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或非鏡像異構物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，

其中R^6、R^8、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{c}及R^{d}如本文或其他處所定義。

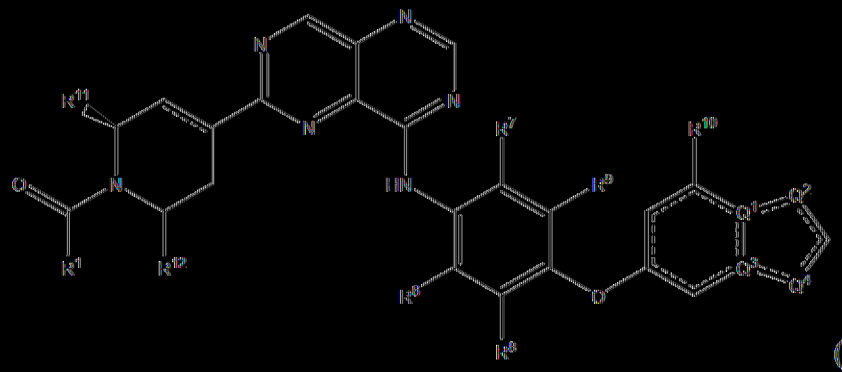
[0182] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-I-1)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-1)

其中Q^1至Q^4、R^1、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

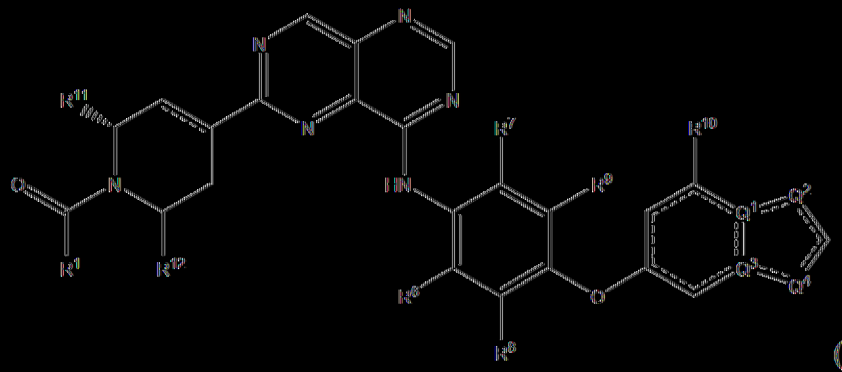
[0183] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-2)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-2)

其中Q^1至Q^4、R^1、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

[0184] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-3)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-3)

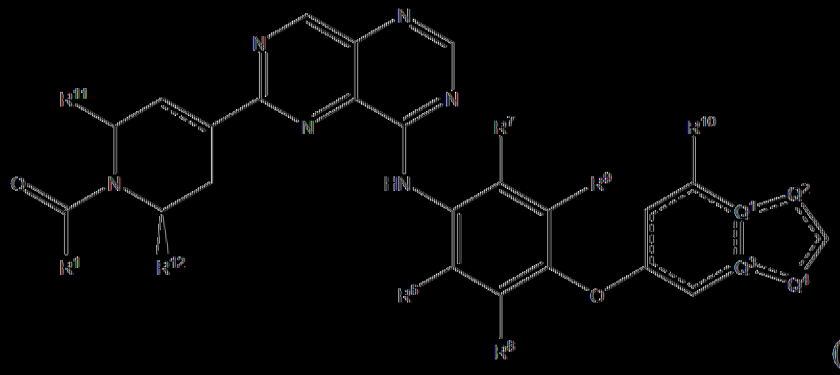
其中Q^1至Q^4、R^1、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

[0185] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-4)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

(III-1-4)

其中Q¹至Q⁴、R¹、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及R¹²如本文所定義。

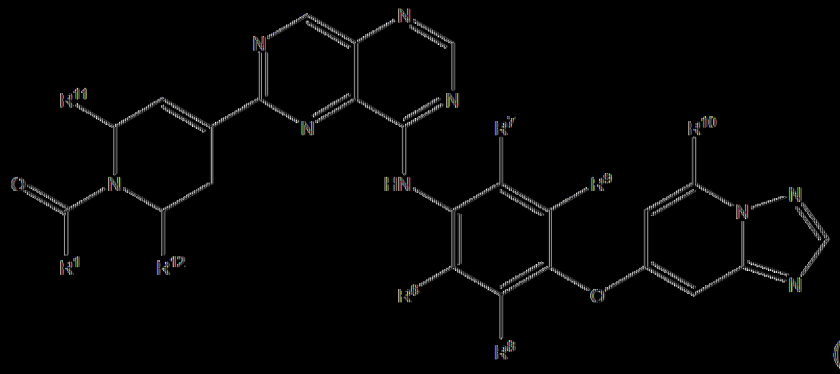
[0186] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-5)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-5)

其中Q¹至Q⁴、R¹、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及R¹²如本文所定義。

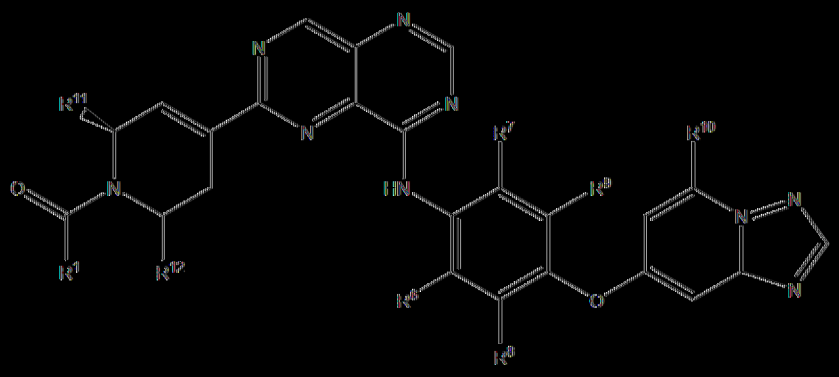
[0187] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-6)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-6)

其中R¹、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及R¹²如本文所定義。

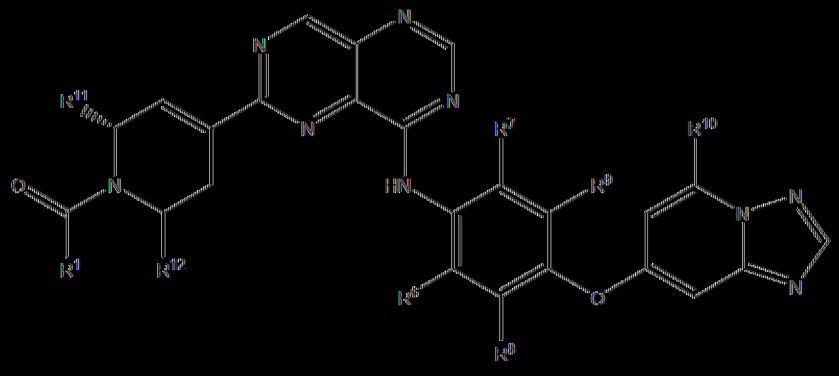
[0188] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-7)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-7)

其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

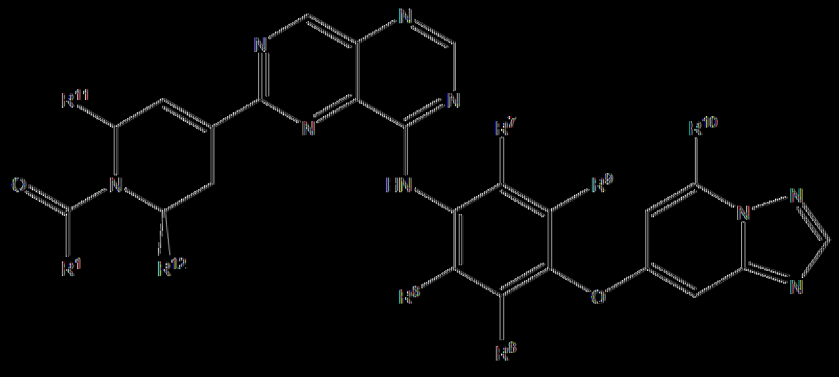
〔0189〕在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-8)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-8)

其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

〔0190〕在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-9)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-9)

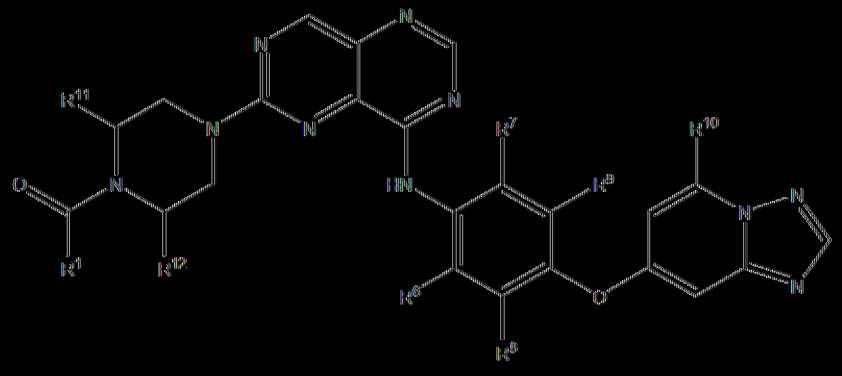
其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

〔0191〕在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-10)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

(III-1-10)

其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

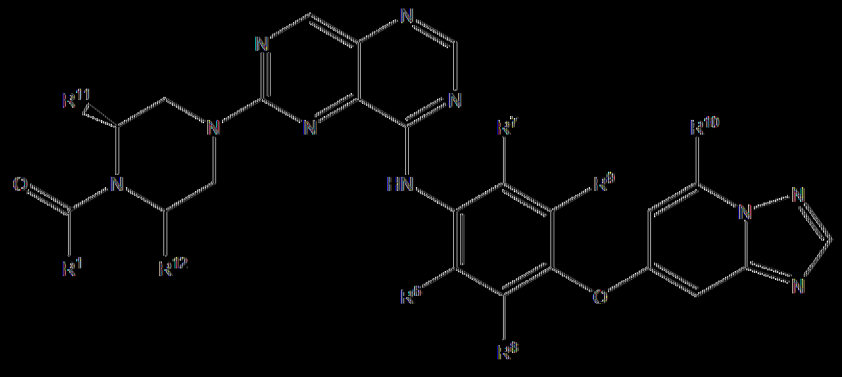
[0192] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-11)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III-1-11)

其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

[0193] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-12)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



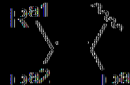
(III-1-12)

其中R^{1}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

[0194] 在某些態樣中，式(III)化合物為式(III-1-13)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

(III-I-13)

其中R^1、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}如本文所定義。

[0195] 在式(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^1為  ，其中R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}如本文所定義。在某些實施例中，R^{a1}、R^{a2}及R^{a3}為H。

[0196] 在式(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^6、R^7、R^8及R^9中之每一者獨立地為H、鹵素、C_{1-4}烷基或C_{1-4}鹵烷基。在某些實施例中，R^7及R^9為H；且R^6及R^8各自獨立地為鹵素或C_{1-4}烷基。

[0197] 在式(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^{11}及R^{12}中之每一者獨立地為H或C_{1-4}烷基。在某些實施例中，R^{11}為H且R^{12}為C1-C4烷基。在某些實施例中，R^{12}為H且R^{11}為C_{1-4}烷基。

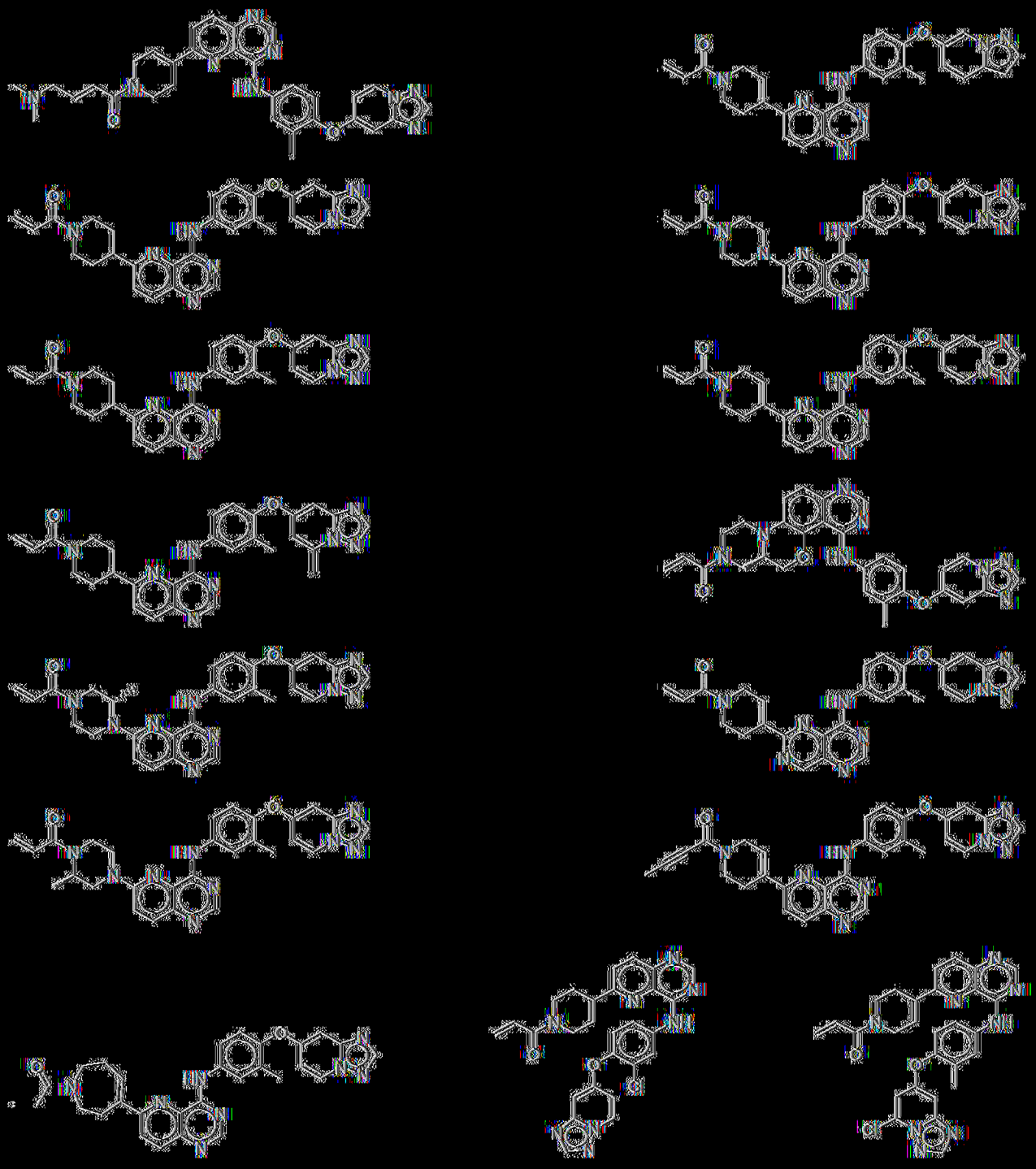
[0198] 在式(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^{10}為H、鹵素或C1-C4烷基。

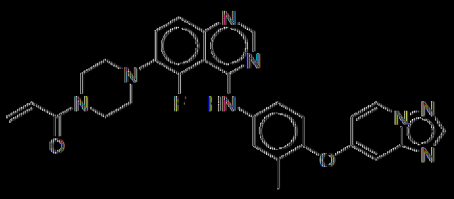
[0199] 在式(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^1為 ；R^6、R^7、R^8及R^9中之每一者獨立地為H、鹵素或C_{1-4}烷基；R^{11}及R^{12}中之每一者獨立地為H或C_{1-4}烷基；且R^{10}為H、鹵素或C_{1-4}烷基。

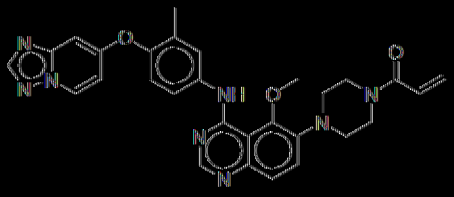
[0200] 在式(III-A-1)、(III-B-1)、(III-C-1)、(III-D-1)、(III-E-1)、(III-E-1)、(III-G-1)、(III-H-1)及(III-I-1)至(III-I-13)中之任一者之一個實施例中，R^8為視情況經取代之C_{1-4}烷基，且R^6為鹵基。在一個實施

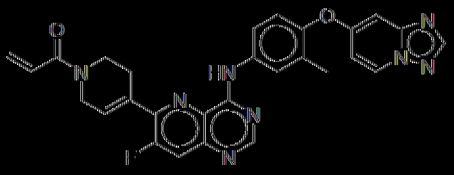
例中，視情況經取代之C1-4烷基為甲基。在一個實施例中，鹵基為氟基。在一個實施例中，R8為甲基，且R6為氟基。

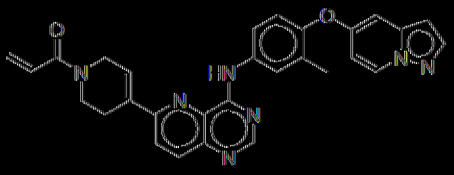
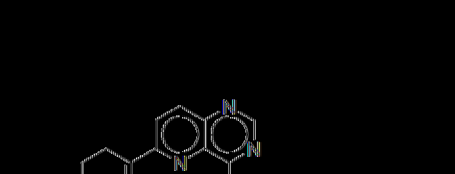
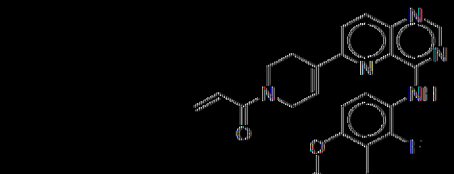
[0201] 在一典實施例中，本文揭示以下結構之化合物：

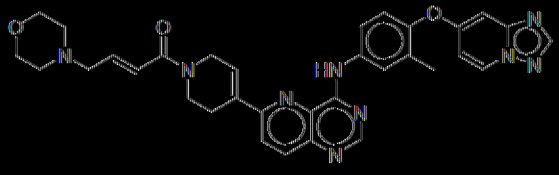
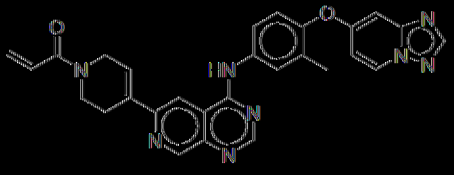
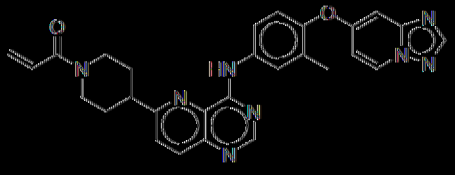


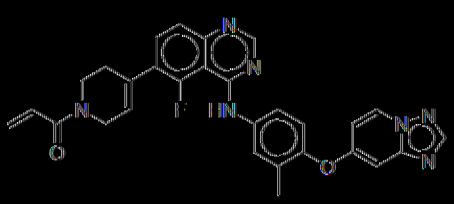
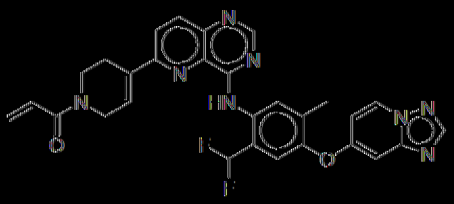


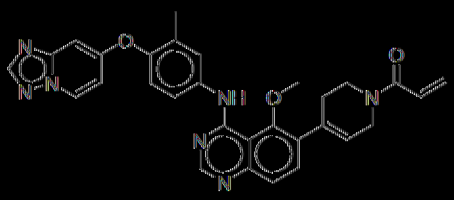


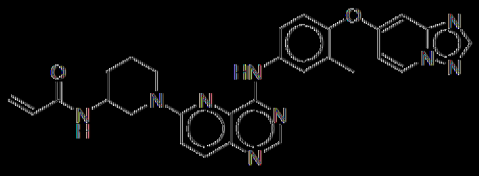
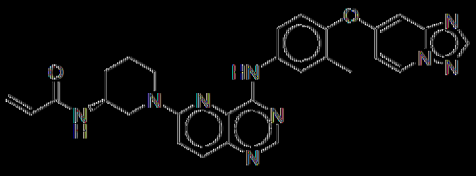


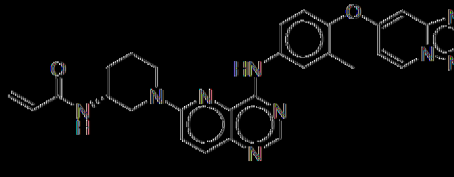




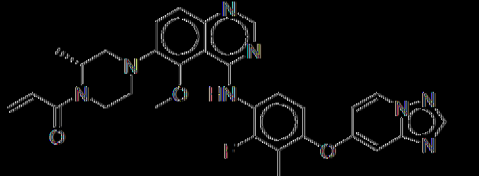
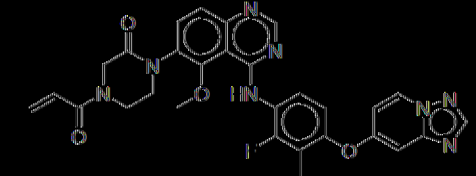
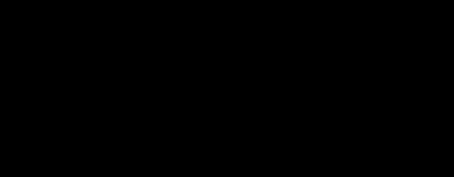
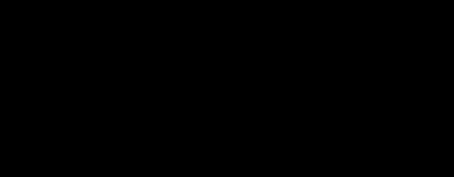




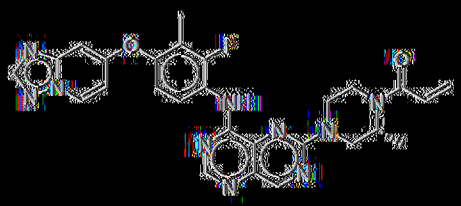
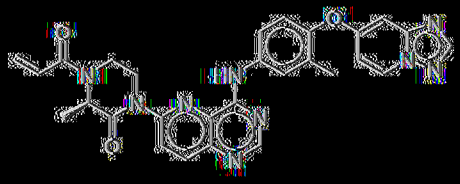
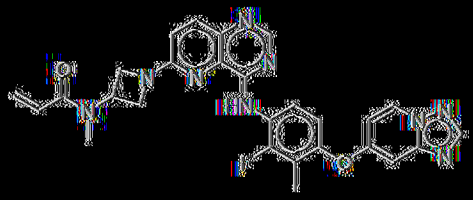



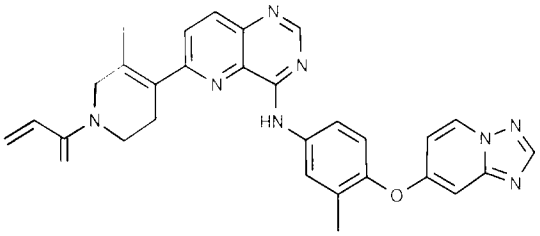


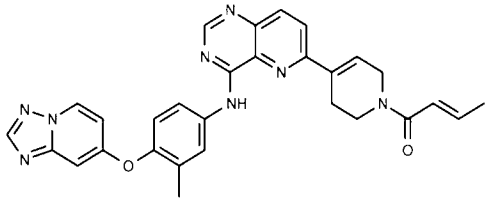



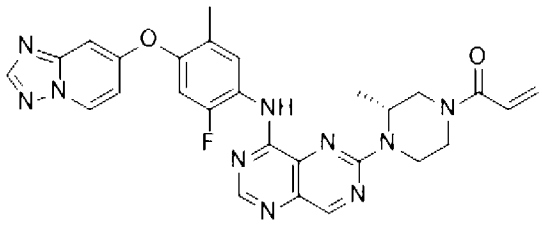


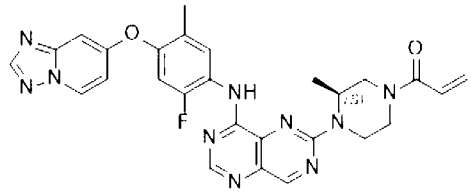





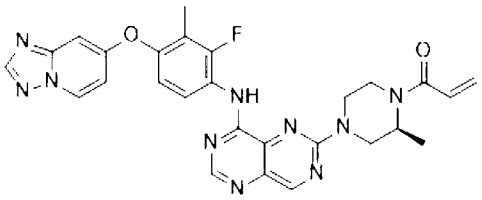




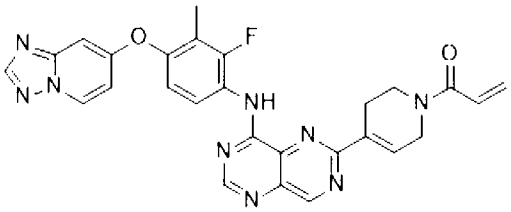


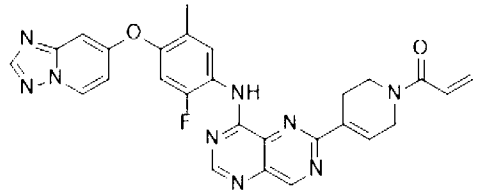


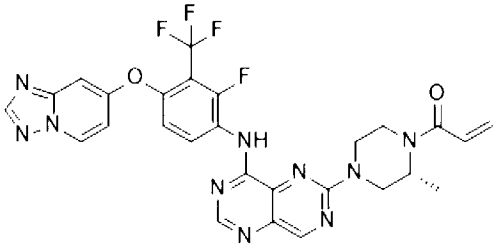


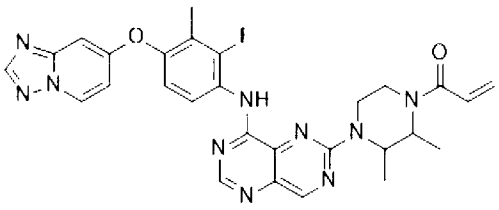


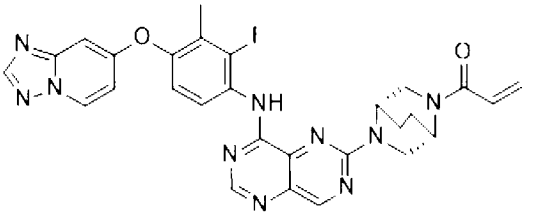


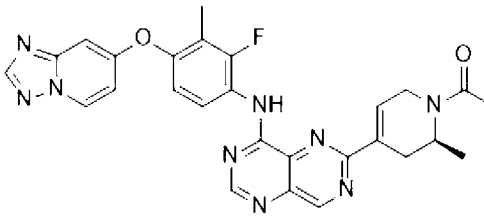


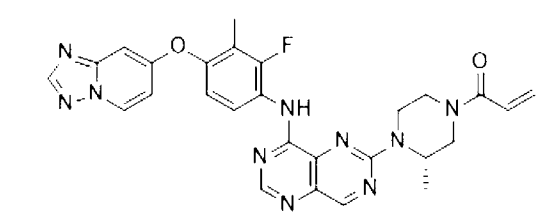


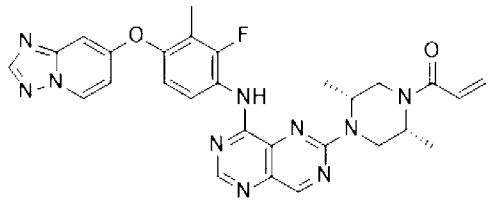


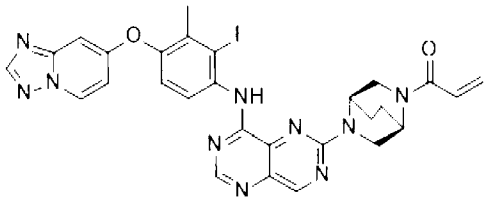


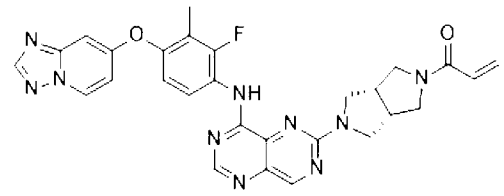


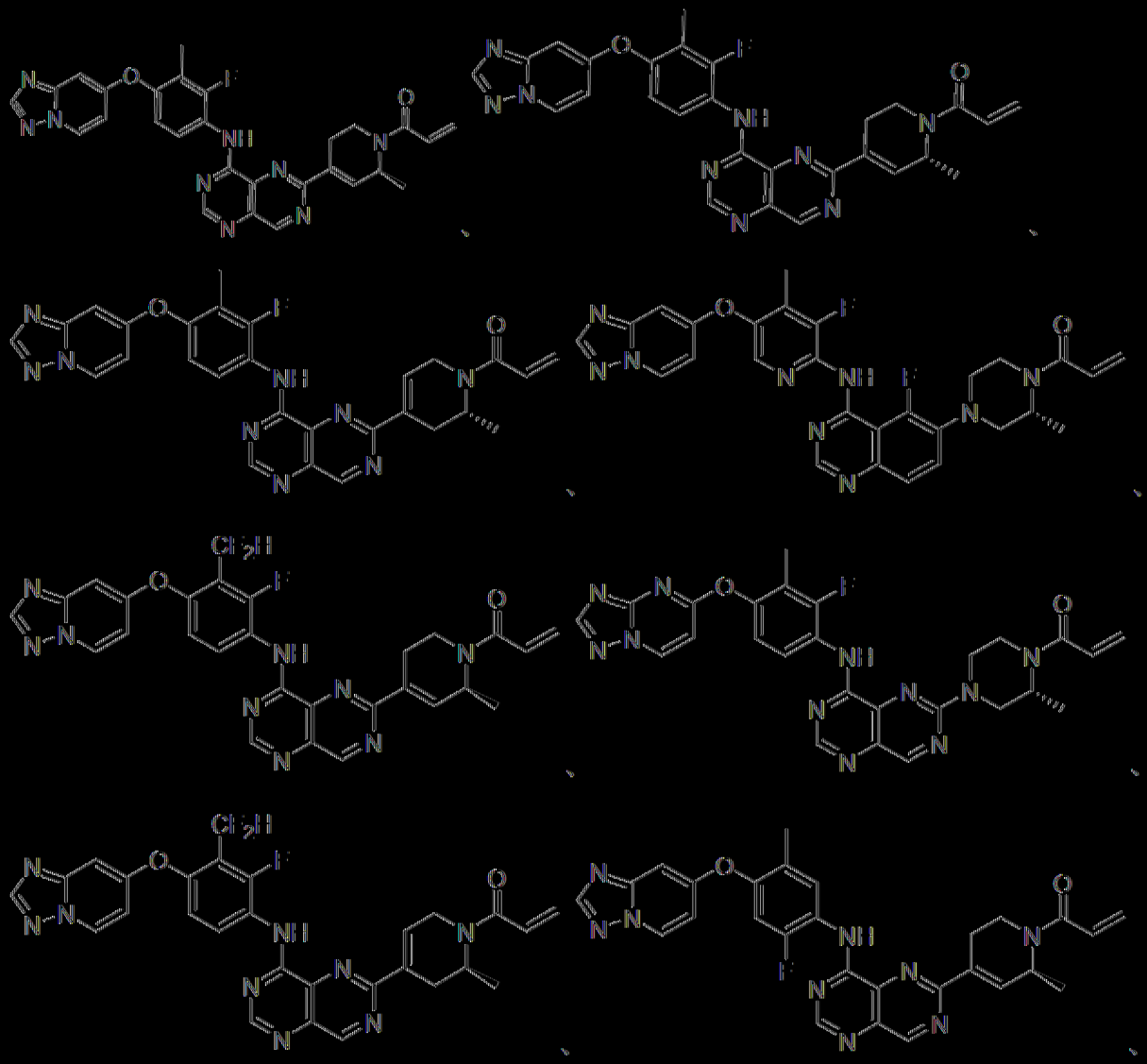


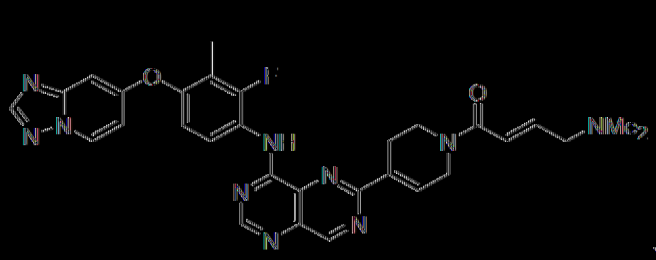


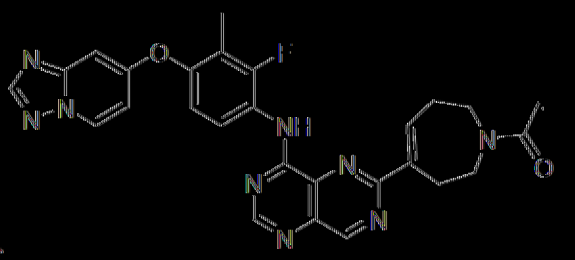


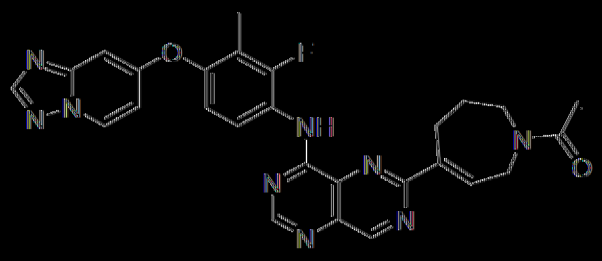


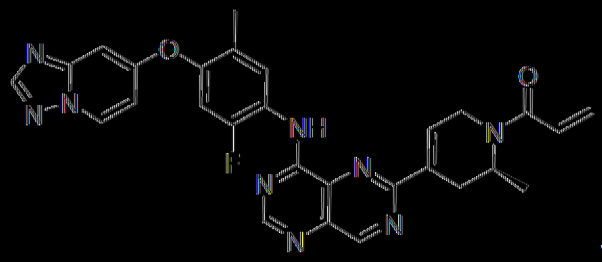


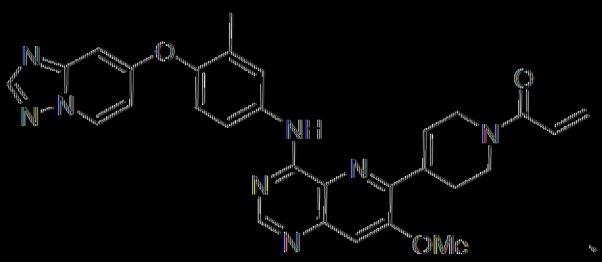


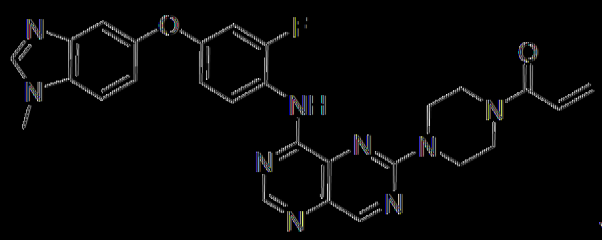


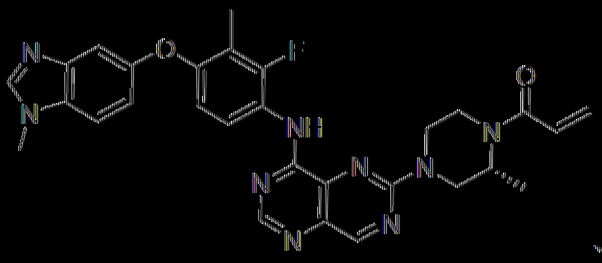


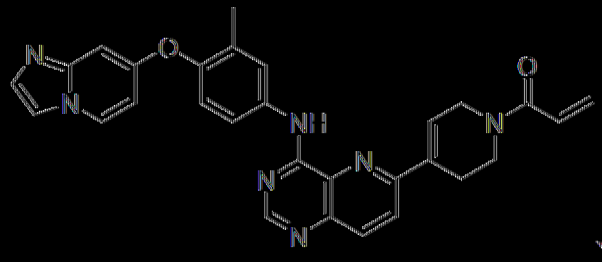


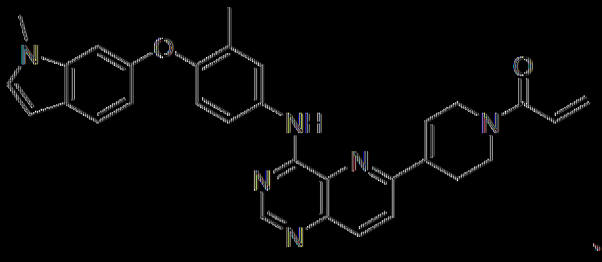


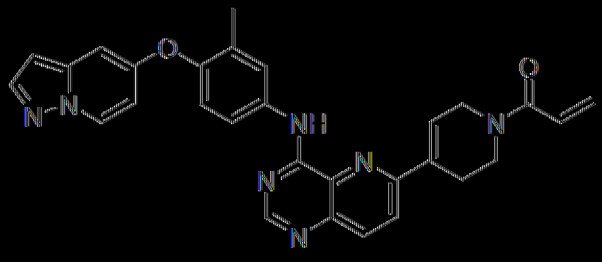


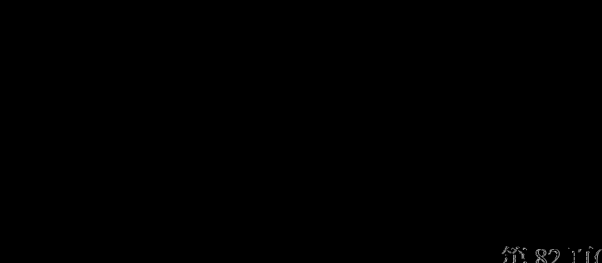


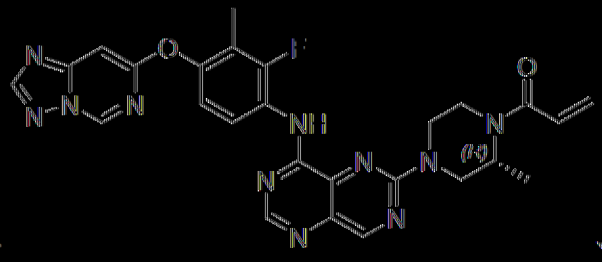


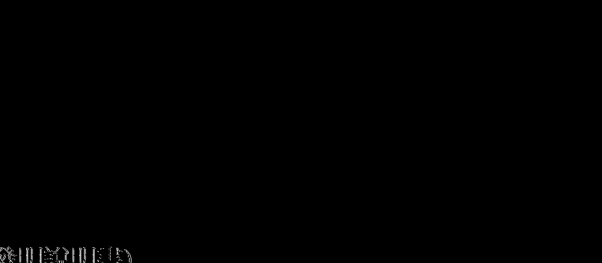


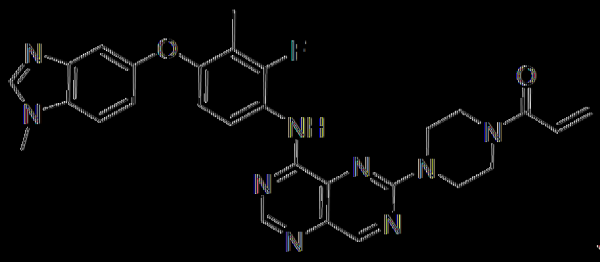


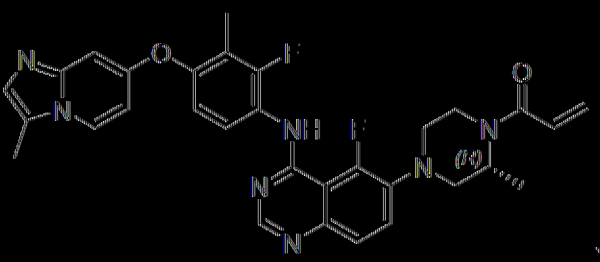


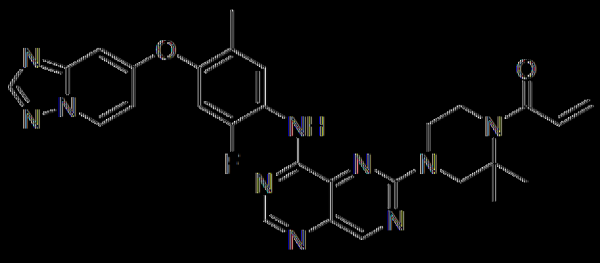


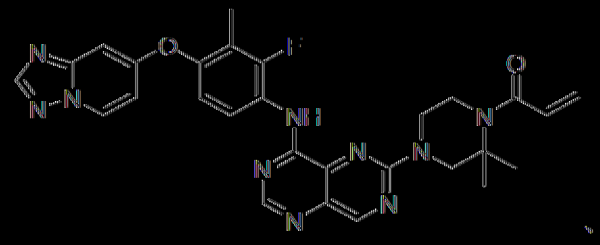


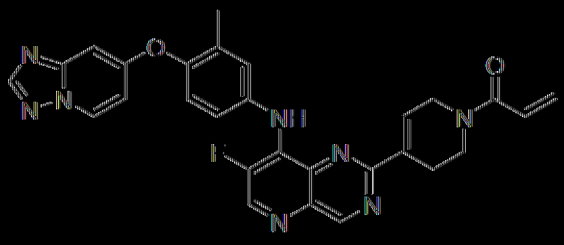


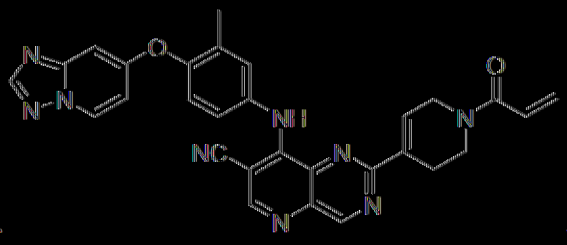


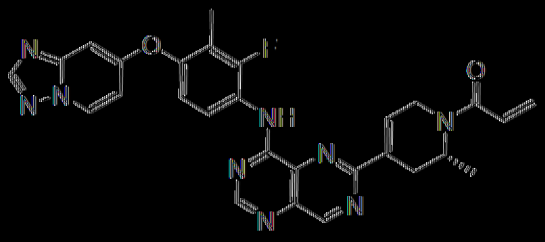


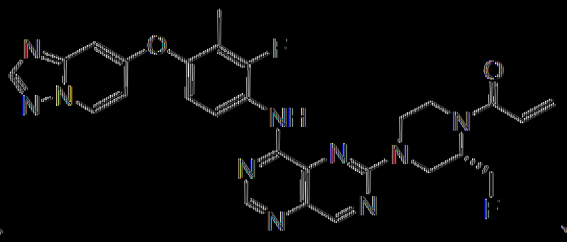


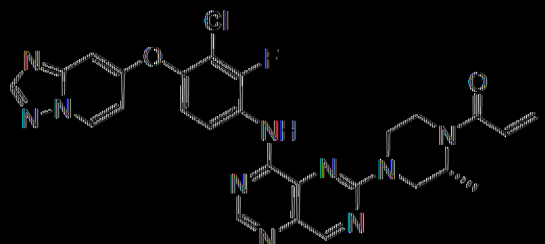


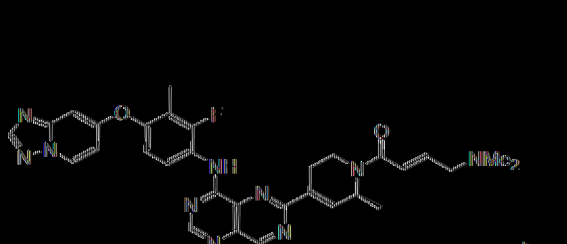


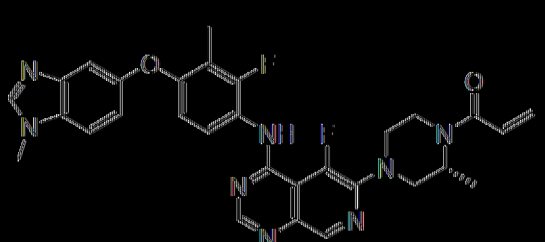


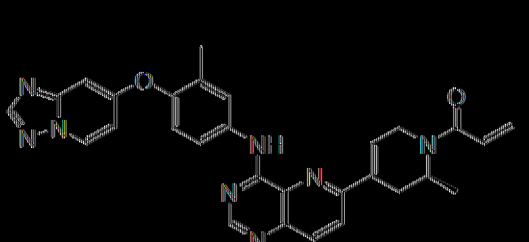


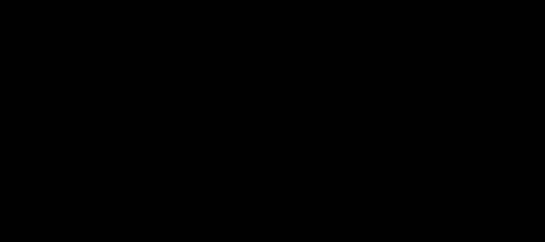


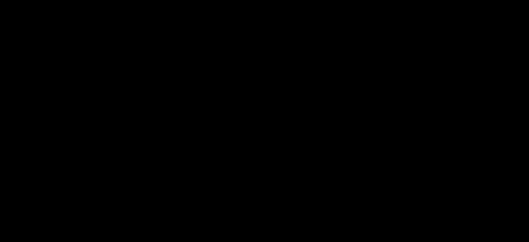


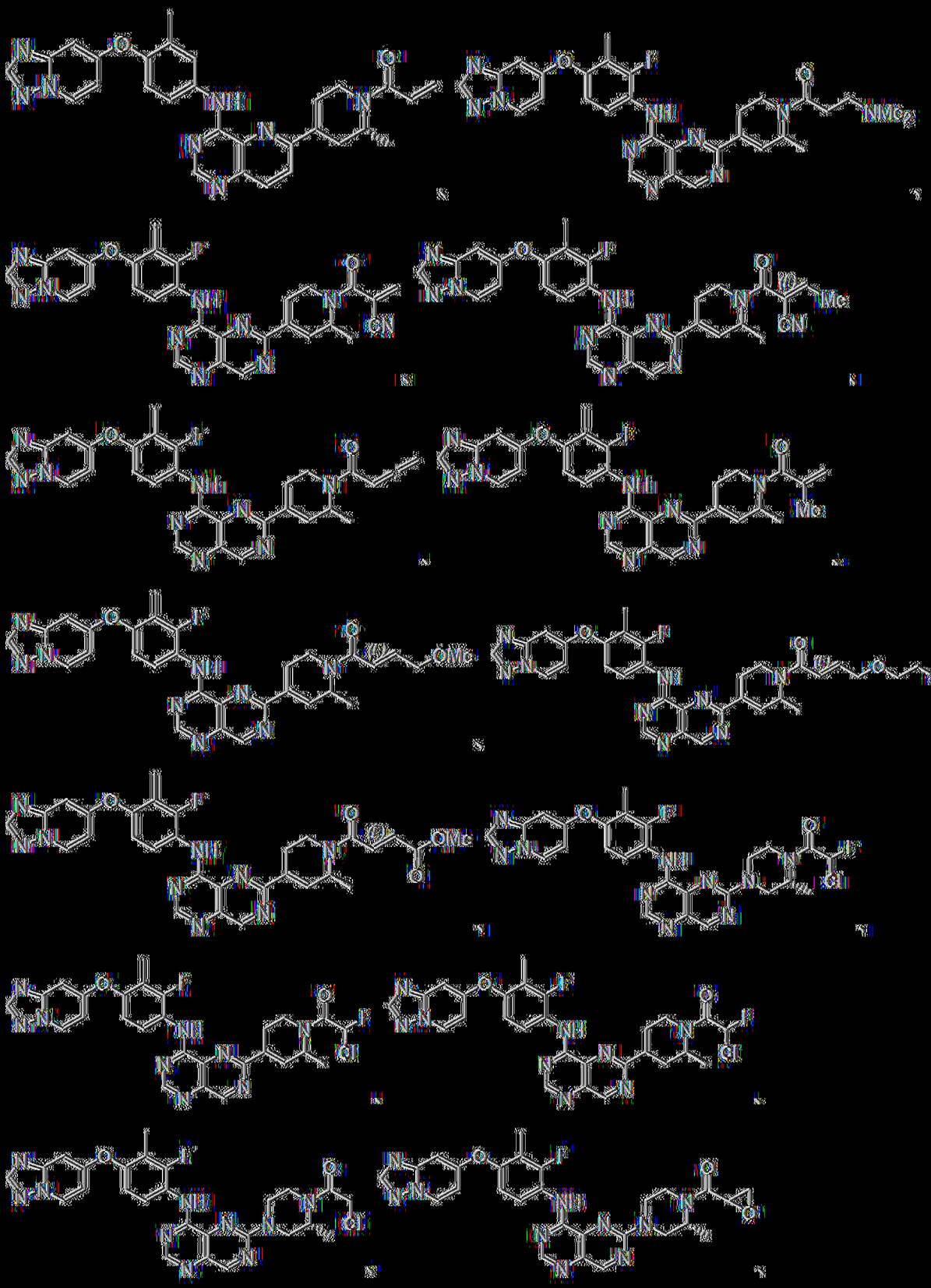


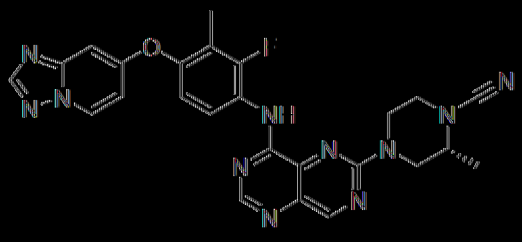
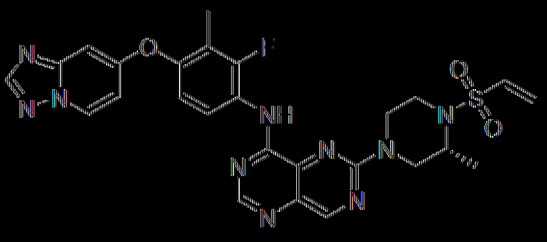






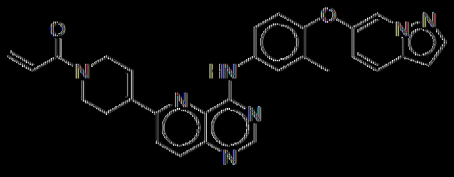
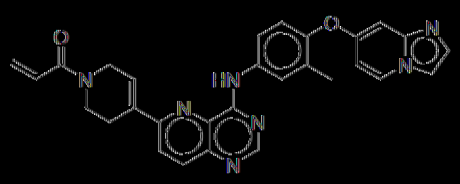
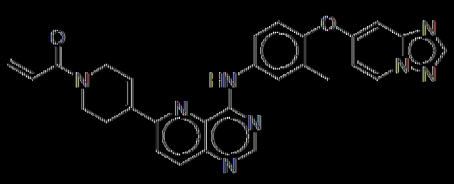
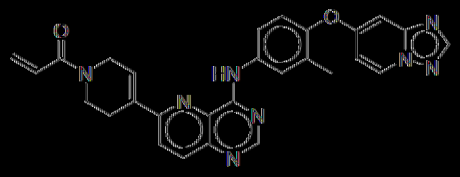
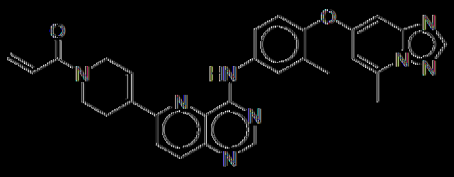
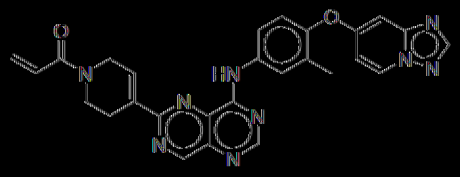


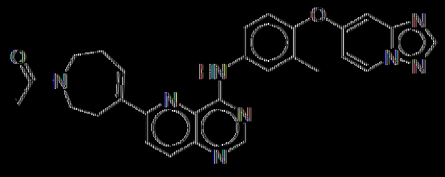
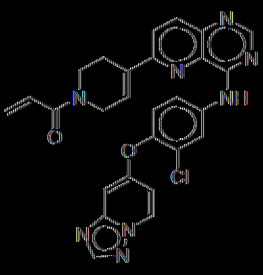
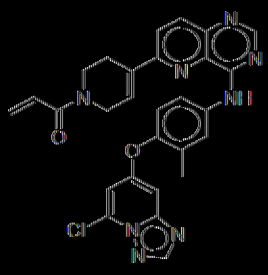
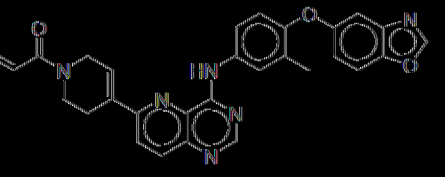
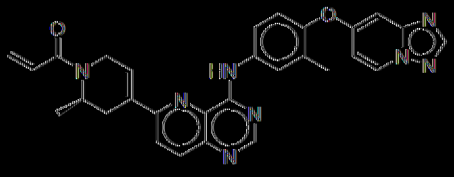


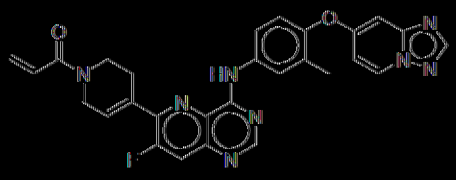
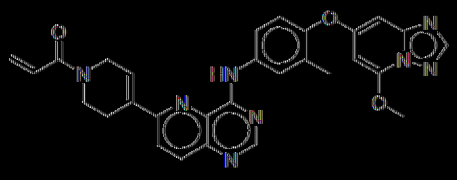
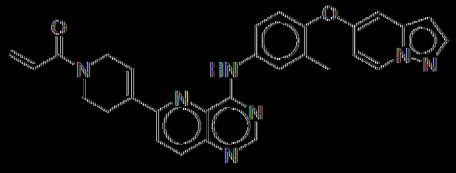

及

，

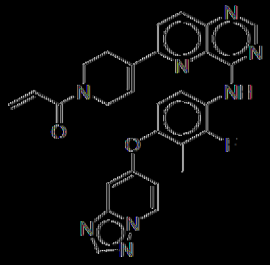
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

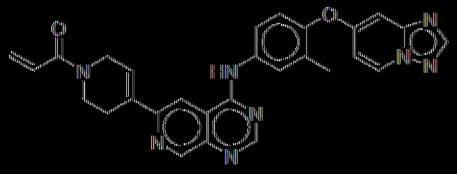
[0202] 在一些實施例中，本文揭示以下結構之化合物：

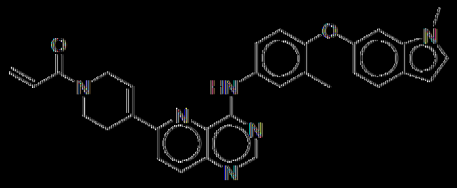
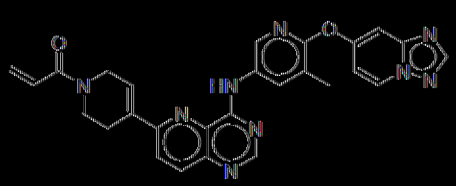







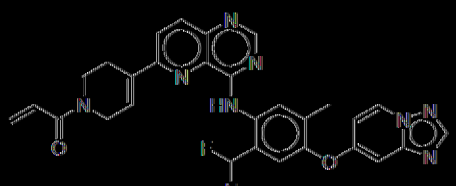






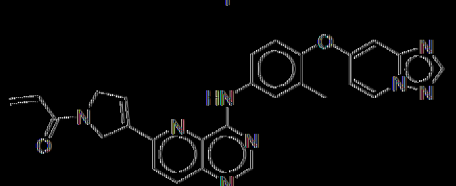
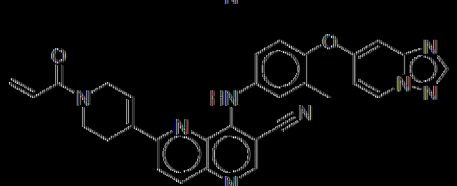
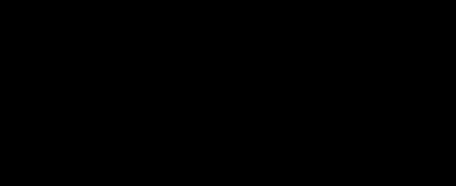




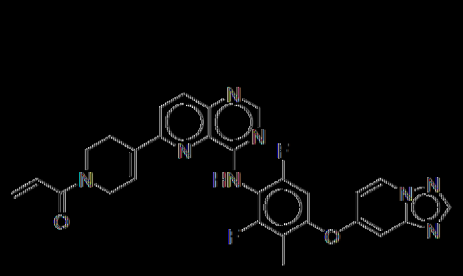


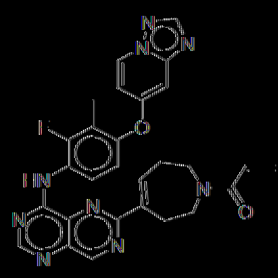


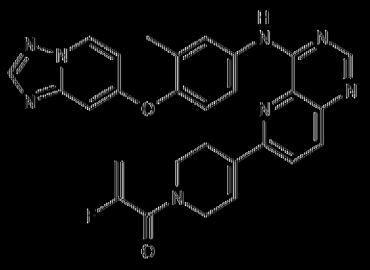



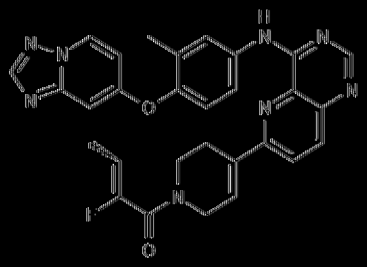


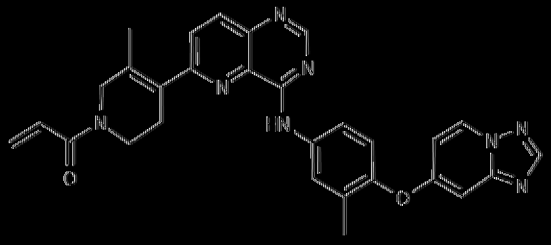




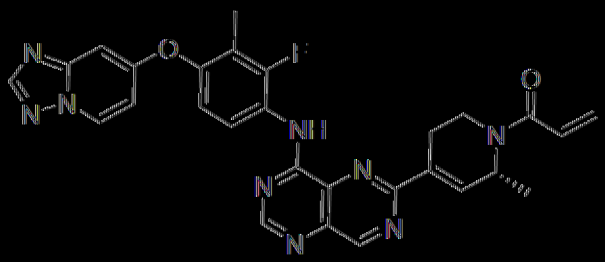


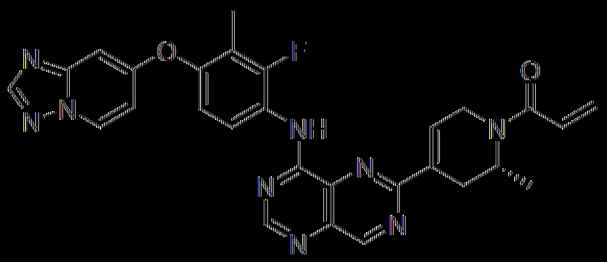


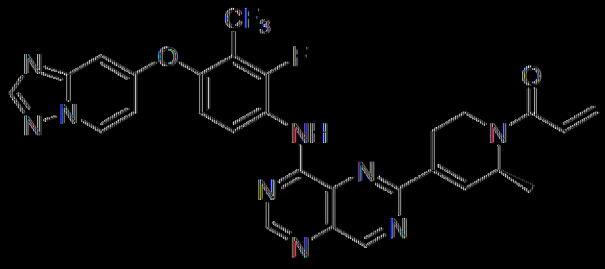


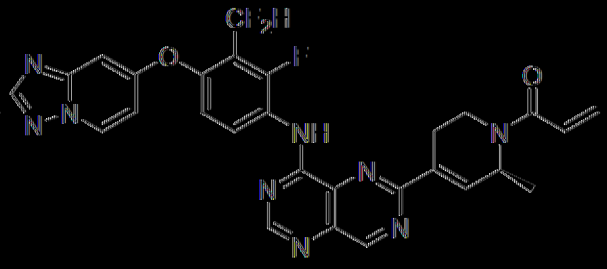


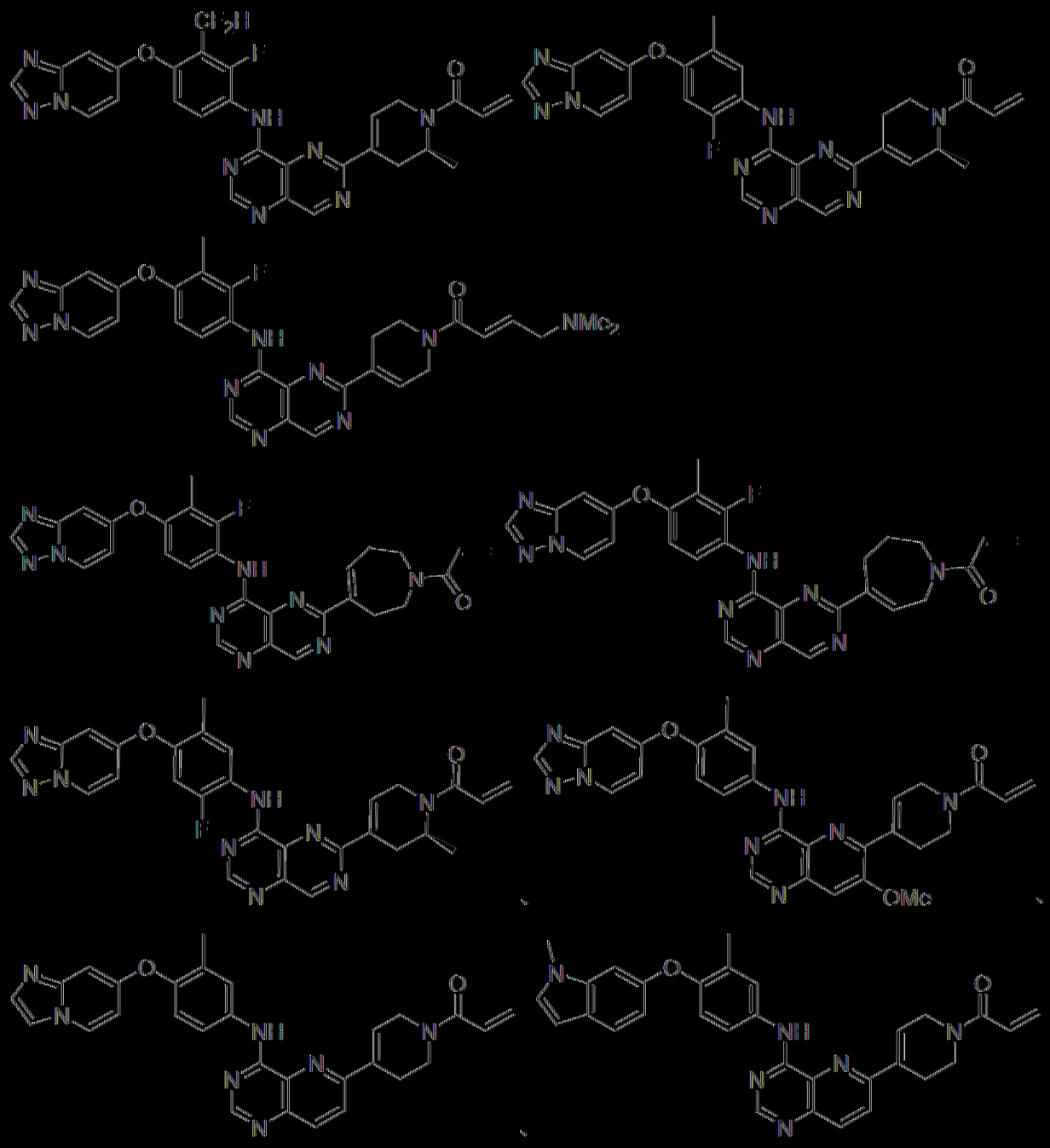


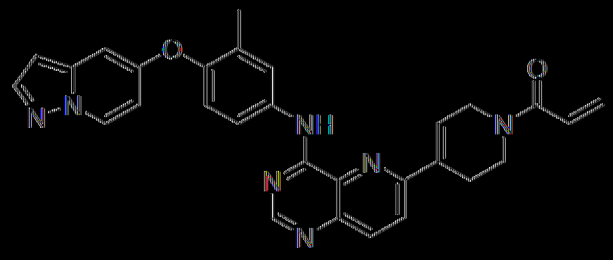


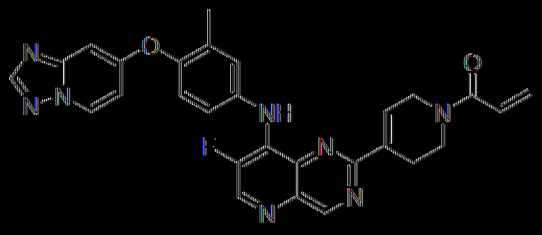


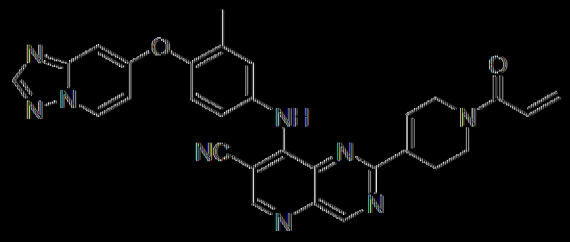


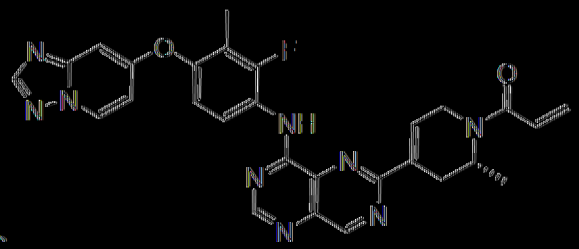


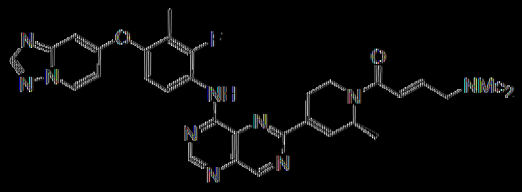


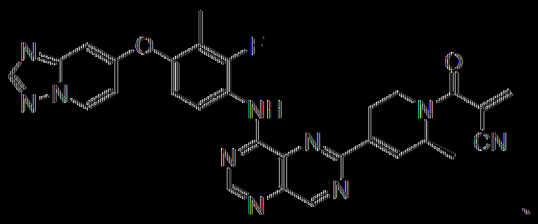


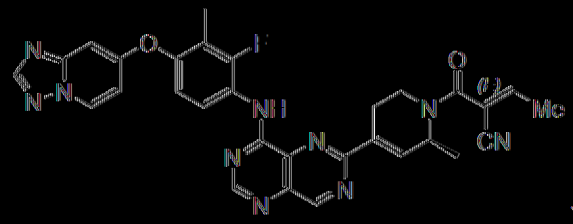


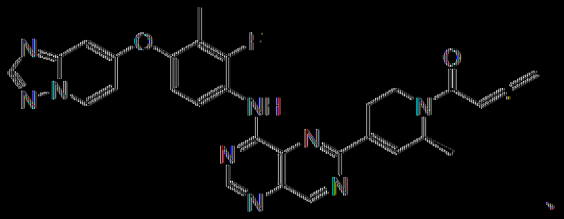


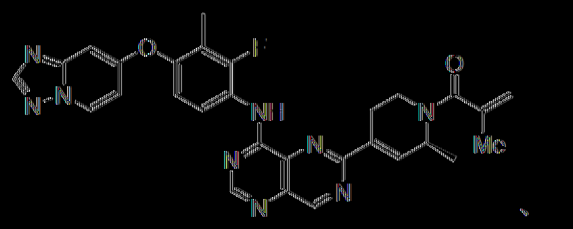


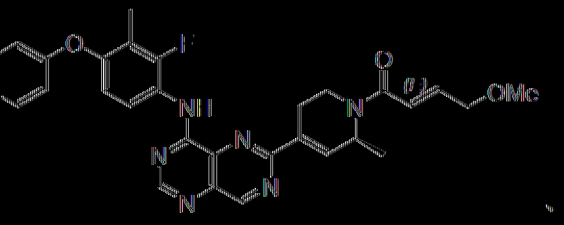


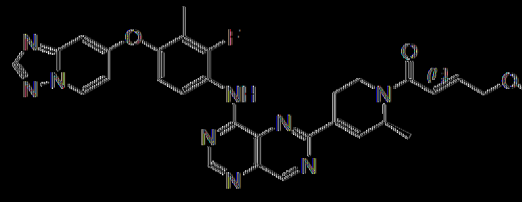


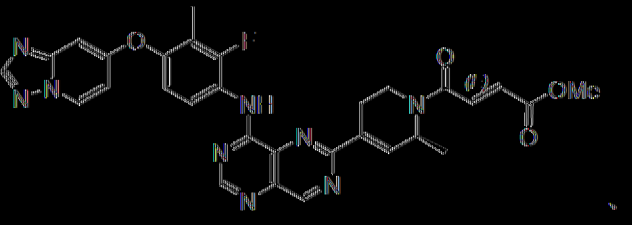


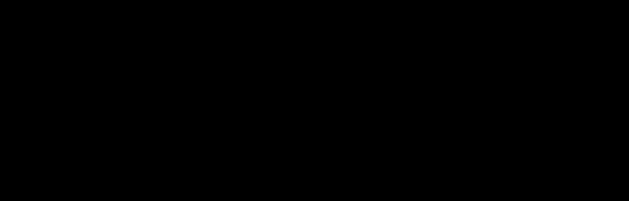


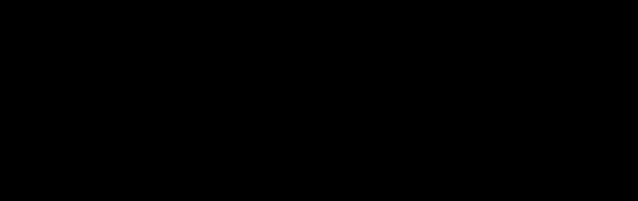


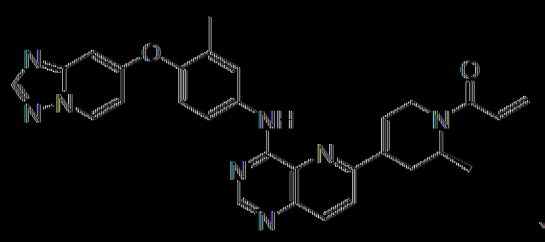
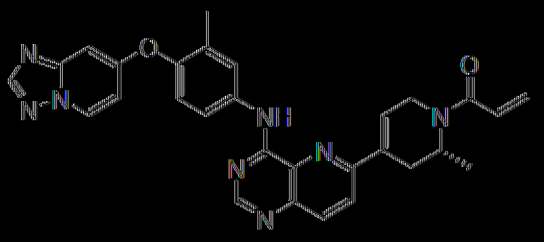
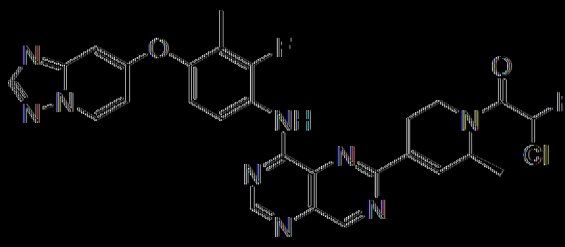
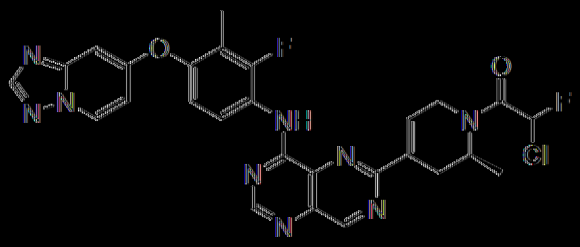
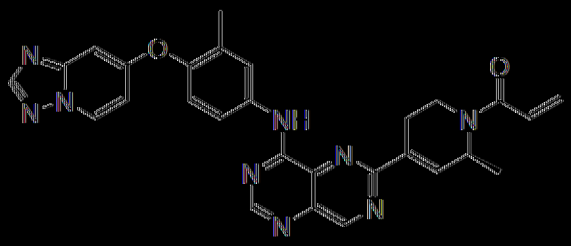
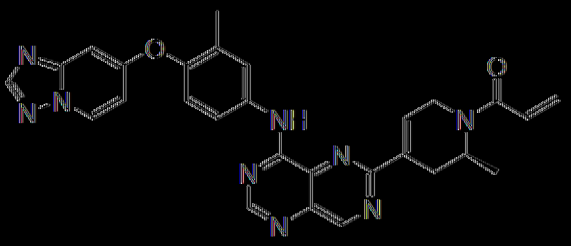
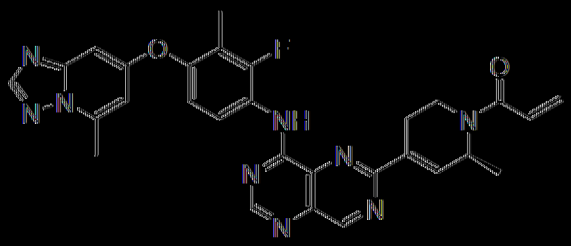
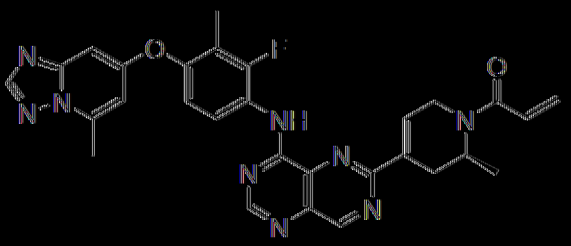






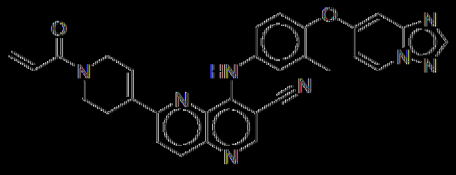
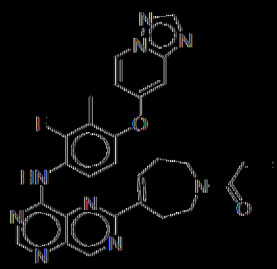
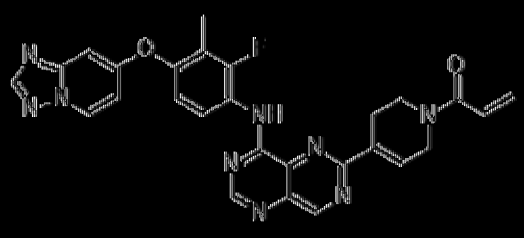


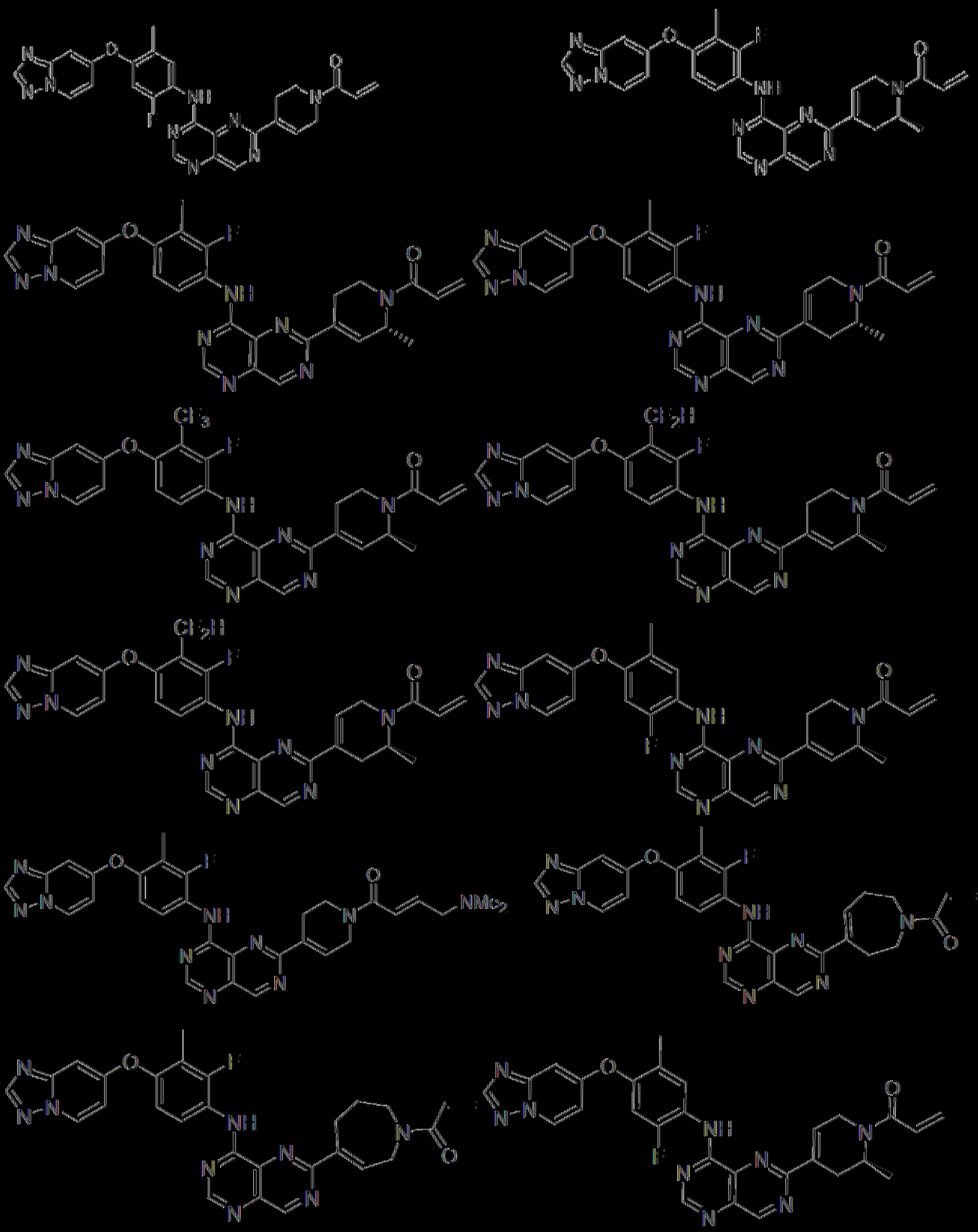


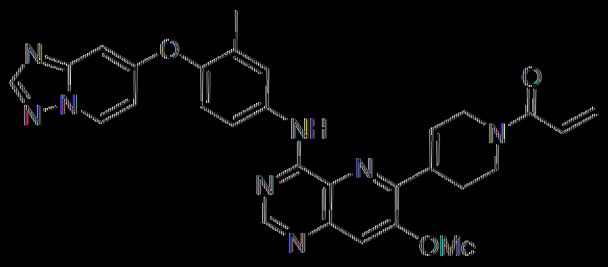









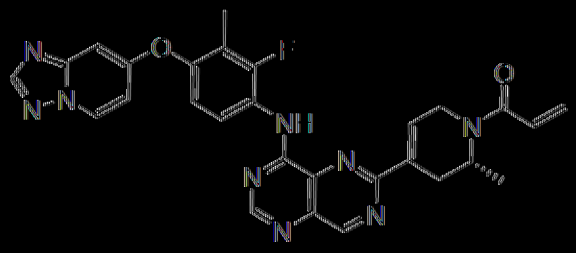
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

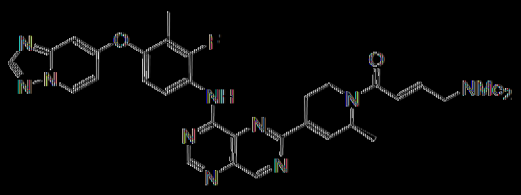
[0203] 在一典型實施例中，本文揭示以下結構之化合物：

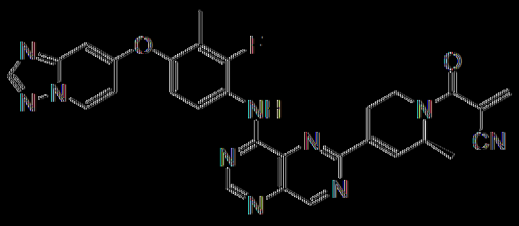




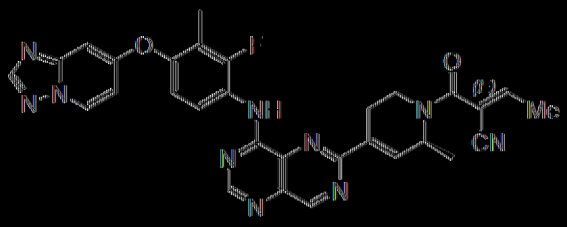


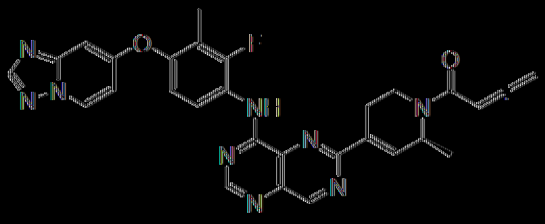


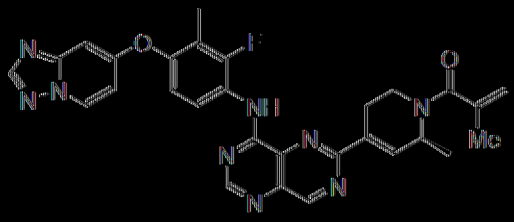


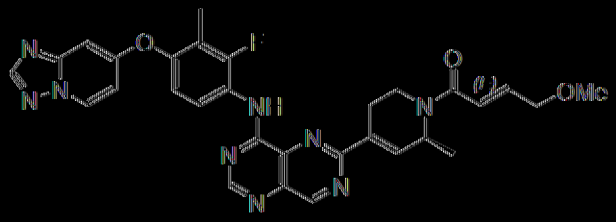


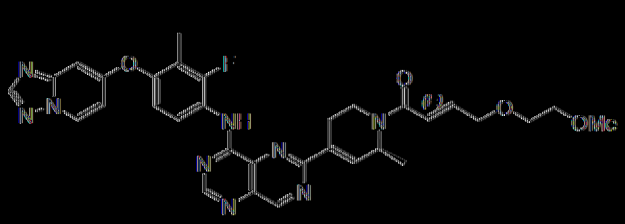


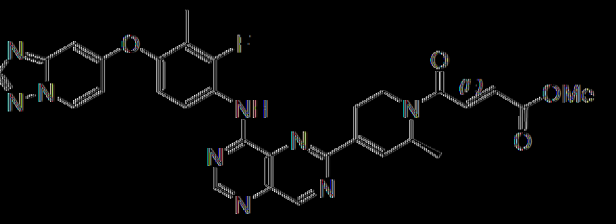


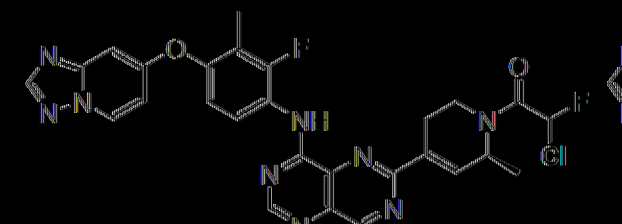


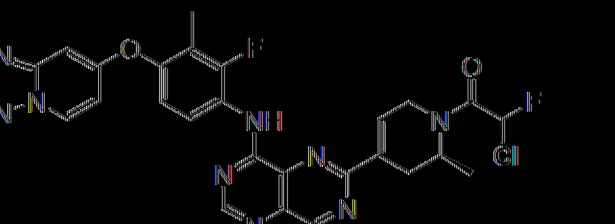


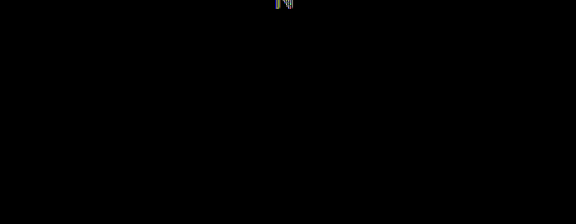


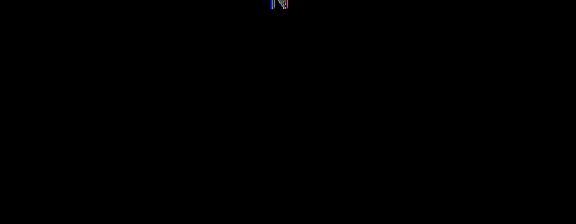












或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[0204] 本文提供治療癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的本文所揭示化合物。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌。在其他實施例中，癌症為頭頸鱗狀細胞癌。在某些實施例中，非小細胞肺癌具有一或多個ErbB家族突變。在其他實施例中，非小細胞肺癌具有一或多個EGFR ex20插入突變。在一些實施例中，非小細胞肺癌具有一或多個HER2 ex20插入突變。在某些實施例中，哺乳動物為人類。在一些實施例中，化合物經口或經靜脈內投與。

[0205]

使用方法

在一個態樣中，本文提供預防及/或治療個體(例如有需要之個體)之增生性疾病(諸如癌症)的方法。該等方法包含向該個體投與本發明化合物(例如有效量，諸如治療有效量)。

[0206] 癌症為由某些基因之改變產生的不可控細胞增殖之疾病。一些此等改變發生在編碼受體酪胺酸激酶(RTK)（傳輸來自細胞外部之信號以促進細胞存活、生長及增殖的膜結合蛋白質家族)之基因中。異常RTK活化可導致過度細胞增殖且因此導致癌症。一般而言，RTK含有結

合細胞外配體之N端域、跨膜域及催化細胞內信號轉導之C端激酶域。

【0207】 人類EGFR (亦稱為ErbB1或HER1)係由染色體7上之*EGFR*基因編碼的RTK。已鑑別出EGFR之多個配體，包括表皮生長因子(EGF)、轉化生長因子α (TGF-α)、雙調蛋白(amphiregulin) (AREG)、肝素結合EGFR樣生長因子(HB-EGF)、β細胞調節素(betacellulin) (BTC)、表皮調節素(epiregulin) (EPR)及epigen (EPGN)。咸信EGFR在哺乳動物細胞之發育、增殖、分化及遷移中起重要作用。缺乏EGFR之小鼠活不過生命前幾週，且顯示包括(但不限於)皮膚、腸道及神經系統之各種器官之異常發育。在人類中，EGFR過度表現及活化突變為癌症之證據充分的病因。EGFR過度表現以高頻率見於許多實體腫瘤中，且可由FDA批准之單株抗體：西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)及奈妥木單抗(necitumumab)靶向。

【0208】 在一些實施例中，本發明化合物為HER2之調節劑。人類HER2 (亦稱為ErbB2)係由染色體17上之*ERBB2*基因編碼的RTK。不存在HER2之已知配體，但其可藉由與包括EGFR之其他HER2家族RTK異二聚而調節下游信號傳導。小鼠研究已證實HER2在哺乳動物發育及細胞分化中，尤其在心臟及神經系統中之重要作用。HER2缺乏由於異常心臟發育而在小鼠中為胚胎致死性的，且條件性HER2缺失在神經元細胞成熟、髓鞘形成及遷移中引起缺陷。在人類中，HER2過度表現及活化突變為癌症之已知病因。HER2過度表現見於許多實體腫瘤中，最顯著地見於15-25%乳癌中。在包括以下之癌症中觀測到HER2擴增：食道胃癌、乳癌、腹膜癌、唾液腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、壺腹癌、小腸癌、陰道癌、子宮頸癌、肝膽管癌、卵巢癌、大腸直腸癌、NSCLC、頭頸癌、胰臟癌、皮膚

癌、闌尾癌、B淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、黑色素瘤、生殖細胞腫瘤、小細胞肺癌、成熟B細胞贅瘤、前列腺癌、軟組織肉瘤及神經膠質瘤。已研發出用於治療HER2陽性乳癌之許多靶向療法，包括單株抗體(曲妥珠單抗(trastuzumab)及帕妥珠單抗(pertuzumab))、抗體-藥物結合物(ado-曲妥珠單抗恩美坦新(ado-trastuzumab emtansine)及fam-曲妥珠單抗德魯替康(fam-trastuzumab deruxtecan))及小分子激酶抑制劑(拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)及圖卡替尼(tucatinib))。與安慰劑相比，圖卡替尼(FDA批准之最新HER2抑制劑)使客觀反應率自23%提高至41%，使中值無進展存活期自5.6個月延長至7.8個月，且使中值總存活期自17.4個月延長至21.9個月。相比之下，HER2外顯子20插入見於約2% NSCLC中，但尚未有批准用於此等突變之靶向療法。

【0209】 包括埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)、達可替尼(dacomitinib)、拉帕替尼及來那替尼在內的許多現有HER2療法亦為野生型EGFR之強效抑制劑。此呈現實質性缺點，因為天然EGFR在上皮生物學，包括皮膚及腸道膜之完整性中起重要作用。野生型EGFR之抑制與常見不良反應相關，該等常見不良反應包括皮疹、腹瀉及口腔炎。保留野生型EGFR同時選擇性地靶向突變型HER2的新療法係此項技術中所需的。

【0210】 在一個態樣中，本文提供治療及/或預防增生性疾病之方法，其中野生型HER2及/或突變型HER2之抑制提供治療益處。在某些實施例中，本文提供治療及/或預防增生性疾病之方法，其中HER2外顯子20突變蛋白之抑制提供治療益處。

【0211】 在另一態樣中，本文提供抑制有需要之個體中之野生型及/

或突變型HER2的方法，其包含向該個體投與治療有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本文提供抑制有需要之個體中之HER2外顯子20突變體的方法，其包含向該個體投與治療有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0212】 在另一態樣中，本文提供治療癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物(例如人類個體)投與治療有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所揭示之醫藥組合物。在一些實施例中，該癌症為HER2相關癌症。在一些實施例中，該HER2相關癌症與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2突變相關。

【0213】 在一些實施例中，「與...相關」指示癌症之病因。在一些實施例中，「與...相關」指示癌症之特徵。

【0214】 在另一態樣中，本文提供治療癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物(例如人類個體)投與治療有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如本文所揭示之醫藥組合物，其中該癌症與HER2外顯子20突變相關。在一些實施例中，HER2外顯子20突變為來自由YVMA插入、VC插入及GSP插入組成之群的一或多者。在一些實施例中，HER2外顯子20突變為來自由YVMA插入及VC插入組成之群的一或多者。

【0215】 在某些實施例中，HER2外顯子20插入突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC、G778_S779insCPG、G780_P781dupGSP、Y772_A775dup、G778_P780dup、E770_A771insGIRD、G778_S779insLPS、M774_A775insAYVM、G778_S779insLPG、

G778dup、G776delinsVC、M774delinsWLV、A775_G776insSVMA及A775_G776insI之一或多者。在某些實施例中，HER2外顯子20插入突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC、G778_S779insCPG及G780_P781dupGSP之一或多者。在某些實施例中，HER2外顯子20插入突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC及G778_S779insCPG之一或多者。

【0216】在另一態樣中，本文提供治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該癌症之特徵在於HER2過度表現、HER2擴增及/或HER2外顯子20突變。

【0217】在一些實施例中，該癌症為實體癌症。在一些實施例中，該癌症選自腦癌、乳癌、膽道癌、膀胱癌、子宮頸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、皮膚癌、食道腫瘤、頭頸腫瘤、胃腸癌、膽囊腫瘤、腎癌、肝癌、肺癌及前列腺癌。在一些實施例中，該癌症為肺癌。在一些實施例中，該癌症為NSCLC。在一些實施例中，該癌症為小細胞肺癌。在一些實施例中，該癌症為乳癌。在一些實施例中，該癌症為轉移性癌症。

【0218】在某些實施例中，本文提供之化合物為CNS穿透性化合物。在一個實施例中，在投與治療有效量的本文所提供之化合物之後，該化合物能夠穿透CNS (例如血腦屏障)且在CNS (例如腦)中達成仍足以抑制(例如選擇性抑制) HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2突變的濃度。

【0219】在一個實施例中，本文提供一種用於治療癌症之CNS轉移

的方法，其包含向有需要之哺乳動物(例如人類個體)投與治療有效量的本文所提供之化合物(例如式(I)化合物)或其鏡像異構物、鏡像異構物之混合物或互變異構物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，該CNS轉移為腦轉移。在一個實施例中，該癌症為HER相關癌症(例如，與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變相關)。

【0220】 在其他實施例中，本文提供抑制有需要之個體中之HER2外顯子20突變體的方法，其包含向哺乳動物(例如人類個體)投與治療有效量的如本文所描述之化合物(例如式(I)或任何子式)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0221】 在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約10至約100倍地選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約20至約80倍地選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約30至約80倍地選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)約10至約100倍地選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)約20至約80倍地選擇性抑制野生型HER2。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR選擇性抑制HER2突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約10至約100倍地選擇性抑制HER2突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約20至約100倍地選擇性抑制HER2突變體。在某些實施例中，本

發明化合物相對於野生型EGFR選擇性抑制HER2外顯子20突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約10至約100倍地選擇性抑制HER2外顯子20突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約20至約80倍地選擇性抑制HER2外顯子20突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR約20至約80倍地選擇性抑制HER2外顯子30突變體。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)選擇性抑制HER2突變體(例如HER2外顯子20)。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)約10至約100倍地選擇性抑制HER2突變體(例如HER2外顯子20)。在某些實施例中，本發明化合物相對於EGFR突變體(例如EGFR外顯子20)約20至約80倍地選擇性抑制HER2突變體(例如HER2外顯子20)。在一些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR及/或EGFR外顯子20突變體選擇性抑制HER2外顯子20突變體。在一些實施例中，本發明化合物與現有療法相比，除相對於野生型EGFR之高選擇性之外，亦展現改良的野生型EGFR保留功效特徵。此外，一些本發明化合物展現改良的藥物動力學及藥理學特徵。在一些實施例中，如本文所描述之化合物具有針對相關激酶(例如wt EGFR)之最小活性。抑制wt EGFR會引起不合需要的副作用(例如腹瀉及皮疹)，其可影響生活品質及治療順應性。

【0222】在一些實施例中，人類個體已經鑑別或診斷為患有與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變相關之癌症(HER2相關癌症) (例如，如使用監管機構批准(例如FDA批准)的分析或套組所測定)。在一些實施例中，個體患有對HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變呈陽性的腫瘤(例如，如使用監管機構批准之分

析或套組所測定)。個體可為其腫瘤具有HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變的個體(例如，其中使用監管機構批准(例如FDA批准)的套組或分析鑑別腫瘤具有此類情形)。在一些實施例中，個體疑似患有HER2相關癌症。在一些實施例中，個體具有指示該個體所患腫瘤具有HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變的臨床記錄。

【0223】 在本文所描述之方法或用途中之任一者的一些實施例中，使用來自個體之樣品確定個體是否具有HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變所用的分析可包括例如下一代定序、免疫組織化學、螢光顯微術、分離FISH分析、南方墨點法、西方墨點法、FACS分析、北方墨點法及基於PCR之擴增(例如RT-PCR及定量即時RT-PCR)。如此項技術中所熟知，該等分析通常用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段來進行。分析可利用此項技術中已知用於偵測HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變的其他偵測方法(參見例如本文所引用之參考文獻)。在一些實施例中，樣品為來自個體之生物樣品或生檢樣品(例如，石蠟包埋之生檢樣品)。在一些實施例中，個體為懷疑患有HER2相關癌症之個體、具有HER2相關癌症之一或多種症狀的個體，及/或出現HER2相關癌症之風險增加的個體。

【0224】 在一些實施例中，可使用液體生檢(亦稱為流體生檢或流體相生檢)來鑑別HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變。參見例如Karachialiou等人,「Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment」, Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016。液體生檢方法可用於偵測總腫瘤負荷及/或HER2基因、HER2激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調。液體生檢可對相對更易於自個體獲得(例如經由簡

單的抽血)之生物樣品進行，且與用於偵測腫瘤負荷及/或HER2基因、HER2激酶或其中任一者之表現或活性或含量之失調的傳統方法相比通常侵襲性更低。在一些實施例中，液體生檢可用於在比傳統方法更早的階段偵測HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變之存在。在一些實施例中，用於液體生檢之生物樣品可包括血液、血漿、尿液、腦脊髓液、唾液、痰液、支氣管肺泡灌洗物、膽汁、淋巴液、囊內液、糞便、腹水及其組合。在一些實施例中，液體生檢可用於偵測循環腫瘤細胞(CTC)。在一些實施例中，液體生檢可用於偵測無細胞DNA。在一些實施例中，使用液體生檢偵測之無細胞DNA為來源於腫瘤細胞之循環腫瘤DNA (ctDNA)。ctDNA之分析(例如，使用敏感性偵測技術，諸如(但不限於)下一代定序(NGS)、傳統PCR、數位PCR或微陣列分析)可用於鑑別HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2外顯子20突變。

【0225】 在一些實施例中，本發明化合物抑制患有NSCLC之個體中之HER2外顯子20突變體。在一些實施例中，HER2外顯子20突變體為來自由YVMA插入、VC插入及GSP插入組成之群的一或多者。在一些實施例中，本發明化合物抑制HER2非外顯子20突變體。在一些實施例中，本發明化合物相對於野生型EGFR及/或EGFR突變體(例如外顯子20)選擇性抑制HER2非外顯子20突變體。在一些實施例中，HER2非外顯子20突變體為來自由S310X (例如S310F及S310Y)、R678Q、V842I、L755S、G776V及V777X組成之群的一或多者。在一些實施例中，非外顯子20突變為選自L755S、S310F、R678Q、V842I及V777X之一或多者。

【0226】 在一些實施例中，本文提供抑制細胞中之野生型HER2及/或突變型HER2的方法，其包含使該細胞與本發明化合物接觸。在一些實

施例中，突變型HER2攜帶一或多個外顯子20突變。

【0227】 在一些實施例中，本文提供增加細胞中HER2 (野生型HER2及/或突變體)之含量的方法，其包含使該細胞與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物接觸。

【0228】 在一些實施例中，本文提供減少細胞中HER2 (野生型HER2及/或突變體)之磷酸化的方法，其包含使該細胞與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物接觸。在另一實施例中，本文提供抑制細胞中攜帶外顯子20突變之HER2的方法，其包含使該細胞與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物接觸。

【0229】 在一些實施例中，本文提供抑制細胞中野生型HER2及/或突變型HER2之磷酸化的方法，其包含使該細胞與本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物接觸。在一些實施例中，突變型HER2攜帶一或多個外顯子20突變。

【0230】 在一些實施例中，本文提供治療及/或預防疾病及/或病況的方法，其中野生型及/或突變型HER2之抑制具有治療益處。在另一實施例中，本文提供治療或預防疾病及/或病況的方法，其中HER2外顯子20突變蛋白之抑制具有治療益處。

【0231】 在一些實施例中，本文提供抑制有需要之人類個體中之野生型及/或突變型HER2的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

【0232】 本發明化合物可用於活體外或活體內抑制HER2。因此，本文提供抑制細胞(例如表現HER2之細胞)中之HER2的方法，其包含使該

細胞與本發明化合物(例如本發明化合物，諸如式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物)接觸。在一些實施例中，該細胞在個體，諸如人類(例如，患有本文所描述之疾病、病症或病況的個體)中。本文亦提供抑制有需要之個體(例如，患有本文所描述之疾病、病症或病況的個體)中之HER2的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本發明化合物(例如本發明化合物，諸如式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物)。

【0233】 在一些實施例中，該細胞在哺乳動物中。在一些實施例中，該細胞在人類個體中。在一些實施例中，該細胞在患有癌症之人類個體中。在一些實施例中，該細胞在患有與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或HER2突變相關之癌症的人類個體中。在一些實施例中，該細胞係自哺乳動物(例如患有癌症之人類個體)分離。

【0234】 「增生性疾病」係指由於細胞增殖之異常生長或擴充而出現的疾病(Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增生性疾病可能與以下相關：(1)正常靜止細胞之病理性增殖；(2)細胞自其正常位置之病理性遷移(例如贅生性細胞轉移)；(3)諸如基質金屬蛋白酶(例如膠原酶、明膠酶及彈性蛋白酶)之蛋白水解酶的病理性表現；及/或(4)如增生性視網膜病變及腫瘤轉移中之病理性血管生成。增生性疾病之非限制性實例包括癌症(亦即「惡性贅瘤」)、良性贅瘤、血管生成、發炎性疾病及自體免疫疾病。

【0235】 術語「贅瘤」及「腫瘤」在本文中可互換使用，且係指組織之異常腫塊，其中腫塊生長超越正常組織生長且與正常組織生長不協

調。贅瘤或腫瘤可為「良性」或「惡性」，其例如視以下特徵而定：細胞分化程度(包括形態及功能)、生長速率、局部侵襲及轉移。

【0236】「良性贅瘤」通常分化良好，特徵性地比惡性贅瘤生長更慢，且保持侷限於原發部位。另外，良性贅瘤不具有浸潤、侵襲或轉移至遠距離部位之能力。良性贅瘤之非限制性實例包括(但不限於)脂肪瘤、軟骨瘤、腺瘤、垂疣、老年血管瘤、皮脂溢性角化症、雀斑及皮脂腺增生。

【0237】在一些情況下，良性腫瘤以後可能引起惡性贅瘤，惡性贅瘤可由腫瘤之贅生性細胞亞群之額外遺傳變化引起。此類腫瘤被稱為「癌前期贅瘤」。例示性癌前期贅瘤為畸胎瘤。

【0238】「惡性贅瘤」通常分化不良(退行發育)且特徵性地快速生長，伴隨周圍組織之進展性浸潤、侵襲及破壞。此外，惡性贅瘤一般具有轉移至遠距離部位之能力。術語「轉移(metastasis)」、「轉移性(metastatic)」或「轉移(metastasize)」係指癌細胞自原發性或原始腫瘤擴散或遷移至另一器官或組織，且通常可藉由具有原發性或原始腫瘤之組織類型而非繼發性(轉移性)腫瘤所位於之器官或組織之組織類型的「繼發性腫瘤」或「繼發性細胞腫塊」的存在來鑑別。

【0239】在某些實施例中，增生性疾病為癌症。因此，本文提供用於治療個體(例如有需要之個體)之癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本發明化合物。

【0240】術語「癌症」係指特徵在於出現不受控制地增殖且具有浸潤及破壞正常身體組織之能力的異常細胞的一類疾病。

【0241】包括實體腫瘤、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤在內的廣泛多種癌症適合於本文所揭示之方法。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤癌症。

在一些實施例中，癌症包含實體腫瘤(例如大腸直腸、乳房、前列腺、肺、胰臟、腎或卵巢腫瘤)。因此，在一些實施例中，癌症為實體腫瘤癌症。在一些實施例中，癌症係選自以下中之一或多者：肺系統之癌症、腦癌(例如神經母細胞瘤、神經膠母細胞瘤、退行性星形細胞瘤)、胃腸道之癌症、皮膚癌、生殖泌尿道癌、頭頸癌、肉瘤、癌瘤及神經內分泌癌。在各種實施例中，實體腫瘤癌症為乳癌、膀胱癌、子宮內膜癌、食道癌、肝癌、胰臟癌、肺癌、子宮頸癌、大腸癌、大腸直腸癌、胃癌、腎癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、病毒誘導之癌症、黑色素瘤或肉瘤。在一些實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，癌症為肺癌(例如非小細胞肺癌)。在其他實施例中，癌症為肝癌。在一些實施例中，癌症為肉瘤、膀胱癌或腎癌。在一些實施例中，癌症為前列腺癌(例如去勢抵抗性前列腺癌、去勢敏感性前列腺癌)。在其他實施例中，癌症為膀胱癌、胰臟癌、大腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、腎癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、肉瘤、皮膚癌、甲狀腺癌(例如退行性甲狀腺癌)、睪丸癌或外陰癌。在一些實施例中，癌症為子宮內膜癌、胰臟癌、睪丸癌、腎癌、黑色素瘤、大腸直腸癌、甲狀腺癌、膀胱癌、胰臟癌、外陰癌、肉瘤、前列腺癌、肺癌或肛門癌。在一些實施例中，癌症為肉瘤。在一些實施例中，癌症為腎細胞癌。

【0242】 在一些實施例中，癌症為非實體腫瘤癌症。在一些實施例中，癌症為血液癌。可根據本文所描述之方法治療的血液癌包括白血病(例如急性白血病、慢性白血病)、淋巴瘤(例如B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤)及多發性骨髓瘤。血液癌之非限制性實例包括：白血病(例如急性淋巴球性白血病(ALL) (例如B細胞ALL、*T*細胞ALL)、急性骨髓細胞性白血病

(AML) (例如B細胞AML、*T*細胞AML)、早期前體T細胞(ETP)急性淋巴母細胞性白血病、慢性骨髓細胞性白血病(CML) (例如B細胞CML、*T*細胞CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL) (例如B細胞CLL、*T*細胞CLL))；淋巴瘤(例如霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma，HL) (例如B細胞HL、*T*細胞HL))、非霍奇金淋巴瘤(NHL) (例如B細胞NHL，諸如瀰漫性大細胞淋巴瘤(DLCL) (例如瀰漫性大B細胞淋巴瘤))、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤(CLL/SLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、緣帶B細胞淋巴瘤(例如黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、結節性緣帶B細胞淋巴瘤、脾緣帶B細胞淋巴瘤)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴漿細胞性淋巴瘤(亦即，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、毛細胞白血病(HCL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前驅B淋巴母細胞性淋巴瘤及原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤，*T*細胞NHL，諸如前驅*T*淋巴母細胞性淋巴瘤/白血病)、外周T細胞淋巴瘤(PTCL) (例如皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL) (例如蕈樣黴菌病、塞紮里症候群(Sezary syndrome)))、血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤、結外自然殺手*T*細胞淋巴瘤、腸病型*T*細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣*T*細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤；重鏈疾病(例如α鏈疾病、γ鏈疾病、μ鏈疾病)；骨髓增生性病症(MPD) (例如真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(ET)、原因不明性骨髓細胞化生(AMM) (亦稱為骨髓纖維化(MF))、慢性特發性骨髓纖維化、慢性骨髓細胞性白血病(CML)、慢性嗜中性球白血病(CNL)、嗜伊紅白血球增多症候群(HES))；多發性骨髓瘤(MM)；漿細胞瘤形成；常見的嗜伊紅白血球增多；發炎性肌纖維母細胞性腫瘤；及免疫細胞性澱粉樣變性。在一些實施例中，血液癌係選自多發

性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性淋巴球性白血病、淋巴球性淋巴瘤、蕈樣黴菌病、慢性淋巴生成性白血病、慢性淋巴球性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或骨髓纖維化。

【0243】可根據本文所描述之方法治療的癌症之實例包括但不限於：乳房、前列腺及結腸之腺癌；肺之支氣管原癌之所有形式；骨髓瘤；黑色素瘤(例如轉移性黑色素瘤)；星形細胞瘤(例如退行性星形細胞瘤)；肝細胞瘤；神經母細胞瘤；乳頭瘤；胺前體攝取與脫羧細胞瘤(apudoma)；迷芽瘤；鰓原瘤；惡性類癌症候群；類癌心臟病；及癌瘤(例如沃克癌(Walker carcinoma)、基底細胞癌、基底鱗狀細胞癌、Brown-Pearce癌、導管癌、艾利希氏瘤(Ehrlich tumor)、Krebs 2癌、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、黏液癌、肺癌(例如大細胞肺癌，諸如鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC))、燕麥狀細胞癌、乳頭狀瘤、硬癌、小支氣管癌、支氣管原癌、鱗狀細胞癌及移行細胞癌)。可根據本文所描述之方法治療的癌症之額外實例包括(但不限於)組織細胞病症；白血病；惡性組織細胞增生症；霍奇金氏病；免疫增生性小嗜伊紅白血球增多；非霍奇金氏淋巴瘤；漿細胞瘤；網狀內皮細胞增生病；黑色素瘤(例如轉移性黑色素瘤)；軟骨母細胞瘤；軟骨瘤；軟骨肉瘤；纖維變性癌症(例如骨髓纖維化、胰臟癌(例如胰管腺癌)、腎癌、肝癌、肺癌(例如大細胞肺癌，諸如鱗狀細胞癌)、乳癌(例如發炎性乳癌)、卵巢癌(例如高度嚴重的卵巢癌)、子宮內膜癌、子宮癌、子宮肉瘤(例如子宮平滑肌肉瘤)、腎細胞癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤)、惡性纖維組織細胞瘤、纖維肉瘤(例如隆凸

性皮膚纖維肉瘤)；肝細胞癌瘤；纖維瘤；纖維肉瘤；巨細胞腫瘤；組織細胞瘤；脂肪瘤；脂肪肉瘤；間皮瘤；黏液瘤；黏液肉瘤；骨瘤；骨肉瘤；兒童惡性脊索瘤；顱咽管瘤；無性細胞瘤；錯構瘤；間葉瘤；中腎瘤；肌肉瘤；釉質母細胞瘤；齒堊質瘤；齒瘤；畸胎瘤；胸腺瘤；滋養細胞腫瘤。此外，亦預期以下類型之癌症適合於治療：腺瘤；膽管瘤；膽脂瘤；圓柱瘤；囊腺癌；囊腺瘤；粒層細胞瘤；半陰陽胚細胞瘤；肝細胞癌；肝細胞瘤；汗腺瘤；胰島細胞瘤；萊迪希細胞瘤(Leydig cell tumor)；乳頭瘤；塞特利氏細胞瘤(sertoli cell tumor)；泡膜細胞瘤；平滑肌瘤；平滑肌肉瘤；肌母細胞瘤；肌瘤；肌肉瘤；橫紋肌瘤；橫紋肌肉瘤；室管膜瘤；細胞節神經瘤；神經膠質瘤；神經管胚細胞瘤；腦膜瘤；神經鞘瘤；神經母細胞瘤；神經上皮瘤；神經纖維瘤；神經瘤；副神經節瘤；非嗜鉻性副神經節瘤。可根據本文所描述之方法治療的癌症之更多實例包括(但不限於)血管角質瘤；血管淋巴樣增生伴嗜伊紅血球增多症；硬化性血管瘤；血管瘤病；血管球瘤；血管內皮瘤；血管瘤；血管外皮瘤；血管內皮肉瘤；淋巴管瘤；淋巴管肌瘤；淋巴管肉瘤；松果體瘤；癌肉瘤；軟骨肉瘤；葉狀囊肉瘤；纖維肉瘤；血管內皮肉瘤；平滑肌肉瘤；白血病性肉瘤；脂肪肉瘤；淋巴管肉瘤；肌肉瘤；黏液肉瘤；卵巢癌；橫紋肌肉瘤；肉瘤；贅瘤；神經纖維瘤；及子宮頸發育不良。

【0244】在某些實施例中，本文提供治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的如本文所描述之化合物。在某些實施例中，本文提供治療食道胃癌、乳癌、腹膜癌、唾液腺癌、膀胱癌、子宮內膜癌、壺腹癌、小腸癌、陰道癌、子宮頸癌、肝膽管癌、卵巢癌、大腸直腸癌、NSCLC、頭頸癌、胰臟癌、皮膚癌、闌尾癌、B淋巴母細胞白血病/

淋巴瘤、黑色素瘤、生殖細胞腫瘤、小細胞肺癌、成熟B細胞贅瘤、前列腺癌、軟組織肉瘤或神經膠質瘤之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量的如本文所描述之化合物。在某些實施例中，癌症為乳癌。在某些實施例中，癌症為肺癌。在某些實施例中，癌症為NSCLC。

【0245】 HPV相關癌症亦可根據本文所描述之方法進行治療。HPV相關癌症之非限制性實例包括子宮頸癌、口咽癌、肛門癌、外陰/陰道癌及陰莖癌。

【0246】 肝癌，諸如肝細胞癌(HCC) (例如肝細胞癌瘤、肝母細胞瘤、肝細胞腺瘤)、惡性肝細胞瘤、血管瘤及膽道癌(例如膽管癌瘤)亦可根據本文所描述之方法進行治療。

【0247】 肌肉骨骼癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。肌肉骨骼癌之非限制性實例包括骨癌(例如骨肉瘤、骨樣骨瘤、惡性纖維組織細胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、脊索瘤、惡性巨細胞腫瘤脊索瘤、軟骨肉瘤、骨軟骨瘤、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨髓發育不良症候群(MDS))、肌肉癌(例如橫紋肌肉瘤、橫紋肌瘤)、結締組織癌及滑膜瘤。

【0248】 神經系統癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。神經系統癌之非限制性實例包括腦癌(例如星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤(例如星形細胞瘤、少突神經膠質瘤)、神經膠母細胞瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤(亦即，松果體瘤)、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤、顱咽管瘤)、脊髓癌、神經纖維瘤(例如1型或2型神經纖維瘤病(NF)、許旺細胞瘤病(schwannomatosis))、神經母細胞瘤、原始神經外胚層腫瘤(PNT)、

腦膜癌(例如腦膜瘤、腦膜肉瘤、神經膠質瘤病)、顱骨癌、聽神經瘤、室管膜瘤、血管母細胞瘤、眼癌(例如眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤)、多形性黃色星形細胞瘤(PXA)及兒童PXA。

【0249】 內分泌/外分泌癌症亦可根據本文所描述之方法進行治療。內分泌/外分泌癌症之非限制性實例包括甲狀腺癌(例如乳頭狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、甲狀腺髓樣癌、多發性內分泌瘤病第2A型、多發性內分泌瘤病第2B型、家族性甲狀腺髓樣癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤)、胰臟癌(例如胰臟腺癌、導管內乳頭狀黏液性贅瘤(IPMN)、胰島細胞瘤、導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、血管活性腸肽瘤(vipoma))、腎上腺癌、神經內分泌癌(例如胃腸胰臟神經內分泌腫瘤(GEP-NET)、類癌腫瘤)、皮脂腺癌瘤及汗腺癌(例如汗腺癌瘤)。

【0250】 頭頸癌，諸如頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)及腺樣囊性癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。

【0251】 口部癌症，諸如頰腔癌、唇癌、舌癌、口癌、咽癌、下咽癌(例如下咽癌瘤)、咽喉癌(例如喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌)及唾液腺癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。

【0252】 食道癌，諸如食道鱗狀細胞癌、食道腺癌、巴雷特氏腺癌(Barrett's adenocarcinoma)及食道平滑肌肉瘤亦可根據本文所描述之方法進行治療。

【0253】 胃腸癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。胃腸癌之非限制性實例包括肛門癌、大腸直腸癌(例如大腸癌、直腸癌、大腸直腸腺癌)、膽囊癌、胃癌(gastric cancer) (例如胃癌(stomach cancer) (例如胃腺癌))、胃腸基質腫瘤(GIST)、小腸癌(small bowel cancer) (例如闌尾癌、

小腸癌瘤(例如小腸腺癌))、小腸癌(small intestine cancer)、大腸癌(large bowel cancer)及大腸癌(large intestine cancer)。

【0254】 心血管癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。心血管癌之非限制性實例包括原發性心臟腫瘤、血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、血管內皮肉瘤)、內皮肉瘤(例如卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多發性特發性出血性肉瘤)、心臟黏液瘤及心臟橫紋肌瘤。

【0255】 肺癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。肺癌之非限制性實例包括支氣管癌(例如支氣管原癌、支氣管腺瘤)、肺泡癌、間皮瘤、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、軟骨瘤性錯構瘤及乳頭狀腺癌。

【0256】 生殖泌尿道癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。生殖泌尿道癌之非限制性實例包括膀胱癌(例如尿道上皮癌)、尿道癌、腎癌(例如腎母細胞瘤(亦稱為威爾姆斯氏腫瘤(Wilms' tumor))、腎細胞癌)、睾丸癌(例如精原細胞瘤、睾丸胚胎性癌)、生殖細胞癌、前列腺癌(例如前列腺腺癌)及陰莖癌(例如陰莖及陰囊之佩吉特氏病(Paget's disease))。

【0257】 婦科癌症亦可根據本文所描述之方法進行治療。婦科癌症之非限制性實例包括乳癌(例如乳房之腺癌、乳房之乳頭狀癌、乳房癌、乳房之髓性癌、三陰性乳癌、HER-2陽性乳癌、HER2陰性乳癌)、子宮內膜癌(例如子宮癌(例如子宮肉瘤、絨毛膜癌)、子宮內膜癌瘤)、子宮頸癌(例如子宮頸腺癌)、卵巢癌(例如囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺癌)、生殖細胞癌及外陰癌(例如外陰之佩吉特氏病)、陰道癌及輸卵管癌。

【0258】 皮膚癌亦可根據本文所描述之方法進行治療。皮膚癌之非限制性實例包括鱗狀細胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底細

胞癌(BCC)及皮膚纖維瘤。

【0259】 軟組織癌，諸如上皮內贅瘤、上皮癌、上皮肉瘤、腺癌、腺瘤、纖維肉瘤、纖維瘤、脂肪肉瘤、脂肪瘤、黏液瘤及畸胎瘤亦可根據本文所描述之方法進行治療。

【0260】 骨髓增生性贅瘤亦可根據本文所描述之方法進行治療。骨髓增生性贅瘤之非限制性實例包括骨髓纖維化、真性紅血球增多症及原發性血小板增多症。

【0261】 纖維變性癌症亦可根據本文所描述之方法進行治療。如本文所使用，「纖維變性癌症」為與纖維化相關之癌症。在纖維變性癌症中，纖維化可在癌症或癌症治療之前(例如為其病因)或之後(例如由其引起)。纖維化亦可或替代地與癌症一起存在於纖維變性癌症中。纖維變性癌症之非限制性實例包括骨髓纖維化、胰臟癌(例如胰管腺癌)、腎癌、肝癌、肺癌(例如大細胞肺癌，諸如鱗狀細胞癌)、乳癌(例如發炎性乳癌)、卵巢癌(例如高度嚴重的卵巢癌)、子宮內膜癌、子宮癌、子宮肉瘤(例如子宮平滑肌肉瘤)、腎細胞癌、肉瘤(例如軟組織肉瘤)、惡性纖維組織細胞瘤、纖維肉瘤(例如隆凸性皮膚纖維肉瘤)、胃癌、食道癌、頭頸癌、子宮頸癌、外陰癌及肝細胞癌(例如肝細胞癌瘤)。在一些實施例中，纖維變性癌症為實體腫瘤癌症(例如腎癌、肝癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮癌及/或胰臟癌)。在一些實施例中，纖維變性癌症為內臟器官(例如胰臟、肺臟、腎臟、肝臟)之癌瘤。

【0262】 可根據本文所描述之方法治療的癌症之其他實例包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；急性骨髓性白血病(AML)；腎上腺皮質癌；兒童腎上腺皮質癌；AIDS相關癌症(例如卡堡氏肉瘤、AIDS

相關淋巴瘤、原發性CNS淋巴瘤)；肛門區癌；肛門癌；闌尾癌；兒童星形細胞瘤；兒童中樞神經系統(CNS)之非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤；CNS之贅瘤(例如原發性CNS淋巴瘤、脊髓軸腫瘤、神經管胚細胞瘤、腦幹神經膠質瘤或垂體腺瘤)、巴雷特氏食道癌(Barrett's esophagus) (例如癌前症候群)及蕈樣黴菌病、皮膚基底細胞癌；膽管癌；膀胱癌；兒童膀胱癌；骨癌(包括尤文氏肉瘤、骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)；腦腫瘤/腦癌；乳癌；伯基特淋巴瘤；類癌腫瘤(胃腸道)；兒童類癌腫瘤；兒童心臟(Cardiac/Heart)腫瘤；兒童胚胎性腫瘤；兒童生殖細胞腫瘤；原發性CNS淋巴瘤；子宮頸癌；兒童子宮頸癌；膽管癌瘤；兒童脊索瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病(CML)；慢性骨髓增生性贅瘤；大腸直腸癌；兒童大腸直腸癌；兒童顱咽管瘤；皮膚T細胞淋巴瘤(例如蕈樣黴菌病及塞紮里症候群)；乳腺管原位癌(DCIS)；兒童中樞神經系統胚胎性腫瘤；內分泌系統癌(例如甲狀腺、胰臟、副甲狀腺或腎上腺之癌症)、子宮內膜癌(子宮癌)；兒童室管膜瘤；食道癌；兒童食道癌；敏感性神經胚細胞瘤；尤文氏肉瘤；兒童顱外生殖細胞腫瘤；性腺外生殖細胞腫瘤；眼癌；兒童眼內黑色素瘤；眼內黑色素瘤；視網膜母細胞瘤；輸卵管癌；骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤；膽囊癌；胃(Gastric/Stomach)癌；兒童胃癌；胃腸道類癌腫瘤；胃腸道基質腫瘤(GIST)；兒童胃腸道基質瘤；生殖細胞腫瘤；兒童中樞神經系統生殖細胞腫瘤(例如兒童顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞腫瘤、睪丸癌)；妊娠期滋養細胞疾病；婦科腫瘤(例如子宮肉瘤、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌或外陰癌)、毛細胞白血病；頭頸癌；兒童心臟腫瘤；肝細胞癌(肝癌)；蘭格漢氏細胞(Langerhans Cell)組織細胞增生症；霍奇金淋巴瘤；

下咽癌；皮膚或眼內黑色素瘤；兒童眼內黑色素瘤；胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤；卡堡氏肉瘤；腎癌(腎細胞癌)；蘭格漢氏細胞組織細胞增生症；喉癌；白血病；唇及口腔癌；肝癌；肺癌(非小細胞及小細胞)；兒童肺癌；淋巴瘤；男性乳癌；骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤；黑色素瘤；兒童黑色素瘤；眼內(眼)黑色素瘤；兒童眼內黑色素瘤；梅克爾細胞癌；惡性間皮瘤；兒童間皮瘤；轉移性癌症；原發灶不明的轉移性頸部鱗癌；伴NUT基因變化的中線束癌；口癌；多發性內分泌瘤病症候群；多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤；蕈樣黴菌病；骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤；慢性骨髓性白血病(CML)；急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓增生性贅瘤；鼻腔及鼻竇癌；鼻咽癌；神經母細胞瘤；非霍奇金淋巴瘤；非小細胞肺癌；口部癌症、唇及口腔癌以及口咽癌；骨肉瘤及骨惡性纖維組織細胞瘤；卵巢癌；兒童卵巢癌；胰臟癌；兒童胰臟癌；胰臟神經內分泌腫瘤；乳頭狀瘤(兒童喉部)；副神經節瘤；兒童副神經節瘤；副鼻竇及鼻腔癌；副甲狀腺癌；陰莖癌；咽癌；嗜鉻細胞瘤；兒童嗜鉻細胞瘤；垂體腫瘤；漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤；胸膜肺母細胞瘤；妊娠期乳癌；原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤；原發性腹膜癌；前列腺癌；直腸癌；復發性癌症；腎細胞癌(腎癌)；視網膜母細胞瘤；兒童橫紋肌肉瘤；唾液腺癌；肉瘤(例如兒童橫紋肌肉瘤、兒童血管腫瘤、尤文氏肉瘤、卡堡氏肉瘤、骨肉瘤(骨癌)、軟組織肉瘤、子宮肉瘤)；塞紮里症候群；皮膚癌；兒童皮膚癌；小細胞肺癌；小腸癌；軟組織肉瘤；皮膚鱗狀細胞癌；原發灶不明的轉移性頸部鱗癌；胃(Stomach/Gastric)癌；兒童胃癌；皮膚T細胞淋巴瘤(例如蕈樣黴菌病及塞紮里症候群)；睪丸癌；兒童睪丸癌；咽喉癌(例如鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)；胸腺瘤及胸腺

癌；甲狀腺癌；腎盂及尿管之移行細胞癌；尿管及腎盂(例如腎細胞癌、腎盂癌)、良性前列腺肥大、副甲狀腺癌、移行細胞癌；尿道癌；子宮癌、子宮內膜；子宮肉瘤；陰道癌；兒童陰道癌；血管腫瘤；外陰癌；以及威爾姆斯氏腫瘤及其他兒童腎臟腫瘤。

【0263】 前述癌症之轉移亦可根據本文所描述之方法進行治療。因此，在一些實施例中，癌症為轉移性癌症。在其他實施例中，癌症為轉移前癌症。

【0264】 在某些實施例中，癌症為罕見癌症。術語「罕見癌症」係指在相對較少數目個患者中出現的癌症。

【0265】 在一些實施例中，諸如癌症(例如，纖維變性癌症)之增生性疾病係藉由靶向諸如癌症相關纖維母細胞(CAF)、星狀細胞或肌纖維母細胞之腫瘤基質細胞(例如在腫瘤微環境中)及/或靶向諸如腫瘤相關免疫細胞之免疫細胞(例如在腫瘤免疫微環境中)，例如藉此調節腫瘤基質微環境及/或腫瘤免疫微環境來進行治療。

【0266】 本文亦提供用於活體內或活體外靶向腫瘤基質細胞或免疫細胞(例如，腫瘤相關免疫細胞)及/或(例如且藉此)調節腫瘤微環境(例如，腫瘤基質微環境及/或腫瘤免疫微環境) (例如使其正常化)的方法，該等方法包含使腫瘤基質細胞或免疫細胞(例如，腫瘤相關免疫細胞)與本發明化合物接觸。在某些實施例中，抑制在個體中活體內發生。在某些實施例中，抑制在活體外(例如，在細胞株、組織或生物樣品中)發生。在某些實施例中，腫瘤基質細胞為癌症相關纖維母細胞(CAF)、星狀細胞或肌纖維母細胞。

【0267】 不希望受任何特定理論束縛，咸信某些化合物可使腫瘤微

環境正常化且藉此改善血管灌流及藥物遞送。預期增強的藥物遞送繼而增強藥物之功效，該藥物諸如免疫調節劑(例如免疫腫瘤學藥劑)，包括本文所描述之任何免疫調節劑。因此，本文亦提供用於活體內或活體外調節腫瘤微環境(例如，腫瘤基質微環境及/或腫瘤免疫微環境) (例如使其正常化)的方法，該等方法包含使腫瘤與本發明化合物接觸。

【0268】 本文亦提供抑制有需要之個體中之病毒感染及/或病毒複製的方法，其包含向該個體投與有效量(例如，治療有效量、預防有效量)的本發明化合物。

【0269】 本發明化合物可以單藥療法形式投與，或可作為如本文所描述之組合療法之一部分與其他治療劑及/或治療模式一起投與。因此，在一些實施例中，本文所描述之方法進一步包含向該個體投與一或多種額外療法(例如，一或多種額外治療劑)。本發明化合物及一或多種額外療法可例如以同時或實質上同時的方式共同投與。本發明化合物及一或多種額外療法亦可或替代地在大約相同的時間或在不同時間依序投與。舉例而言，本發明化合物可在一或多種額外療法之前投與。或者，本發明化合物可在一或多種額外療法之後投與。適用於本文所揭示之方法的額外療法包括本文在組合之上下文中論述的彼等療法。

【0270】 治療劑(例如，本發明化合物)及其醫藥組合物可經由各種投與途徑進行投與，包括例如經口、飲食、外用、經皮、經直腸、非經腸(例如動脈內、靜脈內、肌肉內、皮下注射、皮內注射)、靜脈內輸注及吸入(例如支氣管內、鼻內或經口吸入、鼻內滴劑)投與途徑，視化合物及待治療之特定疾病而定。投與可為局部或全身性的，如所指示。較佳投與模式可視所選特定化合物而變化。在一些實施例中，治療劑(例如，本發明

化合物)經口投與。在一些實施例中，治療劑(例如，本發明化合物)經靜脈內投與。

【0271】

組合療法

術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑來治療本文所描述之疾病、病症或病況。此類投與涵蓋以實質上同時之方式，諸如以具有固定比率之活性成分的單一膠囊形式共同投與治療劑。替代地，此類投與涵蓋各活性成分在多個或單獨容器(例如膠囊、粉劑及液體)中共同投與。此類投與亦涵蓋在大約相同的時間或在不同時間以依序方式使用各類型之治療劑。組合療法中之治療劑可經由相同投與途徑或經由不同投與途徑投與。粉劑及/或液體可在投與之前復原或稀釋至所要劑量。通常，治療方案將提供藥物組合在治療本文所描述之疾病、病況或病症方面的有益作用。

【0272】 與本發明化合物組合使用之療法可包含已知用以調節以下之藥劑：除本發明化合物所調節之路徑以外的其他路徑；與本發明化合物所調節之路徑相同的路徑之其他組分(例如酶)；或甚至與本發明化合物所調節之目標相同的目標(例如目標酶)中之一或多者。在一個態樣中，組合療法包含本發明化合物及化學治療劑、免疫調節劑及/或輻射療法，例如以提供協同或累加治療作用。

【0273】 與本發明化合物(例如，在組合療法中、在醫藥組合中)組合使用之療法的實例包括標準護理療法及/或方案(例如，標準護理藥劑)，諸如一線標準護理療法(例如，化學療法)、中線標準護理療法(例如，化學療法)或後線標準護理療法(例如，化學療法)。標準護理療法係臨床醫

師應用於某種類型之患者、疾病及/或臨床情形的療法。通常，諸如國家綜合癌症網路(NCCN)之組織公佈了指導原則及/或治療流程，其闡述特定患者、疾病及/或臨床情形之治療的最佳實踐。參見nccn.org。此等指導原則常常確立、闡述及/或概述標準護理療法。

【0274】 在一些實施例中，治療或預防癌症之方法可包含投與本文所揭示之式(I)、(I-i)、(I-i-a)、(I-i-a1)、(I-i-a2)、(a-I)、(II)或(III)之化合物或其實施例中之任一者與一或多種其他化學治療劑。

【0275】 在一些實施例中，一或多種免疫調節劑可與本發明化合物組合使用。免疫調節劑(例如，免疫腫瘤學藥劑)之非限制性實例包括阿托珠單抗(afutuzumab)（購自ROCHE®）；派非格司亭(pegfilgrastim) (NEULASTA®)；來那度胺(lenalidomide) (CC-5013，REVLIMID®)；沙立度胺(thalidomide) (THALOMID®)；艾可米得(actimid) (CC4047)；及IRX-2 (包括介白素1、介白素2及干擾素γ之人類細胞介素混合物，CAS 951209-71-5，購自IRX Therapeutics)。

【0276】 在某些實施例中，免疫調節劑為嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)療法，諸如替沙命賽(tisagenlecleucel) (Novartis)、阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel) (Kite)及托珠單抗(tocilizumab) (阿利珠單抗(atlizumab)；Roche)。

【0277】 在某些實施例中，免疫調節劑為免疫檢查點抑制劑，諸如PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、細胞毒性T淋巴球相關調節劑(例如，CTLA-4抑制劑)、LAG-3抑制劑、TIM-3抑制劑。

【0278】 在某些實施例中，免疫調節劑為PD-1抑制劑，諸如帕博利珠單抗(pembrolizumab)（亦稱為拉立珠單抗(Lambrolizumab)、MK-

3475、MK03475、SCH-900475或KEYTRUDA®)及其他抗PD-1抗體(如Hamid, O.等人(2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、US 8,354,509及WO 2009/114335中所揭示，該等文獻以全文引用之方式併入)、納武單抗(nivolumab) (亦稱為MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或OPDIVO®)及其他抗PD-1抗體(如US 8,008,449及WO 2006/121168中所揭示，該等文獻以全文引用之方式併入)、測米匹單抗(cemiplimab) (LIBTAYO®)、斯迪利單抗(sintilimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab) (PDR001)、皮立珠單抗(pidilizumab) (CureTech)、MEDI0680 (Medimmune)、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042)、PF-06801591 (Pfizer)、斯迪利單抗、特瑞普利單抗(toripalimab)、緹勒珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、卡瑞利珠單抗(camrelizumab) (INCSHR1210、SHR-1210)、AMP-224 (Amplimmune)、CBT-501 (CBT Pharmaceuticals)、CBT-502 (CBT Pharmaceuticals)、JS001 (Junshi Biosciences)、IBI308 (Innovent Biologics)、INCSHR1210 (Incyte) (亦稱為SHR-1210 (Hengrui Medicine))、BGBA317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、BAT-I306 (Bio-Thera Solutions)、GLS-010 (Gloria Pharmaceuticals；WuXi Biologics)、AK103、AK104、AK105 (Akesio Biopharma；Hangzhou Hansi Biologics；Hanzhong Biologics)、LZM009 (Livzon)、HLX-10 (Henlius Biotech)、MEDI0680 (Medimmune)、PDF001 (Novartis)、PF-06801591 (Pfizer)、皮立珠單抗(CureTech) (亦稱為CT-011)及其他抗PD-1抗體(如Rosenblatt, J.等人(2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18、US 7,695,715、US 7,332,582及US 8,686,119中所揭示，該等文獻以全文引用

之方式併入)、REGN2810 (Regeneron)及TSR-042 (Tesaro) (亦稱為ANB011 或 CS1003 (CStone Pharmaceuticals))。MEDI0680 (Medimmune)亦稱為AMP-514。MEDI0680及其他抗PD-1抗體揭示於US 9,205,148及WO 2012/145493中，其以全文引用之方式併入。其他已知抗PD-1抗體分子包括例如WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US 8,735,553、US 7,488,802、US 8,927,697、US 8,993,731及US 9,102,727中所描述之彼等抗體分子，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，PD-1抑制劑為如2015年7月30日公開之名稱為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」之US 2015/0210769中所描述的抗PD-1抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含US 2015/0210769中揭示的BAP049-純系-E或BAP049-純系-B之CDR、可變區、重鏈及/或輕鏈。本文所描述之抗體分子可藉由US 2015/0210769中所描述之載體、宿主細胞及方法製得，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，PD-1抑制劑為抑制PD-1信號傳導路徑之肽，例如如US 8,907,053中所描述，其以全文引用之方式併入。在一個實施例中，PD-1抑制劑為與恆定區(例如免疫球蛋白序列之Fc區)融合之免疫黏附素(例如包含PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一個實施例中，PD-1抑制劑為AMP-224 (例如揭示於WO 2010/027827及WO 2011/066342中之B7-DCIg (Amplimmune)，該等文獻以全文引用之方式併入)。

【0279】 在某些實施例中，免疫調節劑為PD-L1抑制劑，諸如阿特珠單抗(atezolizumab) (亦稱為MPDL3280A、RG7446、RO5541267、

YW243.55.S70或TECENTRIQ®)及其他抗PD-L1抗體(如US 8,217,149中所揭示，其以全文引用之方式併入)、阿維魯單抗(avelumab) (BAVENCIO®，亦稱為MSB0010718C)及其他抗PD-L1抗體(如WO 2013/079174中所揭示，其以全文引用之方式併入)、德瓦魯單抗(durvalumab) (IMFINZI®或MEDI4736)及其他抗PD-L1抗體(如US 8,779,108中所揭示，其以全文引用之方式併入)、FAZ053 (Novartis)及BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)。在某些實施例中，PD-L1抑制劑為KN035 (Alphamab；3DMed；Ascletis Pharma)、恩沃利單抗(Envafolimab) (TRACON Pharmaceuticals)、BMS 936559 (Bristol-Myers Squibb)、CS1001 (CStone Pharmaceuticals、Ligand Pharmaceuticals)、CX-072 (CytomX Therapeutics)、FAZ053 (Novartis)、SHR-1316 (Hengrui Medicine)、TQB2450 (Chiatai Tianqing)、STI-A1014 (Zhaoke Pharm；Lee's Pharm、Lonza、Sorrento Therapeutics、NantWorks)、LYN00102 (Lynkcell)、A167 (Harbour BioMed、Kelun Group)、BGB-A333 (Beigene)、MSB2311 (Mabspace Biosciences)或HLX-20 (Henlius Biotech)。在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子為BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)，亦稱為MDX-1105或12A4。BMS-936559及其他抗PD-L1抗體揭示於US 7,943,743及WO 2015/081158中，該等文獻以全文引用之方式併入。在某些實施例中，PD-L1抑制劑為科西貝利單抗(cosibelimab) (Fortress Biotech)、LY3300054或艾達普利單抗(iodapolimab) (Eli Lilly)、GS-4224 (Gilead Sciences)、STI-A1015 (Yuhan、Sorrento Therapeutics)、BCD-135 (BIOCAD)、科西貝利單抗(Dana-Farber Cancer Institute、TG

Therapeutics)、APL-502 (Apollomics)、AK106 (Akeso Biopharma)、MSB2311 (Transcenta Holding)、TG-1501 (TG Therapeutics)或FAZ053 (Novartis)。在某些實施例中，PD-L1抑制劑為MT-6035 (Molecular Templates)、淫羊藿素(icaritin)或ZKAB001 (Lonza、Lee's Pharmaceutical Holdings、Sorrento Therapeutics、Shenogen Pharma Group)、TRIDENT抗體(MacroGenics、Zai Lab)、YBL-007 (Anh-Gook Pharmaceutical、Y-Biologics)、HTI-1316 (Hengrui Therapeutics)、PD-L1腫瘤學項目(Weizmann Institute of Sciences)、JS003 (Shanghai Junshi Biosciences)、ND021 (Numab Therapeutics、CStone Pharmaceuticals)、Toca 521 (Tocagen)或STT01 (STCube)。在某些實施例中，PD-L1抑制劑為DB004 (DotBio)、MT-5050 (Molecular Templates)、KD036 (Kadmon)。在一個實施例中，PD-L1抑制劑為抗PD-L1抗體分子。在一個實施例中，PD-L1抑制劑為如2016年4月21日公開之名稱為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之US 2016/0108123中所揭示的抗PD-L1抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子包含US 2016/0108123中所揭示之BAP058-純系O或BAP058-純系N之CDR、可變區、重鏈及/或輕鏈，該文獻以全文引用之方式併入。其他已知抗PD-L1抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2015/181342、WO 2014/100079、WO 2016/000619、WO 2014/022758、WO 2014/055897、WO 2015/061668、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2015/112805、WO 2015/109124、WO 2015/195163、US 8,168,179、US 8,552,154、US 8,460,927及US 9,175,082，該等文獻以全文引用之方式併入。

【0280】在某些實施例中，免疫調節劑為CTLA-4抑制劑，諸如伊匹木單抗(ipilimumab) (YERVOY®)、曲美單抗(tremelimumab)、ALPN-202 (Alpine Immune Sciences)、RP2 (Replimune)、BMS-986249 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-986218 (Bristol-Myers Squibb)、紮弗利單抗(zalifrelimab) (Agenus、Ludwig Institute for Cancer Research、UroGen Pharma、Recepta Biopharma)、BCD-217 (BIOCAD)、Onc-392 (Pfizer、OncoImmune)、IBI310 (Innovent Biologics)、KN046 (Alphamab)、MK-1308 (Merck & Co)、REGN4659 (Regeneron Pharmaceuticals)、XmAb20717 (Xencor)、XmAb22841 (Xencor)、抗CTLA-4 NF (Bristol-Myers Squibb)、MEDI5752 (AstraZeneca)、AGEN1181 (Agenus)、MGD019 (MacroGenics)、ATOR-1015 (Alligator Bioscience)、BCD-145 (BIOCAD)、PSB205 (Sound Biologics)、CS1002 (CStone Pharmaceuticals)、ADU-1604 (Aduro Biotech)、PF-06753512 (Pfizer)、BioInvent-Transgene 研究計劃 (Transgene)、AGEN2041 (Agenus、Recepta Biopharam)、ATOR-1144 (Alligator Bioscience)、CTLA-4研究項目(Sorrento Therapeutics)、PD-L1/CTLA-4研究項目(Sorrento Therapeutics)、HLX13 (Shanghai Henlius Biotech)、ISA203 (ISA Pharmaceuticals)、PRS-300 系列 A (Pieris Pharmaceuticals)、BA3071 (BioAtla)、CTLA4癌症研究計劃(Biosortia Pharmaceuticals)、RP3 (Replimune)、CG0161 (Cold Genesys)、APL-509 (Apollomics、JSR)、AGEN2041 (Ludwig Institute for Cancer Research)、APC 101 (Advanced Proteome)、CTLA-4抑制劑(Advanced Proteome)、BA3071 (BeiGene)、BPI-002 (BeyondSpring

Pharmaceuticals)、CTLA-4抗體(Tikcro Technologies)、免疫腫瘤學研究計劃II (OliPass)、PBP1701 (Prestige BioPharma)、DB002 (DotBio)、DB003 (DotBio)、OR-2299 (OncoResponse)及NK044 (Alphamab)。

【0281】在一些實施例中，免疫調節劑為LAG-3抑制劑，諸如LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)及TSR-033 (Tesaro)。在一個實施例中，LAG-3抑制劑為抗LAG-3抗體分子。在一個實施例中，LAG-3抑制劑為如2015年9月17日公開之名稱為「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」之US 2015/0259420中所揭示的抗LAG-3抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子包含US 2015/0259420中揭示的BAP050-純系I或BAP050-純系J之CDR、可變區、重鏈及/或輕鏈。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，亦稱為BMS986016。BMS-986016及其他抗LAG-3抗體揭示於WO 2015/116539及US 9,505,839中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為TSR-033 (Tesaro)。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為IMP731或GSK2831781 (GSK及Prima BioMed)。IMP731及其他抗LAG-3抗體揭示於WO 2008/132601及US 9,244,059中，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗LAG-3抗體分子為IMP761 (Prima BioMed)。其他已知抗LAG-3抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2008/132601、WO 2010/019570、WO 2014/140180、WO 2015/116539、WO 2015/200119、WO 2016/028672、US 9,244,059、US 9,505,839，該等文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗LAG-3抑制劑為可溶性LAG-3蛋白質，例如IMP321 (Prima BioMed)，例如如

WO 2009/044273中所揭示，該文獻以全文引用之方式併入。

【0282】在一些實施例中，免疫調節劑為TIM-3抑制劑，諸如MGB453 (Novartis)及TSR-022 (Tesaro)。在一個實施例中，TIM-3抑制劑為抗TIM-3抗體分子。在一個實施例中，TIM-3抑制劑為如2015年8月6日公佈之名稱為「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」之US 2015/0218274中所揭示的抗TIM-3抗體分子，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包含US 2015/0218274中所揭示的ABTIM3-hum11或ABTIM3-hum03之CDR、可變區、重鏈及/或輕鏈，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子為TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro)。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子包含APE5137或APE5121之一或多個CDR序列(或全部CDR序列一起)、重鏈或輕鏈可變區序列、或重鏈或輕鏈序列。APE5137、APE5121及其他抗TIM-3抗體揭示於WO 2016/161270中，該文獻以全文引用之方式併入。在一個實施例中，抗TIM-3抗體分子為抗體純系F38-2E2。其他已知抗TIM-3抗體包括以下中所描述之彼等抗體：例如WO 2016/111947、WO 2016/071448、WO 2016/144803、US 8,552,156、US 8,841,418及US 9,163,087，該等文獻以全文引用之方式併入。

【0283】在一些實施例中，鉑類似物可與本發明化合物組合使用。在某些實施例中，鉑類似物(例如順鉑(cisplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、卡鉑(carboplatin))及包含鉑類似物之組合療法(例如多西他賽(docetaxel)及卡鉑；紫杉醇及卡鉑；卡鉑及脂質體小紅莓(dox))可與本發明化合物組合使用。

【0284】在一些實施例中，可與本發明化合物聯合投與之例示性化

學治療劑包括：1-胺基-4-苯基胺基-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯(酸性藍25)、1-胺基-4-[4-羥苯基-胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-胺基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[1-萘胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-氟-2-羧基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[2-蒽胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、ABT-263、ado-曲妥珠單抗恩美坦新、阿法替尼二順丁烯二酸酯(afatinib dimaleate)、阿西替尼(axitinib)、胺魯米特(aminoglutethimide)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、APCP、天冬醯胺酶(asparaginase)、AZD5363、卡介苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine；bcg)、比卡魯胺(bicalutamide)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、β-亞甲基-ADP (AOPCP)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、喜樹鹼(campothecin)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡非佐米(carfilzomib、卡莫司汀(carmustine)、色瑞替尼(ceritinib)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯喹(chloroquine)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、氯屈膦酸鹽(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙鹼(colchicine)、克卓替尼(crizotinib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、去甲氧基綠膠黴素(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸鹽(dichloroacetate)、雙烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他賽、小紅莓、表柔比星(epirubicin)、艾瑞布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、雌二醇

(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、fam-曲妥珠單抗德魯替康、非格司亭(filgrastim)、氟達拉濱(fludarabine)、氟氫可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、金雀異黃酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、GSK1120212、羥基脲、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、干擾素、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺、來曲唑(letrozole)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、甲氮芥(mechlorethamine)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、二甲雙胍(metformin)、甲胺喋呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK-2206、突變黴素(mutamycin)、N-(4-胺磺醯基苯基硫胺甲醯基)特戊醯胺、NF279、NF449、尼魯胺(nilutamide)、諾考達唑(nocodazole)、奧曲肽(octreotide)、奧拉帕尼(olaparib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇、帕米膦酸鹽(pamidronate)、帕唑帕尼(pazopanib)、培美曲塞(pemexetred)、噴司他汀(pentostatin)、哌立福新(perifosine)、PF-04691502、普卡黴素(plicamycin)、泊利度胺(pomalidomide)、卟吩姆(porfimer)、PPADS、丙卡巴肼(procarbazine)、槲皮素(quercetin)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、活性藍2、利妥昔單抗(rituximab)、羅咯茶鹼

(rolofylline)、羅米地辛(romidepsin)、盧卡帕尼(rucaparib)、司美替尼(selumetinib)、西羅莫司(sirolimus)、2,4-二硝基苯磺酸鈉、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、蘇拉明(suramin)、拉唑帕尼(talazoparib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睪固酮(testosterone)、沙立度胺、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、二氯二茂鈦、托那茶鹼(tonapofylline)、拓朴替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維A酸(tretinoin)、維利帕尼(veliparib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)及伏林司他(vorinostat) (SAHA)。在其他實施例中，可與本發明化合物聯合投與之化學治療劑包括：ABT-263、地塞米松、5-氟尿嘧啶、PF-04691502、羅米地辛及伏林司他(SAHA)。在其他實施例中，可與本發明化合物聯合投與之化學治療劑包括：1-胺基-4-苯基胺基-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯(酸性藍25)、1-胺基-4-[4-羥苯基-胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-胺基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[1-萘胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[4-氟-2-羧基苯基胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、1-胺基-4-[2-蒽胺基]-9,10-二側氧基-9,10-二氫蒽-2-磺酸酯、APCP、β-亞甲基-ADP (AOPCP)、卡培他濱、克拉屈濱、阿糖胞苷、氟達拉濱、小紅莓、吉西他濱、N-(4-胺磺醯基苯基硫胺甲醯基)特戊醯胺、NF279、NF449、PPADS、槲皮素、活性藍2、羅咯茶鹼、2,4-二硝基苯磺酸鈉、蘇拉明(sumarin)及托那茶鹼。

【0285】 已研發許多組合療法用於治療癌症。在某些實施例中，本發明化合物(例如，式(I)或(II)或(III)之化合物)可與一或多種組合療法聯合投與。可與本發明化合物聯合投與的組合療法之實例包括於以下中

表1：用於治療癌症之例示性組合療法

名稱	治療劑
ABV	小紅莓、博萊黴素、長春鹼
ABVD	小紅莓、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪
AC (乳房)	小紅莓、環磷醯胺
AC (肉瘤)	小紅莓、順鉑
AC (神經母細胞瘤)	環磷醯胺、小紅莓
ACE	環磷醯胺、小紅莓、依託泊苷
ACe	環磷醯胺、小紅莓
AD	小紅莓、達卡巴嗪
AP	小紅莓、順鉑
ARAC-DNR	阿糖胞苷、道諾黴素
B-CAVe	博萊黴素、洛莫司汀、小紅莓、長春鹼
BCVPP	卡莫司汀、環磷醯胺、長春鹼、丙卡巴肼、普賴蘇(Prednisone)
BEACOPP	博萊黴素、依託泊苷、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇、非格司亭
BEP	博萊黴素、依託泊苷、順鉑
BIP	博萊黴素、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉
BOMP	博萊黴素、長春新鹼、順鉑、絲裂黴素
CA	阿糖胞苷、天冬醯胺酶
CABO	順鉑、甲胺喋呤、博萊黴素、長春新鹼
CAF	環磷醯胺、小紅莓、氟尿嘧啶
CAL-G	環磷醯胺、道諾黴素、長春新鹼、普賴蘇、天冬醯胺酶
CAMP	環磷醯胺、小紅莓、甲胺喋呤、丙卡巴肼
CAP	環磷醯胺、小紅莓、順鉑
CAV	環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼
CAVE ADD	CAV及依託泊苷
CA-VP16	環磷醯胺、小紅莓、依託泊苷
CC	環磷醯胺、卡鉑
CDDP/VP-16	順鉑、依託泊苷
CEF	環磷醯胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP(B)	環磷醯胺、依託泊苷、普賴蘇，含或不含博萊黴素
CEV	環磷醯胺、依託泊苷、長春新鹼
CF	順鉑、氟尿嘧啶或卡鉑、氟尿嘧啶
CHAP	環磷醯胺或環磷醯胺、六甲蜜胺(Altretamine)、小紅莓、順鉑

名稱	治療劑
ChlVPP	苯丁酸氮芥、長春鹼、丙卡巴肼、普賴蘇
CHOP	環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、普賴蘇
CHOP-BLEO	將博萊黴素加入CHOP
CISCA	環磷醯胺、小紅莓、順鉑
CLD-BOMP	博萊黴素、順鉑、長春新鹼、絲裂黴素
CMF	甲胺喋呤、氟尿嘧啶、環磷醯胺
CMFP	環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、普賴蘇
CMFVP	環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、長春新鹼、普賴蘇
CMV	順鉑、甲胺喋呤、長春鹼
CNF	環磷醯胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	環磷醯胺、米托蒽醌、長春新鹼、普賴蘇
COB	順鉑、長春新鹼、博萊黴素
CODE	順鉑、長春新鹼、小紅莓、依託泊苷
COMLA	環磷醯胺、長春新鹼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、阿糖胞苷
COMP	環磷醯胺、長春新鹼、甲胺喋呤、普賴蘇
庫柏方案 (Cooper Regimen)	環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶、長春新鹼、普賴蘇
COP	環磷醯胺、長春新鹼、普賴蘇
COPE	環磷醯胺、長春新鹼、順鉑、依託泊苷
COPP	環磷醯胺、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇
CP(慢性淋巴球性白血病)	苯丁酸氮芥、普賴蘇
CP (卵巢癌)	環磷醯胺、順鉑
CVD	順鉑、長春鹼、達卡巴嗪
CVI	卡鉑、依託泊苷、異環磷醯胺、美司鈉
CVP	環磷醯胺、長春新鹼、普賴蘇
CVPP	洛莫司汀、丙卡巴肼、普賴蘇
CYVADIC	環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、達卡巴嗪
DA	道諾黴素、阿糖胞苷
DAT	道諾黴素、阿糖胞苷、硫鳥嘌呤
DAV	道諾黴素、阿糖胞苷、依託泊苷
DCT	道諾黴素、阿糖胞苷、硫鳥嘌呤
DHAP	順鉑、阿糖胞苷、地塞米松
DI	小紅莓、異環磷醯胺
DTIC/他莫昔芬	達卡巴嗪、他莫昔芬
DVP	道諾黴素、長春新鹼、普賴蘇
EAP	依託泊苷、小紅莓、順鉑
EC	依託泊苷、卡鉑
EFP	依託泊苷、氟尿嘧啶、順鉑
ELF	依託泊苷、甲醯四氫葉酸、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、依託泊苷、阿糖胞苷
EP	依託泊苷、順鉑

名稱	治療劑
EVA	依託泊苷、長春鹼、
FAC	氟尿嘧啶、小紅莓、環磷醯胺
FAM	氟尿嘧啶、小紅莓、絲裂黴素
FAMTX	甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓
FAP	氟尿嘧啶、小紅莓、順鉑
F-CL	氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸
FEC	氟尿嘧啶、環磷醯胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、依託泊苷、順鉑
FL	氟他胺、亮丙立德
FZ	氟他胺、乙酸戈舍瑞林(Goserelin acetate)注入物
HDMTX	甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺、環磷醯胺、甲胺喋呤、氟尿嘧啶
IDMTX/6-MP	甲胺喋呤、巰基嘌呤、甲醯四氫葉酸
IE	異環磷醯胺、依託泊苷、美司鈉
IfoVP	異環磷醯胺、依託泊苷、美司鈉
IPA	異環磷醯胺、順鉑、小紅莓
M-2	長春新鹼、卡莫司汀、環磷醯胺、普賴蘇、美法侖
MAC-III	甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、放線菌素D、環磷醯胺
MACC	甲胺喋呤、小紅莓、環磷醯胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、博萊黴素、普賴蘇
MAID	美司鈉、小紅莓、異環磷醯胺、達卡巴嗪
m-BACOD	博萊黴素、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、地塞米松、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸
MBC	甲胺喋呤、博萊黴素、順鉑
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲胺喋呤、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸
MICE	異環磷醯胺、卡鉑、依託泊苷、美司鈉
MINE	美司鈉、異環磷醯胺、米托蒽醌、依託泊苷
mini-BEAM	卡莫司汀、依託泊苷、阿糖胞苷、美法侖
MOBP	博萊黴素、長春新鹼、順鉑、絲裂黴素
MOP	甲氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼
MOPP	甲氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇
MOPP/ABV	甲氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇、小紅莓、博萊黴素、長春鹼
MP (多發性骨髓瘤)	美法侖、普賴蘇
MP (前列腺癌)	米托蒽醌、普賴蘇
MTX/6-MO	甲胺喋呤、巰基嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲胺喋呤、巰基嘌呤、長春新鹼、普賴蘇
MTX-CDDPAdr	甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、順鉑、小紅莓
MV (乳癌)	絲裂黴素、長春鹼
MV (急性骨髓細胞性白血病)	米托蒽醌、依託泊苷

名稱	治療劑
M-VAC甲氨喋呤	長春鹼、小紅莓、順鉑
MVP絲裂黴素	長春鹼、順鉑
MVPP	甲氮芥、長春鹼、丙卡巴肼、普賴蘇
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸
NOVP	米托蒽醌、長春鹼、長春新鹼
OPA	長春新鹼、普賴蘇、小紅莓
OPPA	將丙卡巴肼加入OPA中。
PAC	順鉑、小紅莓
PAC-I	順鉑、小紅莓、環磷醯胺
PA-CI	順鉑、小紅莓
PCV	洛莫司汀、丙卡巴肼、長春新鹼
PFL	順鉑、氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸
POC	普賴蘇、長春新鹼、洛莫司汀
ProMACE	普賴蘇、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷
ProMACE/cytaBOM	普賴蘇、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、阿糖胞苷、博萊黴素、長春新鹼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸、可曲噁唑(Cotrimoxazole)
PRoMACE/MOPP	普賴蘇、小紅莓、環磷醯胺、依託泊苷、甲氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、甲胺喋呤、甲醯四氫葉酸
Pt/VM	順鉑、替尼泊苷
PVA	普賴蘇、長春新鹼、天冬醯胺酶
PVB	順鉑、長春鹼、博萊黴素
PVDA	普賴蘇、長春新鹼、道諾黴素、天冬醯胺酶
SMF	鏈脲菌素、絲裂黴素、氟尿嘧啶
TAD	甲氮芥、小紅莓、長春鹼、長春新鹼、博萊黴素、依託泊苷、普賴蘇
TTT	甲胺喋呤、阿糖胞苷、氫化可的松、
Topo/CTX	環磷醯胺、拓朴替康、美司鈉
VAB-6	環磷醯胺、放線菌素D、長春鹼、順鉑、博萊黴素
VAC	長春新鹼、放線菌素D、環磷醯胺
VACAdr	長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓、放線菌素D、長春新鹼
VAD	長春新鹼、小紅莓、地塞米松
VATH	長春鹼、小紅莓、噻替派、氟羟甲基睾丸素(Flouxymesterone)
VBAP	長春新鹼、卡莫司汀、小紅莓、普賴蘇
VBCMP	長春新鹼、卡莫司汀、美法侖、環磷醯胺、普賴蘇
VC	長春瑞賓、順鉑
VCAP	長春新鹼、環磷醯胺、小紅莓、普賴蘇
VD	長春瑞賓、小紅莓
VelP	長春鹼、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉
VIP	依託泊苷、順鉑、異環磷醯胺、美司鈉
VM	絲裂黴素、長春鹼

名稱	治療劑
VMCP	長春新鹼、美法侖、環磷醯胺、普賴蘇
VP	依託泊苷、順鉑
V-TAD	依託泊苷、硫鳥嘌呤、道諾黴素、阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷、道諾黴素、米托蒽醌
7 + 3	阿糖胞苷與道諾黴素或艾達黴素或米托蒽醌
「八合一」	甲基普賴蘇穠(Methylprednisolone)、長春新鹼、洛莫司汀、丙卡巴肼、羥基脲、順鉑、阿糖胞苷、達卡巴嗪

【0286】在某些實施例中，本發明之聯合療法包含聯合投與其他類型之化學治療劑，諸如免疫腫瘤學藥劑。癌細胞常常具有可由免疫系統識別之特定細胞表面抗原。因此，諸如單株抗體之免疫腫瘤學藥劑可選擇性地結合於癌細胞抗原且實現細胞死亡。其他免疫腫瘤學藥劑可遏制腫瘤介導之對天然免疫反應之抑制或者活化免疫反應，因此促進免疫系統對腫瘤之識別。例示性抗體免疫腫瘤學藥劑包括(但不限於)阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿托珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、麻安莫單抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠單抗(apolizumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡妥索單抗(catumaxomab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠單抗(epratuzumab)、因多莫得(indoximod)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特魯單抗(intelumumab)、伊匹木單抗、伊薩妥昔單抗(isatuximab)、拉立珠單抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、納武單抗、奧比珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉他單抗(olatatumab)、帕博利珠單抗、皮立珠單抗、利妥昔單抗、替西單抗(ticilimumab)、薩馬里珠單抗(samalizumab)及曲美單抗。在一些實施例中，抗體免疫腫瘤學藥劑係選自抗CD73單株抗體(mAb)、抗CD39 mAb、抗PD-1 mAb及抗CTLA4 mAb。因此，在一些實

施例中，本發明之方法包含聯合投與一或多種免疫腫瘤學藥劑，諸如上文所提及之藥劑。

【0287】 在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物(諸如式(I)或(II)或(III)之化合物)與SH2抑制劑，諸如CGP78850、CPG85793、C90、C126、G7-18NATE、G7-B1及NSC642056。

【0288】 在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物(諸如式(I)或(II)或(III)之化合物)與MEK抑制劑，諸如曲美替尼、考比替尼、貝美替尼(binimetinib)、司美替尼、PD-325901、CI-1040及TAK-733。

【0289】 在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物(諸如式(I)或(II)或(III)之化合物)與選自以下之MET抑制劑：JNJ-38877605、PF-04217903、弗雷替尼(foretinib)、AMG 458、提瓦替尼(tivantinib)、卡博替尼、鹽酸卡普替尼(capmatinib hydrochloride)、鹽酸特潑替尼(tepotinib hydrochloride)、薩沃替尼(savolitinib)及克卓替尼。

【0290】 在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物(諸如式(I)或(II)或(III))與選自以下之SHP2抑制劑：TNO-155、RMC-4630、JAB-3068或RLY-1971。

【0291】 在一些實施例中，共濟失調毛細管擴張突變(ATM)激酶抑制劑可與本發明化合物組合使用。ATM抑制劑之非限制性實例包括M-4076及AZD-1390。

【0292】 在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物與選自以下之EGFR抑制劑：奧希替尼(osimertinib)、吉非替尼、埃羅替尼、阿法替尼或達可替尼。

【0293】在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物與選自以下之RAS抑制劑：阿力克倫(aliskiren)、卡托普利(captopril)、洛沙坦(losartan)、依貝沙坦(irbesartan)、奧美沙坦(olmesartan)、坎地沙坦(candesartan)、纈沙坦(valsartan)、非馬沙坦(fimasartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、替米沙坦(telmisartan)、依普沙坦(eprosartan)、貝那普利(benazepril)、依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及群多普利(trandolapril)。

【0294】在一些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物與抗PD-1療法。在某些實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物與奧沙利鉑。在其他實施例中，組合療法包含聯合投與本發明化合物與小紅莓。

【0295】在某些實施例中，本發明化合物可與癌症治療之非化學方法聯合投與。在某些實施例中，本發明化合物可與輻射療法聯合投與。在某些實施例中，本發明化合物可與手術、熱消融法、聚焦超音波療法、超低溫療法或此等之任何組合聯合投與。

【0296】在某些情況下，組合投與本發明化合物與一或多種額外治療劑可為有利的。舉例而言，組合投與本發明化合物(例如，式I或其子式之化合物，或前述者之醫藥學上可接受之鹽)與一或多種例如獨立地選自以下之額外治療劑來治療癌症可為有利的：抗癌劑(例如化學治療劑)、抗過敏劑、止吐劑、疼痛舒解劑、免疫調節劑及細胞保護劑。

【0297】在一些實施例中，本發明化合物與輻射療法組合投與。輻射療法之非限制性實例包括外光束療法、內輻射療法、植入放射、立體定

位放射治療、全身輻射療法、放射線療法及永久或暫時間質內近接療法。如本文所使用，術語「近接療法」係指藉由在腫瘤或其他增生性組織疾病部位處或附近插入體內之空間圍束放射性材料所遞送的輻射療法。該術語意欲包括(但不限於)暴露於放射性同位素(例如At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32及Lu之放射性同位素)。適用作細胞調節劑之輻射源包括固體及液體兩者。作為非限制性實例，輻射源可為放射核種，諸如作為固體源之I125、I131、Yb169、Ir192，作為固體源之I125，或發射光子、β粒子、γ輻射或其他治療射線之其他放射核種。放射性材料亦可為由任何放射核種溶液，例如I125或I131溶液製得之流體，或可使用含有固體放射核種(諸如Au198、Y90)之小粒子的適合流體漿料產生放射性流體。此外，放射核種可體現於凝膠或放射性微球中。

【0298】 本發明化合物可有效使異常細胞對輻射療法敏感。因此，本文亦提供一種使個體(例如有需要之個體)中之異常細胞對放射治療敏感的方法，其包含向該個體投與有效地使異常細胞對放射治療敏感之量的本發明化合物。有效使異常細胞對放射治療敏感的本發明化合物之量可由一般熟習此項技術者例如根據確定本文所描述之有效量的方式來確定。

【0299】 在一些實施例中，標準護理療法包括輻射療法。DNA損傷劑亦可與本發明化合物組合使用。如本文所使用，「DNA損傷劑」係指直接或間接地損傷DNA之任何藥劑，其方式為使得同源重組可修復損傷。DNA損傷劑之非限制性實例為DNA損傷化學品、化學治療劑、放射化學療法及電離或紫外輻射。DNA損傷化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑、亞硝基脲、抗代謝物、植物鹼、植物提取物及放射性同位素。DNA損傷化學治療劑之非限制性實例亦包括DNA損傷藥物，例如5-氟尿

嘧啶(5-FU)、卡培他濱、吉西他濱、替莫唑胺、S-1 (喃氟啶(Tegafur)、5-氯-2,4-二羥基吡啶及氧嗪酸)、5-乙炔基尿嘧啶、阿糖胞苷(ara-C)、5-氮雜胞苷(5-AC)、2',2'-二氟-2'-去氧胞苷(dFdC)、嘌呤抗代謝物(例如巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫鳥嘌呤)、鹽酸吉西他濱(Gemzar)、噴司他汀、安樂普利諾(allopurinol)、2-氟-阿拉伯糖基-腺嘌呤(2F-ara-A)、羥基脲、硫芥(雙氯乙基硫醚)、甲氮芥、美法侖、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、噻替派、AZQ、絲裂黴素C、衛康醇(dianhydrogalactitol)、二溴衛矛醇(dibromoducitol)、磺酸烷基酯(白消安)、亞硝基脲(BCNU、CCNU、4-甲基CCNU或ACNU)、丙卡巴肼、達卡巴嗪、蝴蝶黴素、蒽環黴素(諸如小紅莓(阿德力黴素(adriamycin)；ADR))、道諾黴素(Cerubicine)、艾達黴素(Idamycin)及表柔比星(Ellence))、蒽環黴素類似物(諸如米托蒽醌)、放線菌素D、拓樸異構酶抑制劑(例如非嵌入型拓樸異構酶抑制劑，諸如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin) (依託泊苷或VP16、替尼泊苷或VM-26))、PARP抑制劑、鬼臼毒素、博萊黴素(Blea)、派萊黴素、與核酸形成加成物之化合物(包括鉑衍生物，例如順鉑(CDDP)、順鉑之反式類似物、卡鉑、異丙鉑、四鉑及奧沙利鉑)以及喜樹鹼、拓朴替康、伊立替康(CPT-11)及SN-38。例如紫外線(UV)、紅外線(IR)或α-放射、β-放射或γ-輻射之輻射亦為DNA損傷劑。在一些實施例中，標準護理療法包括DNA損傷劑，諸如DNA交聯劑。

【0300】 誘導內質網(ER)應激之藥劑亦可與本發明化合物組合使用。誘導ER應激之藥劑的非限制性實例包括增加反應性氧物質(ROS)含量之藥劑(例如那帕布新(napabucasin))、伴隨蛋白抑制劑、HSP90抑制劑、HSP70抑制劑、PDI抑制劑及蛋白酶體抑制劑。誘導ER應激之藥劑的其他

非限制性實例包括GSK2606414、GSK2656157、STF-083010、TKI (例如索拉非尼)、磷光體-eif2α磷酸酶(例如Sal003)、二吲哚甲烷衍生物、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米)、歐當歸內酯A (levistolide A)、穿心蓮內酯(andrographolide)、托芬那酸(tolfenamic acid)、斑蝥素、鼠尾草酸、紫花灶荊素、隱丹參酮(cryptotanshinone)、薑黃素、卡瓦胡椒素B、褐藻糖膠、2-3,4-二羥基苯基乙醇、7-二甲氧基黃酮、SMIP004 (*N*-(4-丁基-2-甲基-苯基乙醯胺)、甘草查爾酮A、荷花鹼、芍藥醇、豹鯣毒素、小白菊內酯、胡椒鹼、和茶多酚E、重樓皂苷D、白藜蘆醇、去氫木香內酯、γ-生育三烯酚、Ω-羥基十一-9-烯酸、二氫楊梅素、羅傘樹含紫金牛醌(ardisianone)、金雀異黃酮、藤黃酮H、沒藥甾酮、地前素M、薩灑皂角苷配基、三萜皂苷、靈桿菌素、槲皮素、和厚樸酚(honokiol)、布雷非德菌素A (brefeldin A)、A-生育酚丁二酸酯、黏液黴素A、維生素E丁二酸酯、超細粉末及花薑酮。參見例如Walczak, A.等人 *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 第2019卷, 文章ID 5729710，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0301】 尤其受關注的用於與本發明化合物組合使用之抗癌劑包括：

【0302】 拓樸異構酶抑制劑，包括I型拓樸異構酶抑制劑，諸如伊立替康、拓朴替康及喜樹鹼，及2型拓樸異構酶抑制劑，諸如依託泊苷、小紅莓及表柔比星。

【0303】 聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑，諸如奧拉帕尼、盧卡帕尼、尼拉帕尼、拉唑帕尼、維利帕尼、帕米帕尼(pamiparib)及依尼帕尼(iniparib)。

【0304】 在一些實施例中，本發明化合物與DNA交聯劑組合投與，諸如順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

【0305】 增加反應性氧物質(ROS)含量之藥劑，諸如那帕布新。

【0306】 PARP抑制劑，諸如奧拉帕尼、盧卡帕尼、尼拉帕尼、維利帕尼及拉唑帕尼。

【0307】 嘌呤抗代謝物及/或從頭嘌呤合成之抑制劑，諸如培美曲塞(Alimta®)、吉西他濱(Gemzar®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Carac®及Efudex®)、甲胺喋呤(Trexall®)、卡培他濱(Xeloda®)、氟尿苷(FUDR®)、地西他濱(Dacogen®)、氮胞苷(Vidaza®及Azadine®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、克拉屈濱(Leustatin®、Litak®及Movectro®)、氟達拉濱(Fludara®)、噴司他汀(Nipent®)、奈拉濱(Arranon®)、氯法拉濱(Clolar®及Evoltra®)及阿糖胞苷(Cytosar®)。抗血管生成劑，諸如基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑(例如MMP-2抑制劑、MMP-9抑制劑)、雷帕黴素(rapamycin)、替西羅莫司(CCI-779)、依維莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼及貝伐單抗(bevacizumab)，以及COX-II抑制劑，諸如CELEBREX™ (阿萊昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用的基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於以下文獻中：WO 96/33172 (1996年10月24日公佈)、WO 96/27583 (1996年3月7日公佈)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(1999年10月29日申請)、WO 98/07697 (1998年2月26日公佈)、WO 98/03516 (1998年1月29日公佈)、WO 98/34918 (1998年8月13日公佈)、WO 98/34915 (1998年8月13日公佈)、WO 98/33768 (1998年8月6日公佈)、WO 98/30566 (1998年7月16日公佈)、歐洲專利公

開案606,046 (1994年7月13日公佈)、歐洲專利公開案931,788 (1999年7月28日公佈)、WO 90/05719 (1990年5月31日公佈)、WO 99/52910 (1999年10月21日公佈)、WO 99/52889 (1999年10月21日公佈)、WO 99/29667 (1999年6月17日公佈)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949 (1999年1月26日發佈)、美國專利5,861,510 (1999年1月19日發佈)及歐洲專利公開案780,386 (1997年6月25日公佈)，所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。MMP-2及/或MMP-9抑制劑之實施例包括具有極小或不具有抑制MMP-1之活性的彼等抑制劑。其他實施例包括相對於其他基質金屬蛋白酶(例如MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及/或MMP-13)選擇性抑制MMP-2及/或MMP-9之MMP抑制劑。適用於一些實施例之MMP抑制劑之特定實例包括AG-3340、RO 323555及RS 13-0830。

【0308】 在一些實施例中，本發明化合物與自體吞噬抑制劑組合投與，諸如氯喹、3-甲基腺嘌呤、羥基氯喹(Plaquenil™)、巴弗洛黴素A1 (bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核糖苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶之自體吞噬抑制性藻毒素、cAMP之類似物及提高cAMP含量之藥物，諸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖苷及長春鹼，以及抑制包括但不限於ATG5 (其涉及自體吞噬)之蛋白質之表現的反義股或siRNA。

【0309】 在一些實施例中，本發明化合物與B細胞淋巴瘤2 (BCL-2)

抑制劑組合投與，諸如維奈托克(venetoclax)。

【0310】 在一些實施例中，本發明化合物與B細胞受體信號傳導拮抗劑組合投與，諸如布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase，BTK)抑制劑(例如，依魯替尼(ibrutinib))。

【0311】 在一些實施例中，本發明化合物與溴域抑制劑組合投與。溴域抑制劑抑制至少一種溴域蛋白質，諸如Brd2、Brd3、Brd4及/或BrdT，例如Brd4。溴域抑制劑之非限制性實例包括JQ-1 (Nature 2010年12月23日;468(7327):1067-73)、BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014年5月16日;9(5):1160-71；Boehringer Ingelheim)、TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014年5月16日;9(5):1160-71)、OTX015 (Mol. Cancer Ther. 2013年11月12日；C244；Oncoethix)、IBET762 (J Med Chem. 2013年10月10日;56(19):7498-500；GlaxoSmithKline)、IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012年4月15日;22(8):2968-72；GlaxoSmithKline)、PFI-1 (J. Med. Chem. 2012年11月26日;55(22):9831-7；Cancer Res. 2013年6月1日;73(11):3336-46；Structural Genomics Consortium)、CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals)。在一些實施例中，溴域抑制劑為TG101209、BI2536、OTX015、C244、IBET762、IBET151或PFI-1。組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑。HDAC蛋白質可基於與酵母HDAC蛋白質之同源性分類，其中I類由HDAC1、HDAC2、HDAC3及HDAC 8組成；IIa類由HDAC4、HDAC5、HDAC7及HDAC 9組成；IIb類由HDAC6及HDAC10組成；且IV類由HDAC11組成。HDAC抑制劑之非限制性實例包括曲古黴素A、伏林司他(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998年3月17日;95(6):3003-7)、吉維司他(givinostat)、阿貝司他(abexinostat) (Mol.

Cancer Ther. 2006年5月;5(5):1309-17)、貝利司他(Mol. Cancer Ther. 2003年8月;2(8):721-8)、帕諾司他(panobinostat) (Clin. Cancer Res. 2006年8月1日;12(15):4628-35)、瑞諾司他(resminostat) (Clin. Cancer Res. 2013年10月1日;19(19):5494-504)、奎西司他(quisinostat) (Clin. Cancer Res. 2013年8月1日;19(15):4262-72)、縮酚酞(Blood. 2001年11月1日;98(9):2865-8)、恩替司他(entinostat) (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999年4月13日;96(8):4592-7)、莫西司他(mocetinostat) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008年2月1日;18(3):106771)及丙戊酸(EMBO J. 2001年12月17日;20(24):6969-78)。在一些實施例中，HDAC抑制劑為帕諾司他、伏林司他、MS275、貝利司他、SAHA或LBH589。

【0312】 在一些實施例中，本發明化合物與表皮生長因子受體酪胺酸激酶(EGFR)抑制劑組合投與，諸如埃羅替尼、奧希替尼、西妥昔單抗、吉非替尼、奈妥木單抗、拉帕替尼、來那替尼、帕尼單抗、凡德他尼(vandetanib)及奈妥木單抗。如本文所描述之化合物與EGFR抑制劑之組合可適用於例如治療與EGFR調節異常相關之癌症，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)、胰臟癌、乳癌及大腸癌。EGFR可例如由於外顯子18、19、20或21之活化突變而調節異常。在特定實施例中，EGFR抑制劑為埃羅替尼或奧希替尼。在特定實施例中，本發明化合物與EGFR抑制劑之組合用於治療EGFR突變型NSCLC。在特定實施例中，本發明化合物與EGFR抑制劑之組合用於治療例如耐EGFR抑制劑癌症，且本發明化合物使癌症對EGFR抑制劑敏感。

【0313】 EGFR抗體，諸如西妥昔單抗(Erbitux®)。

【0314】 甲硫基腺苷磷酸化酶(MTAP)抑制劑，諸如(3R,4S)-1-((4-

胺基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-4-((甲硫基)甲基)吡咯啶-3-醇(MT-DADMe-Immucillin-A，CAS 653592-04-2)。

【0315】甲硫基腺苷((2R,3R,4S,5S)-2-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-5-((甲硫基)甲基)四氫呋喃-3,4-二醇，CAS 2457-80-9)。

【0316】表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑，諸如鹽酸埃羅替尼(Tarceva®)及吉非替尼(Iressa®)。

【0317】間質-上皮轉化(MET)抑制劑，諸如卡普替尼(INC280，CAS 1029712-80-8)。

【0318】在一些實施例中，本發明化合物與血小板衍生生長因子(PDGF)受體抑制劑組合投與，諸如伊馬替尼(Gleevec®)；立尼法尼(linifanib) (N-[4-(3-胺基-1H-吲唑-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲，亦稱為ABT 869，購自Genentech)；蘋果酸舒尼替尼(Sutent®)；奎紮替尼(quizartinib) (AC220，CAS 950769-58-1)；帕唑帕尼(Votrient®)；阿西替尼(Inlyta®)；索拉非尼(Nexavar®)；瓦格特氟(vargatef) (BIBF1120，CAS 928326-83-4)；特拉替尼(telatinib) (BAY57-9352，CAS 332012-40-5)；二鹽酸凡塔藍尼(vatalanib dihydrochloride) (PTK787，CAS 212141-51-0)；及二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate) (AMG706，CAS 857876-30-3，N-(2,3-二氫-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)胺基]-3-吡啶甲醯胺，描述於PCT公開案第WO 02/066470號中)。

【0319】在一些實施例中，HER2 (受體酪胺酸蛋白激酶erbB-2)抗體可與如本文所描述之化合物組合使用。在一些實施例中，HER2抗體或生物製劑為fam-曲妥珠單抗德魯替康-nxki、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、

ado-曲妥珠單抗恩美坦新或馬戈妥昔單抗-cmkb (margetuximab-cmkb)。

【0320】 在一些實施例中，本發明化合物與磷脂肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑組合投與，諸如4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)哌啡-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]味啉(亦稱為GDC 0941且描述於PCT公開案第WO 09/036082號及第WO 09/055730號中)；4-(三氟甲基)-5-(2,6-二(N-味啉基)嘧啶-4-基)吡啶-2-胺(亦稱為BKM120或NVP-BKM120，且描述於PCT公開案第WO 2007/084786號中)；阿吡利塞(alpelisib) (BYL719)；(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-噻唑啶二酮(GSK1059615，CAS 958852-01-2)；5-[8-甲基-9-(1-甲基乙基)-2-(4-味啉基)-9H-嘌呤-6-基]-2-嘧啶胺(VS-5584，CAS 1246560-33-7)；及依維莫司(AFINITOR®)。

【0321】 細胞週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑，諸如利波西利(ribociclib) (LEE011，CAS 1211441-98-3)；阿洛新A (aloisine A)；阿伏西地(alvocidib) (亦稱為夫拉平度(flavopiridol)或HMR-1275，2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3*S*,4*R*)-3-羥基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色烯酮，且描述於美國專利第5,621,002號中)；克卓替尼(PF-02341066，CAS 877399-52-5)；2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(2*R*,3*S*)-2-(羥甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4*H*-1-苯并吡喃-4-酮鹽酸鹽(P276-00，CAS 920113-03-7)；1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基]-1*H*-苯并咪唑-2-胺(RAF265，CAS 927880-90-8)；依地蘇蘭(indisulam) (E7070)；羅斯維汀(roscovitine) (CYC202)；6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啡-1-基-吡啶-2-基胺基)-8*H*-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(PD0332991)；地那西利(dinaciclib) (SCH727965)；*N*-[5-[[(5-三級丁基噁唑-

2-基)甲基]硫基]噻唑-2-基]哌啶-4-甲醯胺(BMS 387032，CAS 345627-80-7)；4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呼-2-基]胺基]-苯甲酸(MLN8054，CAS 869363-13-3)；5-[3-(4,6-二氟-1*H*-苯并咪唑-2-基)-1*H*-吲唑-5-基]-*N*-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322，CAS 837364-57-5)；4-(2,6-二氯苯甲醯胺基)-1*H*-吡唑-3-甲酸*N*-(哌啶-4-基)醯胺(AT7519，CAS 844442-38-2)；4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[4-(甲基磺醯基)苯基]-2-嘧啶胺(AZD5438，CAS 602306-29-6)；帕柏西利(palbociclib) (PD-0332991)；及(2*R*,3*R*)-3-[[2-[[3-[[*S*(*R*)]-*S*-環丙基磺亞胺醯基]-苯基]胺基]-5-(三氟甲基)-4-嘧啶基]氧基]-2-丁醇(BAY 10000394)。

【0322】 在一些實施例中，本發明化合物與p53-MDM2抑制劑組合投與，諸如(*S*)-1-(4-氯-苯基)-7-異丙氧基-6-甲氧基-2-(4-{甲基-[4-(4-甲基-3-側氧基-哌呾-1-基)-反式-環己基甲基]-胺基}-苯基)-1,4-二氫-2*H*-異喹啉-3-酮、(*S*)-5-(5-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-6-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1-異丙基-5,6-二氫-1*H*-吡咯并[3,4-d]咪唑-4-酮、[(4*S*,5*R*)-2-(4-三級丁基-2-乙氧基苯基)-4,5-雙(4-氯苯基)-4,5-二甲基咪唑-1-基]-[4-(3-甲基磺醯基丙基)哌呾-1-基]甲酮(RG7112)、4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-2-羰基]胺基]-3-甲氧基苯甲酸(RG7388)、SAR299155、2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((*S*)-1-(異丙基磺醯基)-3-甲基丁-2-基)-3-甲基-2-側氧基哌啶-3-基)乙酸(AMG232)、{(3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-[(2*S*,3*S*)-2-羥基-3-戊基]-3-甲基-2-側氧基-3-哌啶基}乙酸(AM-8553)、(±)-4-[4,5-雙(4-氯苯基)-2-(2-異丙氧基-4-甲氧

基-苯基)-4,5-二氫-咪唑-1-羰基]-哌吡-2-酮(Nutlin-3)、2-甲基-7-[苯基(苯基胺基)甲基]-8-喹啉醇(NSC 66811)、1-*N*-[2-(1*H*-吲哚-3-基)乙基]-4-*N*-吡啶-4-基苯-1,4-二胺(JNJ-26854165)、4-[4,5-雙(3,4-氯苯基)-2-(2-異丙氧基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-咪唑-1-羧基]-哌吡-2-酮(Caylin-1)、4-[4,5-雙(4-三氟甲基-苯基)-2-(2-異丙氧基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-咪唑-1-羧基]-哌吡-2-酮(Caylin-2)、5-[[3-二甲基胺基)丙基]胺基]-3,10-二甲基嘧啶并[4,5-b]喹啉-2,4(3*H*,10*H*)-二酮二鹽酸鹽(HLI373)及反式-4-碘-4'-硼烷基-查爾酮(SC204072)。

【0323】 在一些實施例中，本發明化合物與促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制劑組合投與，諸如XL-518 (亦稱為GDC-0973，CAS編號1029872-29-4，購自ACC Corp.)；司美替尼(5-[(4-溴-2-氯苯基)胺基]-4-氟-*N*-(2-羥乙氧基)-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-甲醯胺，亦稱為AZD6244或ARRY 142886，描述於PCT公開案第WO 2003/077914號中)；2-[(2-氯-4-碘苯基)胺基]-*N*-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟-苯甲醯胺(亦稱為CI-1040或PD184352，且描述於PCT公開案第WO 2000/035436號中)；*N*-[(2*R*)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-苯甲醯胺(亦稱為PD0325901且描述於PCT公開案第WO 2002/006213號中)；2,3-雙[胺基[(2-胺基苯基)硫基]亞甲基]-丁二腈(亦稱為U0126且描述於美國專利第2,779,780號中)；*N*-[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6-甲氧基苯基]-1-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-環丙烷磺醯胺(亦稱為RDEA119或BAY869766且描述於PCT公開案第WO 2007/014011號中)；(3*S*,4*R*,5*Z*,8*S*,9*S*,11*E*)-14-(乙基胺基)-8,9,16-三羥基-3,4-二甲基-3,4,9; 19-四氫-1*H*-2-苯并氧雜環十四烷-1,7(8*H*)-二酮] (亦稱為E6201且描述於PCT公開案第WO

2003/076424號中)；2'-胺基-3'-甲氧基黃酮(亦稱為PD98059，購自Biaffin GmbH & Co., KG, Germany)；(*R*)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮(TAK-733，CAS 1035555-63-5)；派瑪色替(pimasertib) (AS-703026，CAS 1204531-26-9)；曲美替尼二甲亞碸(GSK-1120212，CAS 1204531-25-80)；2-(2-氟-4-碘苯基胺基)-*N*-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺(AZD 8330)；3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-*N*-(2-羥基乙氧基)-5-[(3-側氧基-[1,2]氧氮雜環己烷-2-基)甲基]苯甲醯胺(CH 4987655或Ro 4987655)；及5-[(4-溴-2-氟苯基)胺基]-4-氟-*N*-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-6-甲醯胺(MEK162)。

【0324】B-RAF抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib) (BAY73-4506，CAS 755037-03-7)；圖維尼布(tuvizanib) (AV951，CAS 475108-18-0)；維羅非尼(vemurafenib) (ZELBORAF®，PLX-4032，CAS 918504-65-1)；恩拉非尼(encorafenib) (亦稱為LGX818)；1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-*N*-[4-(三氟甲基)苯基-1*H*-苯并咪唑-2-胺(RAF265，CAS 927880-90-8)；5-[1-(2-羥乙基)-3-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基]-2,3-二氫茚-1-酮肟(GDC-0879，CAS 905281-76-7)；5-[2-[4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基]-5-(4-吡啶基)-1*H*-咪唑-4-基]-2,3-二氫-1*H*-茚-1-酮肟(GSK2118436或SB590885)；(+/-)-(5-(2-(5-氯-2-甲基苯基)-1-羥基-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-基)-1*H*-苯并咪唑-2-基)胺基甲酸甲酯(亦稱為XL-281及BMS908662)；達拉非尼(dabrafenib) (TAFINLAR®)；及*N*-(3-(5-氯-1*H*-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺醯胺(亦稱為PLX4720)。

【0325】在一些實施例中，本發明化合物與蛋白酶體抑制劑組合投與例如以用於治療多發性骨髓瘤，該等蛋白酶體抑制劑諸如硼替佐米(VELCADE®)、N-5-苯甲氧基羰基-Ile-Glu(O-三級丁基)-Ala-白胺醇(PSI)、卡非佐米及依薩佐米(ixazomib)、馬瑞佐米(marizomib) (NPI-0052)、迪蘭佐米(delanzomib) (CEP-18770)及O-甲基-N-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-絲胺醯基-O-甲基-N-[(1S)-2-[(2R)-2-甲基-2-環氧乙烷基]-2-側氧基-1-(苯基甲基)乙基]-L-絲胺醯胺(奧普洛佐米(oprozomib)、ONX-0912、PR-047) (例如硼替佐米)。

【0326】許多化學治療劑可與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化學治療劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑(例如紫杉醇、nab-紫杉醇)、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓樸異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

【0327】在一些實施例中，本發明化合物與選自以下之第二化學治療劑組合投與：烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®)；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲氮芥、甲氮芥氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，諸如卡莫司汀、氯脲菌素

(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素、安麴黴素、偶氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素C、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabicin)、洋紅黴素、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex®、色黴素、放線菌素D、道諾黴素、地托比星、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓、表柔比星、依索比星、艾達黴素、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素、黴酚酸、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素、培洛黴素、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素、奎那黴素、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素、鏈脲菌素、殺結核菌素、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、氮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；安吖啶；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌

(diaziquone)；艾福米辛(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他汀；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；尿烷(urethan)；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷，例如紫杉醇(TAXOLTM，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、多西他賽(TAXOTERETM，Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)及卡巴他賽(JEVTANA，Sanofi Genzyme)；視黃酸；埃斯波黴素；卡培他濱；及上述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。與本發明化合物(例如，在組合療法中、在醫藥組合中)組合使用之化學治療劑的其他非限制性實例包括硼替佐米、卡培他濱(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑(Paraplatin®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(DTIC-Dome®)、鹽酸小紅莓(Adriamycin®、Rubex®)、埃羅替尼、磷酸氟達拉濱(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、FOLFIRINOX、吉西他濱(二氟去氧胞苷)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、6-巰基嘌呤

(Purinethol®)、甲胺喋呤(Folex®)、nab-紫杉醇、噴司他汀、6-硫代鳥嘌呤、噻替派及鹽酸拓朴替康注射劑(Hycamptin®)。與本發明化合物(例如，在組合療法中、在醫藥組合中)組合使用之化學治療劑的另外其他非限制性實例包括埃羅替尼、阿法替尼、吉非替尼、GDC0941、MLN1117、BYL719 (阿吡利塞)、BKM120 (布帕利塞(buparlisib))、CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(baricitinib)、來他替尼(lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、魯索利替尼(ruxolitinib)、TG101348、克卓替尼、提瓦替尼、AMG337、卡博替尼、弗雷替尼(foretinib)、奧那組單抗(onartuzumab)、NVP-AEW541、達沙替尼、普納替尼(ponatinib)、塞卡替尼(saracatinib)、伯舒替尼、曲美替尼、司美替尼、考比替尼、PD0325901、RO5126766、阿西替尼、貝伐單抗、西妥昔單抗、福他替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、樂伐替尼、依魯替尼、尼羅替尼、帕尼單抗、帕唑帕尼、派加替尼、蘭比珠單抗(ranibizumab)、索拉非尼、舒尼替尼、SU6656、曲妥珠單抗、托法替尼、凡德他尼、維羅非尼、伊立替康、Taxol、多西他賽、雷帕黴素及MLN0128。與本發明化合物(例如，在組合療法中、在醫藥組合中)組合使用之化學治療劑的更多非限制性實例包括卡培他濱(Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑(Paraplatin®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(DTIC-Dome®)、鹽酸小紅莓(Adriamycin®、Rubex®)、磷酸氟達拉濱(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、吉西他濱(二氟去氧胞苷)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、6-巰基嘌呤

(Purinethol®)、甲胺喋呤(Folex®)、噴司他汀、6-硫代鳥嘌呤、噻替派及鹽酸拓朴替康注射劑(Hycamptin®)。

【0328】通常規定的抗癌藥物亦可與本發明化合物組合使用。通常規定的抗癌藥物之非限制性實例包括Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吖啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿達木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(demethoxygeldanamycin)、艾法雷啶(Alpharadin)、阿伏西地、3-胺基吡啶-2-甲醛硫半卡巴腙(thiosemicarbazone)、胺萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗腫瘤藥、抗腫瘤發生草本植物、阿帕茲醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、貝洛替康(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、布洛利辛(Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁硫胺酸亞碸亞胺(Buthionine sulfoximine)、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、迪斯德莫來(Discodermolide)、依沙黴素(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃坡黴素(Epothilone)、艾瑞布林、依維莫司、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、氟魯吉喏(Ferruginol)、佛羅得辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學治療方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚并咔唑(Indolocarbazole)、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺、胺甲硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧

啶(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortataxel)、PAC-1、木瓜(Pawpaw)、匹蒽醌(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A (Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利奎達(Tariquidar)、喃氟啶-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦迪美占(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑蘇達(Zosuquidar)。

【0329】 化學治療細胞調節劑亦可與本發明化合物組合使用。化學治療細胞調節劑之非限制性實例包括用來調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(NolvadexTM)、雷諾昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene) (法樂通(Fareston))；及抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德及戈舍瑞林；苯丁酸氮芥；吉西他濱；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞賓；溫諾平(navelbine)；諾安托(novantrone)；替尼泊苷；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11(CPT-11)；拓樸異構酶抑制劑RFS 2000；及二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。

【0330】 mTOR抑制劑亦可與本發明化合物組合使用。mTOR抑制

劑之非限制性實例包括例如替西羅莫司；地磷莫司(ridaforolimus) (正式名稱為迪福莫司(deferolimus)，二甲基亞膦酸(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羥基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五側氧基-11,36-二氧雜-4-氮雜三環[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基環己酯，亦稱為AP23573及MK8669，且描述於PCT公開案第WO 03/064383號中)；依維莫司(Afinitor®或RAD001)；雷帕黴素(AY22989、Sirolimus®)；斯馬匹莫(simapimod) (CAS 164301-51-3)；安羅莫司(emsirolimus)，(5-{2,4-雙[(3S)-3-甲基(N-味啉)-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧基苯基)甲醇(AZD8055)；2-胺基-8-[反式-4-(2-羥基乙氧基)環己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502，CAS 1013101-36-4)；及N^2-[1,4-二側氧基-4-[[4-(4-側氧基-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)味啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精胺醯甘胺醯基-L-α-天冬胺醯基L-絲胺酸-內鹽(SEQ ID NO: 1482) (SF1126，CAS 936487-67-1)及XL765。

【0331】一些患者在投與期間或之後可經歷對本發明化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)之過敏反應。因此，抗過敏劑可與本發明化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)組合投與以使過敏反應之風險降至最低。適合的抗過敏劑包括皮質類固醇(Knutson, S.等人, *PLoS One*, 數位物件識別碼(DOI):10.1371/journal.pone.0111840 (2014))，諸如地塞米松(例如DECADRON®)、倍氯米松(beclomethasone) (例如BECLOVENT®)、氫皮質酮(hydrocortisone) (亦稱為皮質酮、氫皮質酮丁二酸鈉、氫皮質酮磷酸鈉，以商標名ALA-CORT®、磷酸氫皮質酮、SOLU-CORTEF®、

HYDROCORT ACETATE®及LANACORT®出售)、普賴蘇穠(以商標名DELTA-CORTEL®、ORAPRED®、PEDIAPRED®及PRELONE®出售)、普賴蘇(以商標名DELTASONE®、LIQUID RED®、METICORTEN®及ORASONE®出售)、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone) (亦稱為6-甲基普賴蘇穠、乙酸甲基普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠丁二酸鈉，以商標名DURALONE®、MEDRALONE®、MEDROL®、M-PREDNISOL®及SOLU-MEDROL®出售)；抗組織胺，諸如苯海拉明(diphenhydramine) (例如BENADRYL®)、羥嗪(hydroxyzine)及塞庚啶(cyproheptadine)；及支氣管擴張劑，諸如β-腎上腺素激導性受體促效劑、沙丁胺醇(albuterol) (例如PROVENTIL®)及特布他林(terbutaline) (BRETHINE®)。

【0332】一些患者在投與本文所描述之化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)期間及之後可能經歷噁心。因此，止吐劑可與本發明化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)組合使用以預防噁心(上胃)及嘔吐。適合的止吐劑包括阿瑞匹坦(aprepitant) (EMEND®)、昂丹司瓊(ondansetron) (ZOFRAN®)、格拉司瓊HCl (granisetron HCl) (KYTRIL®)、勞拉西泮(lorazepam) (ATIVAN®)、地塞米松(DECADRON®)、丙氯拉嗪(prochlorperazine) (COMPAZINE®)、卡索匹坦(casopitant) (REZONIC®及ZUNRISA®)及其組合。

【0333】通常以處方開具用以緩解在治療時段期間所經歷之疼痛的藥物治療以使患者更舒適。常用非處方鎮痛劑，諸如TYLENOL®亦可與本發明化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)組合使用。類鴉片鎮痛劑藥物，諸如氫可酮/撲熱息痛(paracetamol)或氫可酮/乙醯胺苯酚(例如

VICODIN®)、嗎啡鹼(例如ASTRAMORPH®或AVINZA®)、羥考酮(例如OXYCONTIN®或PERCOCET®)、鹽酸羥嗎啡酮(oxymorphone hydrochloride) (OPANA®)及芬太尼(fentanyl) (例如DURAGESIC®)可適用於中度或重度疼痛，且可與本發明化合物及/或其他治療劑(例如抗癌劑)組合使用。

【0334】 在致力於保護正常細胞免於治療毒性且限制器官毒性中，細胞保護劑(諸如神經保護劑、自由基清除劑、心臟保護劑、蒽環黴素溢出中和劑、營養物及其類似物)可作為輔助療法與本發明化合物組合使用。適合的細胞保護劑包括阿米福汀(amifostine) (ETHYOL®)、麥醯胺酸、地美司鈉(dimesna) (TAVOCEPT®)、美司鈉(mesna) (MESNEX®)、右雷佐生(dexrazoxane) (ZINECARD®或TOTECT®)、紮利羅登(xaliproden) (XAPRILA®)及甲醯四氫葉酸(亦稱為甲醯四氫葉酸鈣、檸膠因子及醛葉酸)。

【0335】 在致力於保護正常細胞免於治療毒性且限制器官毒性中，細胞保護劑(諸如神經保護劑、自由基清除劑、心臟保護劑、蒽環黴素溢出中和劑、營養物及其類似物)可作為輔助療法與本發明化合物組合使用。適合的細胞保護劑包括阿米福汀(amifostine) (ETHYOL®)、麥醯胺酸、地美司鈉(dimesna) (TAVOCEPT®)、美司鈉(mesna) (MESNEX®)、右雷佐生(dexrazoxane) (ZINECARD®或TOTECT®)、紮利羅登(xaliproden) (XAPRILA®)及甲醯四氫葉酸(亦稱為甲醯四氫葉酸鈣、檸膠因子及醛葉酸)。

【0336】 在本發明之組合療法中，本發明化合物及其他治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明之化合物及其他治療劑

可在以下情況中結合為組合療法：(i)在將組合產品交給醫師之前(例如在包含本發明化合物及其他治療劑之套組的情況下)；(ii)由醫師(或在醫師指導下)在投與之前不久；(iii)由患者本人，例如在依序投與本發明化合物及其他治療劑期間。

【0337】

醫藥組合物

在某些實施例中，本發明提供一種適合用於人類患者之醫藥製劑，其包含上文所示之化合物(例如本發明化合物，諸如式(I)或(II)或(III)之化合物)及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑中之任一者。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所描述之病況或疾病。所揭示之化合物中之任一者可用於製造用以治療本文所揭示之任何疾病或病況的藥物。

【0338】 本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向諸如人類之個體投與時，組合物或化合物較佳地呈包含例如本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知，且包括例如水溶液(諸如水或生理學緩衝鹽水)，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、丙三醇、油(諸如橄欖油)或可注射有機酯。在一較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投與、尤其用於侵入性投與途徑(亦即避開經由上皮屏障傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液不含熱原質，或實質上不含熱原質。可選擇賦形劑(例如)以實現藥劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可為單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒劑、復原用凍乾

物、懸浮液、乳膏、凝膠、軟膏、氣霧劑、輸注劑、粉劑、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或其類似物。組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如，皮膚貼片)中。組合物亦可存在於適合於表面投與之溶液(諸如滴眼劑)中。

【0339】 醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之藥劑，其例如用以穩定化合物、增加其溶解度或增加其吸收或使得能夠製造(諸如)本發明化合物。此類生理學上可接受之藥劑包括：例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子量蛋白質；或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之藥劑)的選擇例如視組合物之投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其中可併入(例如)本發明化合物。脂質體(例如，其包含磷脂或其他脂質)為生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製備及投與。

【0340】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指代在合理醫學判斷之範疇內適合與個體之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0341】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。各載劑必須為「可接受的」，意味著與調配物之其他成分相容且對個體無害。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及

乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；以及(21)醫藥調配物中所採用之其他無毒相容性物質。

【0342】 可藉由多種投與途徑中之任一者向個體投與醫藥組合物(製劑)，該等投與途徑包括例如經口(例如水性或非水性溶液或懸浮液形式之大劑量藥液、錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、大丸劑、粉劑、顆粒劑、用於施用於舌頭之糊劑)；經由口腔黏膜吸收(例如舌下)；經肛門、經直腸或經陰道(例如呈子宮托(pessary)、乳膏或泡沫形式)；非經腸(包括例如以無菌溶液或懸浮液形式進行肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內投與)；經鼻；腹膜內；皮下；經皮(例如呈施用於皮膚之貼片形式)；及表面(例如呈施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧形式或呈滴眼劑形式)。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投與途徑及適合於其之組合物的細節可見於例如美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號以及其中所引用之專利中。

【0343】 調配物可能宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型的活性成分之量將視所治療之個體、特定投與模式而變化。可與載劑物質組合以製備單一劑型

的活性成分之量一般將為產生治療效果之化合物的量。通常，以百分比計，此量將在約1%至約99%，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之活性成分的範圍內。

【0344】 製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明化合物)與載劑及視情況存在之一或多種附屬成分結合之步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或二者均勻且緊密地結合且必要時接著使產物成形來製備調配物。

【0345】 適合於經口投與之本發明調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基底，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、凍乾物、粉劑、顆粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液的形式，或呈水包油或油包水液體乳液的形式，或呈酏劑或糖漿的形式，或呈片劑(使用惰性基劑，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)的形式及/或呈口腔洗液及其類似形式，其各含有作為活性成分之預定量的本發明化合物。組合物或化合物亦可呈藥團、舐劑或糊劑之形式投與。

【0346】 為製備用於經口投與之固體劑型(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、粉劑、顆粒劑及其類似形式)，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸氫鈣)，及/或以下中任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如丙三醇；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級

銨化合物；(7)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)複合劑，諸如經改質及未經改質之環糊精；及(11)著色劑。在膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0347】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製備。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。模製錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物在適合機器中模製來製備。

【0348】 醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒劑)可視情況刻痕或使用包衣及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知的其他包衣)製備。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配，以便提供其中之活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有乳濁劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先在胃腸道某一部分中釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包含聚合物質及蠟。活性成分亦可在適當時與上文所描述之賦形劑中之一或多種一起呈微囊封形式。

【0349】 適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於復原之凍乾物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿以及酏劑。除活性成分以外，液體劑型可含有：此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；環糊精及其衍生物；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(詳言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、丙三醇、四氫呋喃醇、聚乙二醇以及脫水山梨糖醇的脂肪酸酯；以及其混合物。

【0350】 除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0351】 除活性化合物以外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍膠以及其混合物。

【0352】 用於經直腸、陰道或尿道投與之醫藥組合物的調配物可呈現為栓劑形式，其可藉由將一或多種活性化合物與一或多種包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此將熔融於直腸或陰道腔中並釋放活性化合物。

【0353】 用於投與至口腔之醫藥組合物之調配物可呈現為漱口水或經口噴霧或經口軟膏形式。

【0354】 替代或另外，組合物可調配成經導管、支架、導線或其他管腔內裝置遞送。經由此類裝置遞送可尤其適用於遞送至膀胱、尿道、尿管、直腸或腸。

【0355】 適於陰道投與之調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0356】 用於表面或經皮投與之劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0357】 除活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0358】 除活性化合物以外，粉末及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0359】 經皮貼片具有提供本發明化合物至身體之受控遞送的額外優勢。此類劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之流量。此流量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0360】 眼用調配物、眼膏、粉劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。例示性眼用調配物描述於美國公開案第2005/0080056號、第2005/0059744號、第2005/0031697號及第2005/004074號以及美國專利第6,583,124號中，該等公開案及專利中之每一者之內容以引用之方式併入本文中。視需要，液體眼用調配物具有類似於淚液、水性液或玻璃液之特性或與此類液體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如表面投與，諸如

滴眼劑，或經由植入物投與)。

【0361】 如本文所用，片語「非經腸投與」意謂除腸內及表面投與以外，通常藉由注射進行之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0362】 適合於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質(其用預期接受者之血液使調配物等張)或懸浮劑或增稠劑。

【0363】 可用於本發明之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可例如藉由使用包衣物質(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持。

【0364】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保預防微生物作用。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0365】 在一些情況下，為延長藥物之效果，需要減緩自皮下或肌肉內注射之藥物之吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又

可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式的延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0366】 可注射積存形式係藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物形成目標化合物之微囊封基質而製備。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包含聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0367】 為供本發明方法使用，活性化合物可原樣或以含有例如0.1%至99.5% (更佳地，0.5%至90%)之活性成分與醫藥學上可接受之載劑組合的醫藥組合物之形式投與。

【0368】 亦可藉由可再裝填或可生物降解裝置提供引入方法。近年來已研發及活體內測試用於藥物(包括蛋白質生物藥品)之受控遞送之各種緩慢釋放聚合裝置。包括可生物降解及不可降解聚合物的多種生物相容聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標位點持續釋放化合物的植入物。

【0369】 醫藥組合物中活性成分之實際劑量含量可變化以獲得有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分量。

【0370】 所選劑量含量將視多種因素而定，該等因素包括：所採用之特定化合物或化合物之組合或其酯、鹽或醯胺的活性；投與途徑；投與時間；採用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；所治療個體之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0371】 一般技術之醫師或獸醫可容易確定及規定所需醫藥組合物

之治療有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所要治療效果所需之含量開始醫藥組合物或化合物給藥，且逐漸增加劑量直至達成所要效果。「治療有效量」意謂足以引起所要治療效果之化合物濃度。一般理解，化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括(但不限於)個體病況之嚴重程度、所治療之病症、化合物之穩定性及視需要與本發明化合物一起投與之另一類型之治療劑。可藉由多次投與藥劑來遞送較大總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知(Isselbacher等人. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版, 1814-1882，以引用之方式併入本文中)。

【0372】 一般而言，本發明之組合物及方法中所使用之活性化合物之適合日劑量將為有效產生治療效果之最低劑量的化合物量。此有效劑量一般將視上文所描述之因素而定。

【0373】 視需要，活性化合物之有效日劑量可視情況以單位劑型作為全天以適當時間間隔分開投與之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上子劑量投與。在本發明之某些實施例中，活性化合物可每日投與兩次或三次。在某些實施例中，將每日一次投與活性化合物。

【0374】 在某些實施例中，本發明化合物可單獨投與或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所用，片語「聯合投與」係指使得在先前投與之治療化合物於體內仍然有效的同時投與第二化合物(例如兩種化合物在個體中同時有效，可包括兩種化合物之協同效應)的兩種或兩種以上不同治療化合物之任何投與形式。舉例而言，不同治療化合物可呈同一調配物投與或呈分開的調配物同時或依序投與。在某些實施例中，不同治療化合物彼此可在一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週

內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療化合物之組合效應。

【0375】 在某些實施例中，本發明化合物與一或多種額外治療劑(例如一或多種額外化學治療劑)之聯合投與的功效相對於本發明化合物(例如式(I)或(II)或(III)之化合物)或一或多種額外治療劑的各單獨投與有所提高。在某些此類實施例中，聯合投與提供累加效應，其中累加效應係指單獨投與本發明化合物及一或多種額外治療劑的各效應的總和。

【0376】 本發明包括本發明化合物的醫藥學上可接受之鹽用於本發明之組合物及方法中的用途。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括(但不限於) L-精胺酸、苄苯乙胺、苄星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基還原葡糖胺、海卓胺、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥乙基)味啉、哌啡、鉀、1-(2-羥乙基)吡咯啶、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺及鋅鹽。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括(但不限於) Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

【0377】 醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可呈(諸如)與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物的各種溶劑合物之形式存在。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此類溶劑合物之來源可來自結晶之溶劑，其為製備或結晶之溶劑中所固有的或外加於此類溶劑中的。

【0378】 醫藥學上可接受之陰離子鹽包括乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(besylate)、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、癸酸

鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、己酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、辛酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽及甲苯磺酸鹽。

【0379】 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0380】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(butylated hydroxyanisole，BHA)、丁基化羥基甲苯(butylated hydroxytoluene，BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯(propyl gallate)、α-生育酚(alpha-tocopherol)及其類似物；以及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0381】 現已大體描述本發明，本發明將參考以下實例更容易地理解，該等實例僅為了說明本發明之某些態樣及實施例之目的而包括，且不意欲限制本發明。

【0382】

實例

通用合成程序

用於製備此等化合物之起始物質及試劑可自諸如Aldrich Chemical Co.、Bachem等供應商購得，或可藉由此項技術中熟知之方法製備。該等流程僅說明可合成本文所揭示之化合物的一些方法，且可作出對此等流程之各種修改且熟習此項技術者將參考本發明提出各種修改。起始物質以及反應之中間物及最終產物視需要可使用習知技術分離及純化，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似方法，且可使用習知方式表徵，包括物理常數及頻譜資料。

【0383】 除非另外規定，否則本文所描述之反應在大氣壓下在約-78℃至約150℃之溫度範圍內進行。

縮寫	定義
EA, EtOAc	乙酸乙酯
PE	石油醚
SFC	超臨界流體層析
DIAD	偶氮二甲酸二乙酯
THF	四氫呋喃
DCM	二氯甲烷
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
V/V	體積/體積
LC/MS, LC-MS, LCMS	液相層析質譜分析
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
MS	質譜分析
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMSO	二甲亞碸
IPA	異丙醇
NMP	N-甲基吡咯啶酮
NMR	核磁共振
TEA	三乙胺
ppm	百萬分之一
ATP	三磷酸腺苷
TFA	三氟乙酸
FA	甲酸
ESI	電噴霧電離
sat.	飽和
TLC	薄層層析
DIBAL, DIBAL-H	氫化二異丁基鋁

縮寫	定義
AcOH, HOAc	乙酸
TES	三乙基矽烷
BuLi	丁基鋰
LDA	二異丙胺鋰
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NIS	N-碘丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
DME	二甲氧基乙烷
DMP	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)
DEA	二乙胺
DMF-DMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛
NMO	N-甲基味啉N-氧化物
TBSCl	三級丁基二甲基矽基氯
HPLC	高壓液相層析
KOAc	乙酸鉀
Prep	製備型
SM	起始物質
wt	野生型
rt, r.t.	室溫
TMSOK	三甲基矽醇鉀
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$Pd(PPh_3)_4$	肆(三苯基膦)-鈀(0)
K_2CO_3	碳酸鉀
CuI	碘化銅
$[Ir(OMe)(cod)_2]$	甲氧基(環辛二烯)銥二聚體
MBTE	三級丁基甲基醚
Na_2SO_4	硫酸鈉
Na_2CO_3	碳酸鈉
$LiAlH_4$	氫化鋰鋁
Pd/C	鈀/碳
N_2	氮氣
dtbpy	4,4'-二三級丁基-2,2'-二吡啶基
TsCl	甲苯磺醯氯
HNO_3	硝酸
BrCN	溴化氰
tBuONa	三級丁醇鈉
NH_4CO_3	碳酸銨
NaH	氫化鈉
Zn	鋅
HOBt	羥基苯并三唑
DIC	N,N'-二異丙基碳化二亞胺
$NaBH_4$	硼氫化鈉
$NaBH(OAc)_3$	三乙醯氧基硼氫化物

縮寫	定義
NH_4Cl	氯化銨
HATU	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸酯
C18	十八烷
HCHO	甲醛
NH_4Cl	氯化銨
HCl	鹽酸
NaOH	氫氧化鈉
PtO_2	氧化鉑
Cs_2CO_3	碳酸銫
TMEDA	四甲基乙二胺
HMDS	六甲基二矽氮烷
PTSA	對甲苯磺酸
ACN	乙腈
PMBCl	對甲氧基苯甲基氯
DAST	三氟化二乙基胺基硫
TMSOTf	三氟甲烷磺酸三甲基矽酯
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
TMSOTf	三氟甲烷磺酸三甲基矽酯
DiMeIHeptCl)Pd(桂皮基)Cl	1H-咪唑鎓，1,3-雙[2,6-雙[3-甲基-1-(2-甲基丙基)丁基]苯基]-4,5-二氯-鈀(π-桂皮基)氯

【0384】 本發明化合物可藉由各種合成方法製備，如本文進一步描述及說明。熟習此項技術者將理解，以下通用合成方法為代表性的且不意欲為限制性的。

【0385】 熟習此項技術者將認識到，如以下實例所展示，起始物質及反應條件可變化，反應之順序可改變，且存在用於產生本發明所涵蓋之化合物的額外步驟。在一些情況下，可能需要保護某些反應性官能基以達成上述轉化中的一些。一般而言，對此類保護基之需求以及連接及去除此類基團所需之條件對於有經驗之有機化學家將為顯而易見的。本申請案中所提及的包括專利在內之所有文章及參考文獻之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0386】 本發明化合物之製備藉由以下實例進一步加以說明，該等實例不應理解為將本發明之範疇或精神限制於其中所描述之特定程序及化

合物。

【0387】

分析方法

使用以下方法之一來收集LCMS資料：

方法	方法細節
A	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Poroshell HPH C-18，50×3.0 mm內徑，2.7 µm **流動相**：A為H_2O/5 mM NH_4CO_3，且B為CH_3CN **運行時間**：10% B (0.01 min)；95% B (2.0 min)；95% B (2.7 min)；10% B (2.75 min)；終止(3.0 min) **流動速率**：1.2 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
B	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：SHIM-Pack Scepter C18，33 * 3.0 mm，3.0 µm **流動相**：A為H_2O (+ 0.1% TFA)，且B為CH_3CN **運行時間**：10% B (0.01 min)；95% B (1.2 min)；95% B (1.8 min)；95% B (1.82 min)；終止(2.0 min) **流動速率**：1.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
C	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Halo C18，30 * 3.0 mm，2.0 µm **流動相**：A為H_2O (+ 0.05% TFA)，且B為CH_3CN (+ 0.05% TFA) **運行時間**：5% B (0.01 min)；100% B (1.2 min)；100% B (1.8 min)；5% B (1.82 min)；終止(2.0 min) **流動速率**：1.3 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
D	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Halo C18，30 * 3.0 mm，2.0 µm **流動相**：A為H_2O (+ 0.05% TFA)，且B為CH_3CN (+ 0.05% TFA) **運行時間**：20% B (0.01 min)；60% B (1.7 min)；95% B (2.3 min)；95% B (2.8 min)；5% (2.83 min)；終止(3.0 min) **流動速率**：1.3 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
E	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Shim-pack GIST C18 50 * 4.6 mm，5 µm **流動相**：A為H_2O (+ 0.1% FA)，且B為CH_3CN **運行時間**：20% B (0.1 min)；95% B (1.7 min)；95% B (2.4 min)；20%

方法	方法細節
	B (2.8 min)；終止(3.0 min) **流動速率**：2.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
F	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Halo C18，30 * 3.0 mm，2.0 μm **流動相**：A為H_2O (+ 0.1% FA)，且B為CH_3CN (+ 0.1% FA) **運行時間**：20% B (0.01 min)；60% B (1.7 min)；95% B (2.3 min)；95% B (2.8 min)；5% (2.83 min)；終止(3.0 min) **流動速率**：1.3 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
G	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：YMC Triart C18，50 * 4.6 mm，5.0 μm **流動相**：A為H_2O/CH_3CN/TFA (90/10/0.1)，且B為H_2O/CH_3CN/TFA (10/90/0.1) **運行時間**：20% B (0.4 min)；95% B (3.4 min)；95% B (4.2 min) **流動速率**：2.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
H	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：YMC Triart C18，50 * 4.6 mm，5.0 μm **流動相**：A為H_2O/CH_3CN/NH_3 (90/10/0.1)，且B為H_2O/CH_3CN/TFA (10/90/0.1) **運行時間**：20% B (0.4 min)；95% B (3.4 min)；95% B (4.2 min) **流動速率**：2.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
I	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Halo C18，30 * 3.0 mm，2.0 μm **流動相**：A為H_2O (+ 0.05% TFA)，且B為CH_3CN (+ 0.05% TFA) **運行時間**：20% B (0.01 min)；70% B (1.7 min)；100% B (2.3 min)；100% B (2.8 min)；5% (2.83 min)；終止(3.0 min) **流動速率**：1.3 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
J	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Shim-Pack Scepter，33 * 3.0 mm，3.0 μm **流動相**：A為H_2O (+ 5 mM NH_4CO_3)，且B為CH_3CN **運行時間**：10% B (0.01 min)；95% B (1.2 min)；95% B (1.8 min)；10% B (1.82 min)；終止(2.0 min) **流動速率**：1.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm

方法	方法細節
K	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：YMC Triart C18，50 * 4.6 mm，5.0 µm **流動相**：A為H_2O/CH_3CN/FA (90/10/0.05)，且B為CH_3CN **運行時間**：20% B (0.01 min)；95% B (1.79 min)；95% B (2.49 min) **流動速率**：2.3 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
L	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：L-column3 C18，30 * 3.0 mm，3.0 µm **流動相**：A為H_2O (+ 5 mM NH_4CO_3)，且B為CH_3CN **運行時間**：20% B (0.01 min)；95% B (1.20 min)；95% B (1.80 min)，10% B (1.82 min)，終止(2 min) **流動速率**：1.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm
M	**儀器**：SHIMADZU 2020 **管柱**：Shim-Pack Scepter，33 * 3.0 mm，3.0 µm **流動相**：A為H_2O (+ 5 mM NH_4CO_3)，且B為CH_3CN **運行時間**：30% B (0.01 min)；70% B (1.7 min)；95% B (2.3 min)；95% B (2.80 min)；10% B (2.83 min)；終止(3.00 min) **流動速率**：1.5 mL/min **管柱溫度**：40℃ **波長**：220 nm/254 nm

【0388】

例示性合成

在例示性合成中，例如在例示性通用合成流程中使用若干變數。如本文所使用，X在每次出現時獨立地為CR_5或N (如價數允許)；R_{1a}為氫、鹵素或視情況經取代之烷基；R_{2a}為氫、鹵素、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；R_5獨立地為鹵基、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；R_{2b}為氫或視情況經取代之烷基；R_{1d}為氫、鹵基或視情況經取代之烷基；R_{3a}為鹵基、視情況經取代之烷基或視情況經取代之雜環基；R_{4a}為氫、鹵基或視情況經取代之烷氧基；R_{5a}為氫、視情況經取代之烷基或雜環基；R_{6a}為氫或鹵基；烯基或炔基，其中之每一者視情況經出現一或多次之R^a (R^a如本申請案中所定義)取代；A在每次出現時為C或N

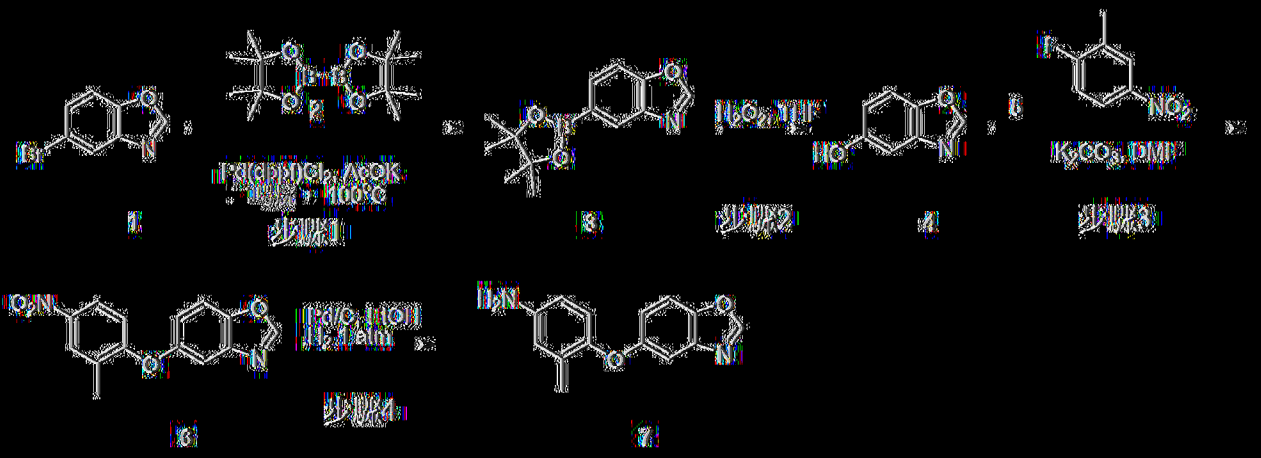
(如價數允許)；PG在連接至氮時為氮保護基或在連接至氧時為氧保護基。

[0389] 圖1至圖17中之例示性化合物可使用以下程序由對應的起始物質及市售試劑合成。

[0390]

中間物之合成

4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺7之合成



[0391] 步驟1：將5-溴苯并[d]噁唑1 (2.00 g，10.10 mmol，1.00當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (1.65 g，2.02 mmol，0.20當量)、AcOK (2.97 g，30.30 mmol，3.00當量)及雙(頻哪醇根基)二硼2 (3.85 g，15.15 mmol，1.50當量)於二噁烷(50.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌6小時。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-2-基)苯并[d]噁唑3 (2.10 g，85%)。LCMS (ESI, *m/z*)：246 [M+H]$^+$。

[0392] 步驟2：將5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯并[d]噁唑3 (2.00 g，8.16 mmol，1.00當量)及H_2O_2 (30%，50.00 mL，2.00當量)於THF (60.00 mL)中之混合物在0℃下攪拌1小時，接著真空濃縮，得到呈黑色油狀物之苯并[d]噁唑-5-醇4 (粗物質，2.30 g)，其不經進

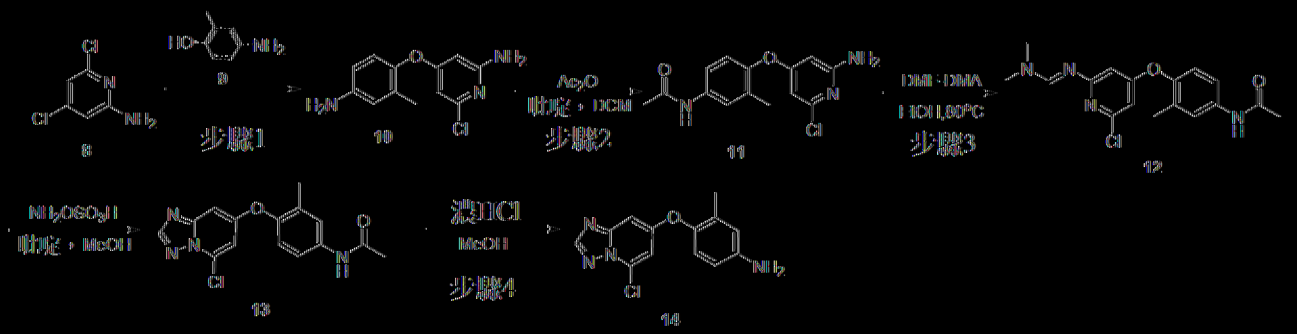
一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：136 $[M+H]^+$。

【0393】 **步驟3**：將苯并[d]噁唑-5-醇**4** (1.28 g，8.16 mmol，1.00當量)、1-氟-2-甲基-4-硝基苯**5** (1.39 g，8.98 mmol，1.10當量)及K_2CO_3 (3.38 g，24.48 mmol，3.00當量)於DMF (30.00 mL)中之混合物在50℃下攪拌16小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑**6** (610.0 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。LCMS (ESI, *m/z*)：271 $[M + H]^+$。

【0394】 **步驟4**：將5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噁唑**6** (250.0 mg，0.92 mmol，1.00當量)及Pd/C (濕潤，10%，25.0 mg，1/10 w/w)於EtOH (5.00 mL)中之混合物在H_2氛圍下在環境溫度下攪拌2小時，接著過濾。真空濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺**7** (粗物質，210.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：241 $[M + H]^+$。

【0395】

_N_-(4-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺14之合成



[0396] 步驟1：向4-胺基-2-甲基苯酚8 (3.2 g，25.9 mmol)於DMSO (50 mL)中之經攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(7.0 g，61.3 mmol)。在室溫下攪拌0.5小時之後，添加4,6-二氯吡啶-2-胺9 (5.0 g，30.7 mmol)。將反應物在N_2下在80℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入水(150 mL)中且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(0-100% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-6-氯吡啶-2-胺10 (4.9 g，52.2%產率)。LCMS (ESI) (m/z)：250 $[M+H]^+$。

[0397] 步驟2：在0℃下中4-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-6-氯吡啶-2-胺10 (3.0 g，12.0 mmol)於DCM (20 mL)中之經攪拌溶液中添加吡啶(1.4 g，18.0 mmol)及乙酸酐(1.2 g，12.0 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1小時，接著濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(0-33% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色油狀物之N-(4-((2-胺基-6-氯吡啶-4-基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺11 (2.5 g，71.3%產率)。LCMS (ESI) m/z：292 $[M+H]^+$。

[0398] 步驟3：向N-(4-((2-胺基-6-氯吡啶-4-基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺11 (2.5 g，8.6 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加DMF-DMA (3.1 g，25.7 mmol)。將反應物用N_2脫氣且在80℃下攪拌36小時。將反應物濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(0-66% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-N-(4-((2-氯-6-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)吡啶-4-

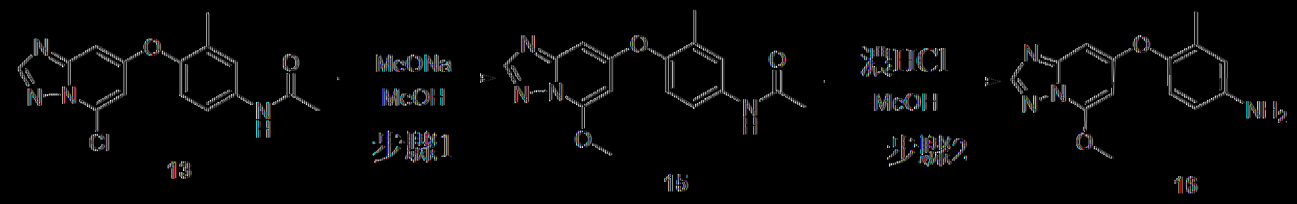
基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺12 (2.5 g，84.1%產率)。LCMS ESI (m/z)：347 [M+H]+。

[0399] 步驟4：在0℃下向(E)-N-(4-((2-氯-6-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)吡啶-4-基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺12 (1.0 g，2.9 mmol)於MeOH (20 mL)中之經攪拌溶液中添加羥胺-O-磺酸(0.3 g，3.0 mmol)及吡啶(0.3 g，4.3 mmol)。將混合物用N_2脫氣且在室溫下攪拌18小時。將反應物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於THF (20 mL)中且添加三氟乙酸酐(0.7 g，3.5 mmol)。將反應物在40℃下攪拌過夜，接著用冰水(0.5 mL)淬滅，且濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(0-100% EtOAc/PE)純化，得到呈黃色油狀物之N-(4-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺13 (150 mg，12.3%產率)。LCMS ESI (m/z)：317 [M+H]+。

[0400] 步驟5：向N-(4-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)乙醯胺13 (150 mg，0.5 mmol)於MeOH (2 mL)中之經攪拌溶液中添加濃HCl (0.2 mL，12 N)。將反應物在80℃下攪拌18小時。濃縮反應物，且藉由製備型TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化，得到呈黃色固體狀之4-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯胺14 (80 mg，61.5%產率)。LCMS ESI (m/z)：275 [M+H]+。

[0401]

4-((5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯胺16之合成



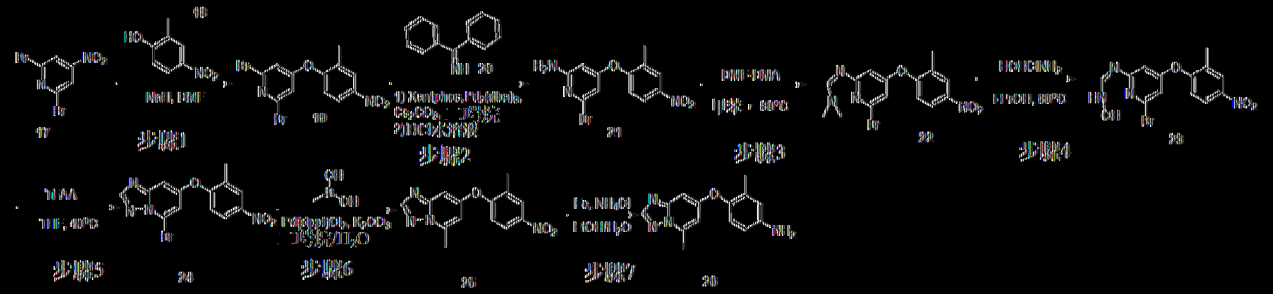
[0402] 步驟1：向*N*-[4-([5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氧基)-3-甲基苯基]乙醯胺13 (150 mg，0.5 mmol)於MeOH (5.0 mL)中之溶

液中添加甲醇鈉(256 mg，1.4 mmol)。將反應物在70℃下攪拌4小時。冷卻至室溫後，藉由添加飽和NH_4Cl水溶液來淬滅反應物。用EA (2 × 10 mL)萃取反應混合物。合併之萃取物用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗製*N*-[4-({5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氧基)-3-甲基苯基]乙醯胺15 (148 mg，100%)。殘餘物直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：313 $[M+H]^+$。

[0403] 步驟2：向*N*-[4-({5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氧基)-3-甲基苯基]乙醯胺15 (140 mg，0.5 mmol)於MeOH (5.0 mL)中之溶液中添加濃HCl (1.0 mL)。將反應物在70℃下攪拌過夜。冷卻至0℃後，將反應混合物用NH_3水溶液中和，接著真空濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (6% MeOH/DCM)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-({5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氧基)-3-甲基苯胺16 (42 mg，34.7%)。LCMS (ESI) m/z：271$[M+H]^+$。

[0404]

3-甲基-4-({5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氧基)苯胺26之合成



[0405] 步驟1：在N_2下在0℃下向2-甲基-4-硝基苯酚17 (2.70 g，17.7 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加NaH (0.71 g，17.7 mmol，60%於礦物油中)。在0℃下攪拌30分鐘後，在0℃下添加2,6-二溴-4-硝基吡啶18 (5.0 g，17.7 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液。將反應物在70℃下攪拌過夜，接著用飽和NH_4Cl (10 mL)淬滅，且用EtOAc (100 mL

× 2)萃取。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 5:1)純化，得到呈黃色固體狀之2,6-二溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶**19** (4.4 g，48.6%產率)。LCMS (ESI) m/z：387/389/391 $[M+H]^+$。

【0406】 **步驟2**：在25℃下向2,6-二溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶**19** (4.40 g，8.66 mmol)及二苯甲酮亞胺**20** (1.5 mL，8.66 mmol)於二噁烷(100 mL)中之經攪拌溶液中添加Xantphos (1.0 g，1.73 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (0.79 g，0.87 mmol)及Cs_2CO_3 (5.64 g，17.3 mmol)。在N_2下在80℃下攪拌4小時後，LCMS顯示反應充分。接著在25℃下將HCl (26 mL，1 M)添加至此溶液中。將此反應物在25℃下攪拌1小時。接著添加$NaHCO_3$溶液以將PH調節至> 7。接著用EtOAc (100 mL × 2)萃取混合物。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 3:1)純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺**21** (1.21 g，43.1%產率)。LCMS (ESI) m/z：324/326 $[M+H]^+$。

【0407】 **步驟3**：在25℃下向6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺**21** (1.21 g，3.74 mmol)於甲苯(20 mL)中之經攪拌溶液中添加DMF-DMA (0.58 g，4.86 mmol)。將反應物在80℃下攪拌過夜。LCMS顯示反應充分。接著濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀物之粗產物(*Z*)-*N*'-[6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基]-*N*,*N*-二甲基甲脒**22** (1.42 g，80.2%產率)。LCMS (ESI) m/z：379/381 $[M+H]^+$。

【0408】 **步驟4**：在25℃下向(*Z*)-*N*'-[6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基]-*N*,*N*-二甲基甲脒**22** (1.42 g，3.75 mmol)於*i*-PrOH (20 mL)中

之經攪拌溶液中添加羥胺.HCl鹽(0.29 g，4.12 mmol)。在80℃下攪拌1小時後，LCMS顯示反應充分。混合物用DCM (60 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。此分離之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物(Z)-N'-[6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基]-N-羥基甲脒**23** (1.38 g，70.5%產率)。LCMS (ESI) m/z：367/369 $[M+H]^+$。

【0409】 **步驟5**：在25℃下向(*Z*)-*N*'-[6-溴-4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基]-*N*-羥基甲脒**23** (1.38 g，3.759 mmol)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸酐(0.87 g，4.13 mmol)。在N_2下在40℃下攪拌過夜後，LCMS顯示反應充分。向反應混合物中添加$NaHCO_3$溶液以將PH調節至大於7。且接著將混合物用EtOAc (20 mL×2)萃取，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(PE:EtOAc = 2:1)純化，得到呈黃色固體狀之5-溴-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶**24** (300 mg，22.9%產率)。LCMS (ESI) m/z：349/351 $[M+H]^+$。

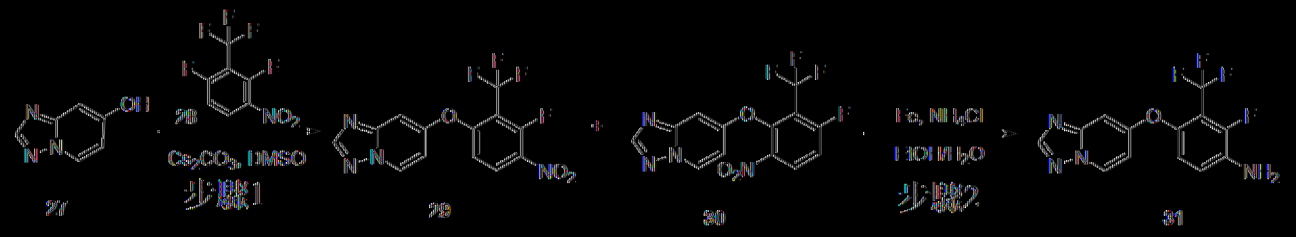
【0410】 **步驟6**：在室溫下向5-溴-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶**24** (300 mg，0.86 mmol)及甲基硼酸(61.7 mg，1.03 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之經攪拌溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (126 mg，0.17 mmol)及K_2CO_3 (238 mg，1.72 mmol)。將反應物在N_2氛圍下脫氣三次且在80℃下攪拌過夜。將反應物冷卻至室溫，用EtOAc (25 mL)稀釋。此有機溶液用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黑色固體狀之粗產物5-甲基-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶**25** (244 mg，80.0%產率)。LCMS (ESI) m/z：285 $[M+H]^+$。

【0411】 **步驟7**：向5-甲基-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶**25** (244 mg，0.86 mmol)於EtOH (5 mL)及水(1 mL)中之混合

物中添加鐵粉(479 mg，8.58 mmol)及NH_4Cl (459 mg，8.58 mmol)。將此混合物在80℃下攪拌2小時。接著立即過濾此混合物且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EA 0:1)純化，得到呈黃色固體狀之3-甲基-4-({5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}氧基)苯胺26 (133 mg，61.0%產率)。LCMS (ESI) m/z：255 $[M+H]^+$。

[0412]

4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯胺31之合成



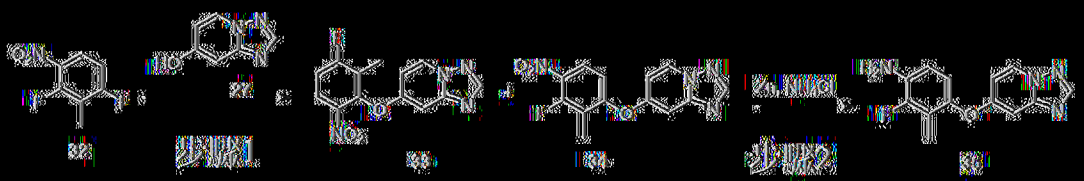
[0413] 步驟1：在室溫下向Cs_2CO_3 (1.44 g，4.44 mmol)於DMSO (10 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-醇27 (500 mg，3.70 mmol)及1,3-二氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯28 (1.68 g，7.40 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液。接著將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘。LCMS顯示反應完成。反應混合物藉由添加冰水(100 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀的7-(3-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶29與7-(3-氟-6-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶30之混合物(1.10 g，粗物質)。粗產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：343 $[M+H]^+$。

[0414] 步驟2：向7-(3-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及7-(3-氟-6-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶(1.10 g，粗[物質)於EtOH (30 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加Fe (0.90 g，16.02 mmol)及NH_4Cl (1.72 g，32.11 mmol)。隨後將所得混合物在75℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-10%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯胺31 (320 mg，27.6%，兩個步驟之產率)。LCMS ESI (m/z)：313 [M+H]$^+$。

[0415]

4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺35之合成



[0416] 步驟1：在80℃下，在1小時之時段內向Cs_2CO_3 (21.7 g，66.6 mmol)於DMSO (150 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯32 (23.1 g，133.5 mmol)及[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇27 (9.0 g，66.7 mmol)於DMSO (300 mL)中之溶液。接著將所得混合物在80℃下再攪拌0.5小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用水(800 mL)稀釋[用EtOAc (3 × 600 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(600 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾[真空濃縮，得到呈黃色油狀物的7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶33與7-(3-氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶34之混合物(21.1 g，粗[物質)。粗[產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：289 [M+H]$^+$

[0417] 步驟2：向7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶及7-(3-氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(21.1 g，粗物質)於EtOH (200 mL)中之混合物中添加Fe (18.7 g，333.7 mmol)、NH_4Cl (35.4 g，667.4 mmol)及水(60 mL)。接著將所得混合物在80℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (600 mL)稀釋且過濾。濾液用鹽水(500 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析用EtOAc/PE (30-70%，V/V)純化，得到呈淡黃色固體狀之純4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺35 (3.91 g，22.7%，兩個步驟之產率)及一典呈灰色固體狀之粗產物。LCMS ESI (m/z)：259 $[M+H]^+$

[0418]

2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺38之合成

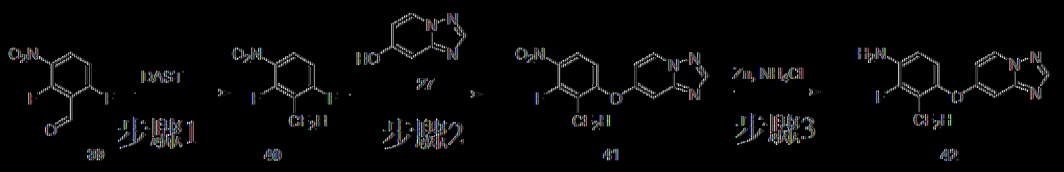
[0419] 步驟1：將1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇36 (5.5 g，37.16 mol，1.00當量)、1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(12.8 g，74.32 mol，2.00當量) 32及K_2CO_3 (15.4 g，111.48 mol，3.00當量)於DMF (50.0 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著經由矽藻土墊過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(0-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑37 (1.4 g，12%)。LCMS (ESI, m/z)：304 $[M+H]^+$。

[0420] 步驟2：將5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑37 (1.4 g，4.65 mol，1.00當量)及鋅粉(1.5 g，23 mol，5.00當量)

於MeOH (22.4 mL)及水(5.6 mL)中之混合物在70℃下攪拌3小時，接著經由矽藻土墊過濾。用水稀釋濾液，且用DCM萃取混合物3次。有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺38 (粗物質，3.0 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.60 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI, m/z)：274 [M + H]+。

[0421]

4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(二氟甲基)苯胺42之合成



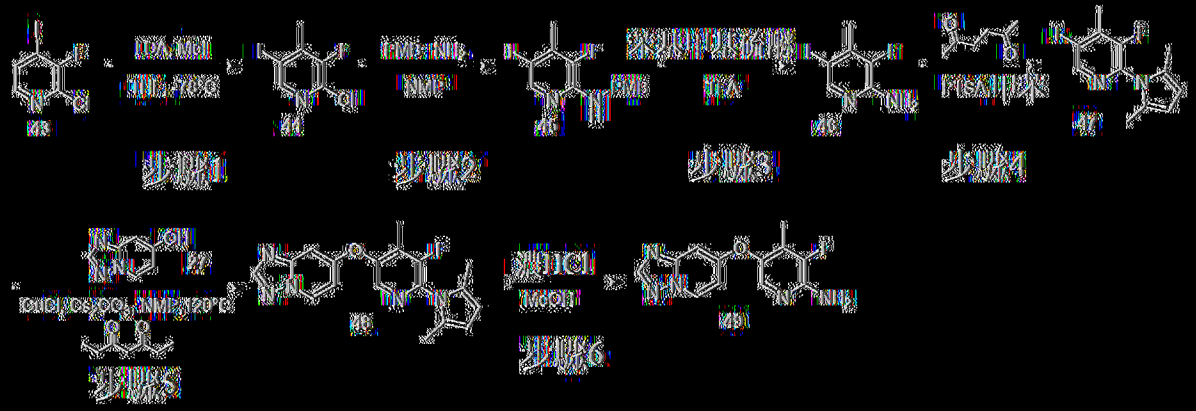
[0422] 步驟1：在N_2氛圍下在-78℃下向2,6-二氟-3-硝基苯甲醛39 (4.50 g，24.05 mmol，1.00當量)於DCM (30.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DAST (11.6 g，72.15 mmol，3.0當量)於DCM (10 mL)中之溶液。將所得混合物在此溫度下攪拌4小時，接著在0℃下用水/冰淬滅，且用DCM萃取3次。將合併之有機層真空濃縮，得到2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基苯40 (粗物質，4.70 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

[0423] 步驟2：在環境溫度下向2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基苯40 (3.60 g，17.21 mmol，1.00當量)及[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇27 (2.56 g，18.93 mmol，1.10當量)於乙腈(20.0 mL)中之經攪拌混合物中添加DIEA (6.68 g，51.65 mmol，3.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌4小時，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗

滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-60% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之7-[2-(二氟甲基)-3-氟-4-硝基苯氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶41 (850 mg，14%)。LCMS (ESI, *m/z*)：325 [M + H]$^+$。

[0424] 步驟3：向7-[2-(二氟甲基)-3-氟-4-硝基苯氧基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶41 (500.0 mg，1.54 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)及水(2 mL)中之經攪拌混合物中添加Zn粉(806.6 mg，12.33 mmol，8.00當量)及NH_4Cl (659.9 mg，12.33 mmol，8.00當量)。將所得混合物在70℃下攪拌3小時且過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(二氟甲基)-2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯胺42 (粗物質，420 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：295 [M + H]$^+$。

[0425] 5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺49之合成



[0426] 步驟1：向LDA (21.3 mL，42.73 mmol，2.0 M於甲苯中)於THF (60 mL)中之溶液中添加2-氯-3-氟-4-碘吡啶43 (10.0 g，38.84 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。接著將所得混合物在N_2下在-78℃下攪拌

4小時，添加碘甲烷(2.7 mL，42.73 mmol)，且將反應混合物在-78℃下再攪拌1小時。再1小時後，將反應物用飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)淬滅，升溫至室溫且用EtOAc (2 × 80 mL)萃取。有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-3%，V/V)純化，得到呈黃色油狀物之2-氯-3-氟-5-碘-4-甲基吡啶**44** (6.10 g，57.8%產率)。LC/MS ESI (m/z)：272/274 $[M+H]^+$。

【0427】 **步驟2**：向2-氯-3-氟-5-碘-4-甲基吡啶**44** (2.50 g，9.20 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺(1.80 mL，13.81 mmol)。接著將所得混合物在120℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 25 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-5%，V/V)純化，得到呈黃色油狀物之3-氟-5-碘-*N*-(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基吡啶-2-胺**45** (1.40 g，40.8%產率)。LCMS ESI (m/z)：373 $[M+H]^+$。

【0428】 **步驟3**：向3-氟-5-碘-*N*-(4-甲氧基苯甲基)-4-甲基吡啶-2-胺**45** (650 mg，1.74 mmol)於TFA (10 mL)中之溶液中添加苯基甲基硫醚(10 mg，0.087 mmol)。接著將所得混合物在N_2下脫氣兩次且在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物真空濃縮，得到殘餘物，殘餘物藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH約8且用DCM (3 × 20 mL)萃取。有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-10%，V/V)純化，得到呈白色固體狀之3-氟-5-碘-4-甲基吡啶-2-胺**46** (410 mg，93.1%產

率)。LCMS ESI (m/z)：253 $[M+H]^+$。

【0429】 **步驟4**：向3-氟-5-碘-4-甲基吡啶-2-胺**46** (410 mg，1.62 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加己烷-2,5-二酮(557 mg，4.88 mmol)及PTSA (14 mg，0.081 mmol)。接著將所得混合物在120℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到殘餘物。將殘餘物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 15 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-5%，V/V)純化，得到呈黃色油狀物之2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-3-氟-5-碘-4-甲基吡啶**47** (440 mg，81.9%產率)。LCMS ESI (m/z)：331$[M+H]^+$。

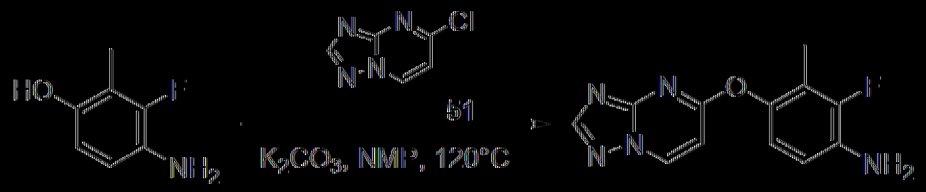
【0430】 **步驟5**：向2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-3-氟-5-碘-4-甲基吡啶**47** (296 mg，0.89 mmol)於NMP (15 mL)中之溶液中添加[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-醇(242 mg，1.79 mmol)、CuCl (27 mg，0.26 mmol)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(64 mg，0.44 mmol)及Cs_2CO_3 (584 mg，1.79 mmol)。將反應混合物在N_2下脫氣三次且在120℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-30%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之7-((6-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-氟-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶**48** (54 mg，17.8%產率)。LCMS ESI (m/z)：338 $[M+H]^+$。

【0431】 **步驟6**：向7-((6-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-氟-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶**48** (54 mg，0.16 mmol)於

MeOH (3 mL)中之溶液中添加濃HCl (3 mL)。接著將所得混合物在60℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到殘餘物。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液將殘餘物鹼化至pH約8，且用DCM (3 × 15 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(2 × 15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用MeOH/DCM (0-7%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之5-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-胺49 (38 mg，91.6%產率)。LCMS ESI (m/z)：260 $[M+H]^+$。

[0432]

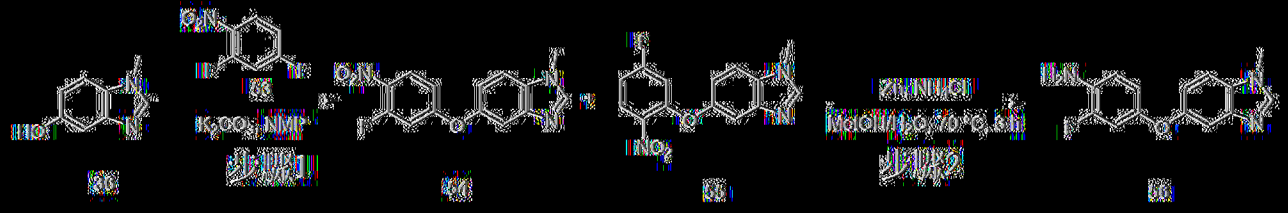
4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺52之合成



[0433] 步驟1：向4-胺基-3-氟-2-甲基苯酚50 (92 mg，0.65 mmol，其於WO2010051373中所揭示之製備進行合成)及5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶51 (120 mg，0.78 mmol)於NMP (4 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (270 mg，1.96 mmol)。接著將所得混合物在120℃下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 10 mL)萃取。合併之有機相用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。將粗產物用MeOH/DCM (1/30，V/V)濕磨，得到呈棕色固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺52 (111 mg，65.7%產率)。LCMS ESI (m/z)：260 $[M+H]^+$

|0434|

2-氟-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧基]苯胺56之合成

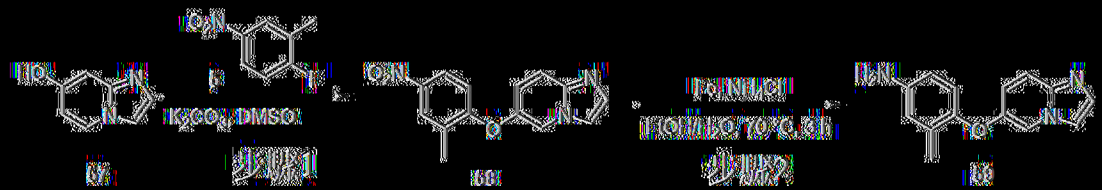


|0435| 步驟1：將1-甲基-1,3-苯并二唑-5-醇36 (500 mg，3.38 mmol，1當量)、2,4-二氟-1-硝基苯53 (644.25 mg，4.05 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (1.40 g，10.14 mmol，3當量)於NMP (6 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌3小時，接著過濾。用EtOAc稀釋濾液。將有機溶液用水洗滌兩次，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀的54與55之混合物(900 mg，92%)。LCMS (ESI, *m/z*)：288 $[M+H]^+$。

|0436| 步驟2：將5-(3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1,3-苯并二唑(980 mg，3.41 mmol，1當量)、Zn (2.23 g，34.12 mmol，10當量)及NH_4Cl (1.82 g，34.12 mmol，10當量)於MeOH (5 mL)及H_2O (5 mL)中之混合物在N_2氛圍下在70℃下攪拌3小時，接著過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之2-氟-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧基]苯胺(470 mg，53%) 56。LCMS (ESI, *m/z*)：258 $[M+H]^+$。

|0437|

4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺59之合成

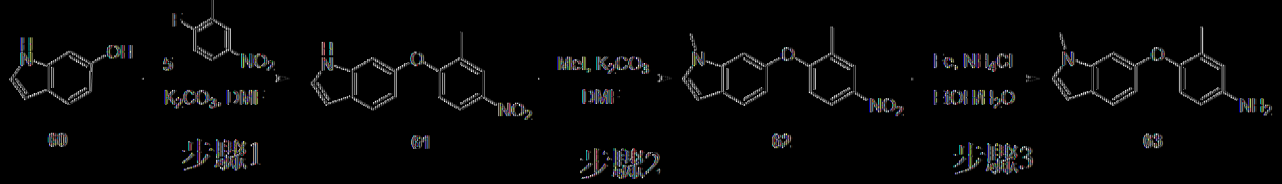


[0438] 步驟1：向咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-醇57 (300 mg，2.24 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加1-氟-2-甲基-4-硝基苯5 (347 mg，2.27 mmol)及K_2CO_3 (927 mg，6.69 mmol)。接著將所得混合物在100℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶58 (380 mg，63.1%產率)。LCMS ESI (m/z)：270 $[M+H]^+$。

[0439] 步驟2：向7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶58 (380 mg，1.41 mmol)於EtOH (10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加鐵粉(788 mg，14.11 mmol)及氯化銨(755 mg，14.11 mmol)。接著將所得混合物在80℃下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-90%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺59 (180 mg，53.30%產率)。LCMS ESI (m/z)：240 $[M+H]^+$。

[0440]

3-甲基-4-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯胺63之合成



[0441] 步驟1：向1*H*-吲唑-6-醇60 (940 mg，7.1 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加1-氟-2-甲基-4-硝基苯5 (1.0 g，6.45 mmol)及K_2CO_3 (1.49 g，10.76 mmol)。接著將所得混合物在80℃下攪拌16小時。

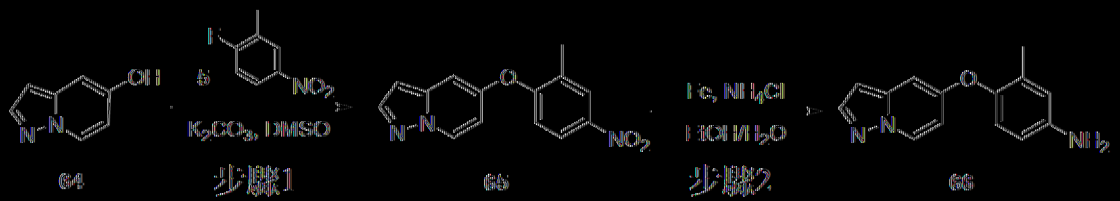
LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈黃色膠狀物之6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-吲哚**61** (1.00 g，57.8%)。LCMS ESI (m/z)：269 $[M+H]^+$。

【0442】 **步驟2**：向6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-吲哚**61** (686 mg，2.56 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中依序添加K_2CO_3 (707 mg，5.10 mmol)及碘甲烷(545 mg，3.84 mmol)。接著將所得混合物在80℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈黃色膠狀物之1-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-吲哚**62** (650 mg，90.0%產率)。LCMS ESI (m/z)：283 $[M+H]^+$。

【0443】 **步驟3**：向1-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-吲哚**62** (200 mg，0.71 mmol)於EtOH (8 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鐵粉(198 mg，3.54 mmol)及氯化銨(379 mg，7.08 mmol)。接著將所得混合物在75℃下攪拌0.5小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-90%，V/V)純化，得到呈淡黃色膠狀物之3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-吲哚-6-基)氧基)苯胺**63** (135 mg，75.5%產率)。LCMS ESI (m/z)：253 $[M+H]^+$。

【0444】

3-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)苯胺66之合成



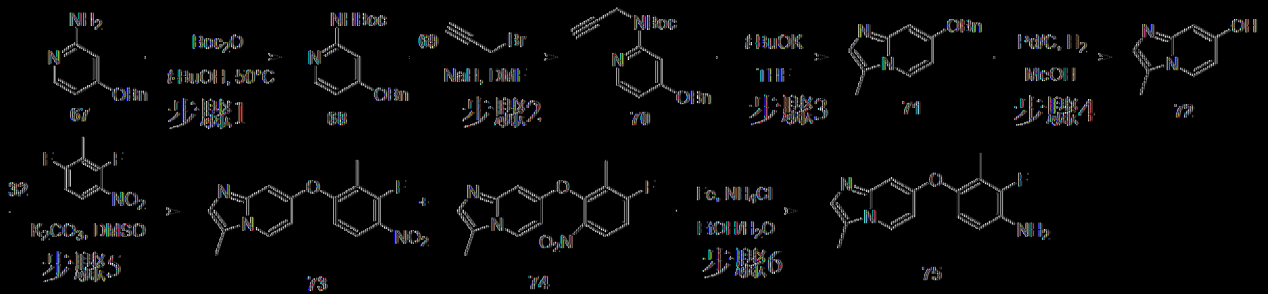
64 65 66

[0445] 步驟1：向吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-醇64 (150 mg，1.12 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加1-氟-2-甲基-4-硝基苯5 (173 mg，1.12 mmol)及K_2CO_3 (464 mg，3.36 mmol)。接著將所得混合物在100℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)稀釋，且用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由矽膠管柱層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶65 (250 mg，83.0%產率)。LCMS ESI (m/z)：270 $[M+H]^+$。

[0446] 步驟2：向5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡唑并[1,5-*a*]吡啶65 (250 mg，0.93 mmol)於EtOH (10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加鐵粉(518 mg，9.28 mmol)及氯化銨(496 mg，9.28 mmol)。接著將所得混合物在80℃下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-90%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之3-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基氧基)苯胺66 (200 mg，90.0%產率)。LCMS ESI (m/z)：240 $[M+H]^+$。

[0447]

2-氟-3-甲基-4-((3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)氧基)苯胺75之合成



[0448] 步驟1：在室溫下向4-(苯甲氧基)吡啶-2-胺67 (5.00 g，0.025 mol)於*t*-BuOH (75 mL)中之溶液中逐滴添加Boc_2O (6.00 g，0.027 mmol)。接著將所得混合物在50℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈白色固體狀之(4-(苯甲氧基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯68 (6.63 g，88.5%產率)。LCMS ESI (m/z)：301 $[M+H]^+$。

[0449] 步驟2：在0℃下向(4-(苯甲氧基)吡啶-2-基)胺基甲酸三級丁酯68 (6.50 g，21.6 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加NaH (1.30 g，32.5 mmol，60%於礦物油中)。在0℃下攪拌1小時後，逐滴添加3-溴丙-1-炔69 (2.78 mL，32.5 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液。接著將所得混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(100 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-50%，V/V)純化，得到呈黃色油狀物之(4-(苯甲氧基)吡啶-2-基)(丙-2-炔-1-基)胺基甲酸三級丁酯70 (6.08 g，83.1%產率)。LCMS ESI (m/z)：339 $[M+H]^+$。

[0450] 步驟3：在室溫下向(4-(苯甲氧基)吡啶-2-基)(丙-2-炔-1-基)胺基甲酸三級丁酯70 (6.07 g，17.96 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加*t*-BuOK (2.42 g，21.56 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。接著將

所得混合物在室溫下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(60 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-60%，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之7-(苯甲氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶**71** (3.34 g，78.2%產率)LCMS ESI (m/z)：239 $[M+H]^+$。

【0451】 **步驟4**：向7-(苯甲氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶**71** (3.34 g，14.05 mmol)於MeOH (30 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.67 g，10% *wt*)。接著將所得混合物用H_2脫氣三次，且在室溫下攪拌過夜。LCMS顯示反應完成。過濾反應混合物且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-醇**72** (1.44 g，69.6%產率)。LCMS ESI (m/z)：149 $[M+H]^+$。

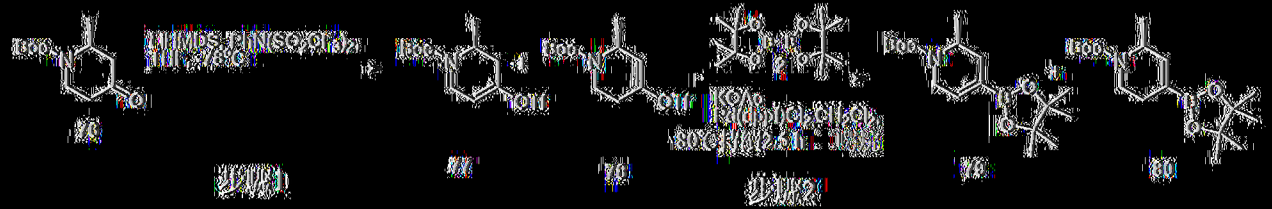
【0452】 **步驟5**：在室溫下向K_2CO_3 (4.04 g，29.25 mmol)於DMSO (30 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-醇**72** (1.44 g，9.75 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯**32** (2.02 g，11.70 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液。接著將所得混合物在室溫下攪拌3小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物藉由添加水(60 mL)淬滅且用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈黃色油狀物的7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶**73**與7-(3-氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶**74**之混合物(1.30 g，粗物質)。粗產物不經任何進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：302 $[M+H]^+$。

【0453】 **步驟6**：向7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-甲基咪唑并

[1,2-*a*]吡啶及7-(3-氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)-3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.30 g，粗[物質)於EtOH (15 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鐵粉(1.21 g，21.59 mmol)及NH_4Cl (2.31 g，43.18 mmol)。接著將所得混合物在80℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮，得到粗[產物。粗[產物藉由急驟層析用EtOAc/PE (0-70%，V/V)純化，得到呈白色固體狀之2-氟-3-甲基-4-((3-甲基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基)氧基)苯胺75 (134 mg，兩個步驟之產率為5.1%)。LCMS ESI (m/z)：272 [M+H]$^+$。

[0454]

(S)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯80之合成



[0455] 合成係基於來自WO2019163865之程序。步驟1：在N_2氛圍下在-78℃下向(S)-2-甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯76 (50.00 g，234.7 mmol，1.00當量)於THF (500 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M於THF中，305 mL，305 mmol，1.3當量)。將所得混合物在-60℃下攪拌1.5小時。在-78℃下向此混合物中逐滴添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲烷)磺醯基)甲烷磺醯胺(100.56 g，281.6 mmol，1.2當量)於THF (400 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至環境溫度且再攪拌2.5小

時。反應物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用DCM萃取3次。合併之有機層用水洗滌3次，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(石油醚:EtOAc = 20:1)純化，得到呈黃色油狀物的(S)-2-甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯之異構物(**77**及**78**)之混合物(62.5 g，77%)。LCMS ESI (m/z)：346 $[M+H]^+$。

【0456】 **步驟2**：在N_2氛圍下在環境溫度下向(S)2-甲基-4-(三氟甲烷磺醯基氧基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**77**及**78** (62.4 g，180.8 mmol，1.00當量)及雙(頻哪醇根基)二硼(55.1 g，217.0 mmol，1.2當量)於1,4-二噁烷中之經攪拌混合物中添加KOAc (35.4 g，361.6 mmol，2當量)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (22.1 g，27.1 mmol，0.15當量)。將所得混合物在80℃下攪拌2.5小時，接著真空濃縮。將殘餘物再溶解於DCM中。有機溶液用水洗滌3次，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(石油醚:EtOAc = 20:1)純化，得到呈黃色油狀物的(S)-2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯之異構物(**79**及**80**)之混合物(67.1 g，>100%)。LCMS ESI (m/z)：324 $[M+H]^+$。

【0457】 **步驟3**：**79**與**80**之混合物在SFC條件下，使用Water Thar 80製備型SFC (ChiralPaK C-IG，250×21.2 mm內徑，5 μm，流動相A為CO_2且流動相B為MeOH，梯度B：20%，流動速率40 mL/min，背壓100巴，管柱溫度35℃，循環時間4 min，溶離時間3小時)進行純化。

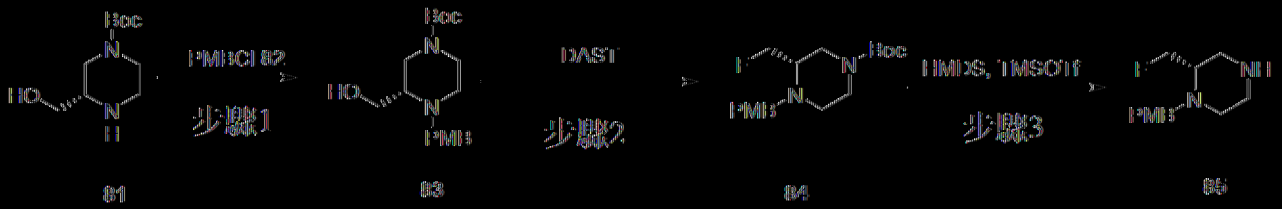
【0458】 **化合物79**：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.39 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (dt, J = 20.2, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.97 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 12H),

0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS：方法G；滯留時間：2.16 min；ESI (m/z)：324 [M+H]+。

[0459] 化合物80：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.33 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.14 - 1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 12H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。LCMS ESI (m/z)：324 [M+H]+。LCMS：方法G；滯留時間：2.18 min；ESI (m/z)：324 [M+H]+。

[0460]

(2S)-2-(氟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶85之合成



[0461] 步驟1：在環境溫度下向(3S)-3-(羥甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯81 (3.00 g，13.87 mmol，1.00當量)於乙腈(30.0 mL)中之經攪拌溶液中添加PMBCl 82 (2.60 g，16.64 mmol，1.20當量)及TEA (4.21 g，41.61 mmol，3.00當量)。將所得混合物在60℃下攪拌16小時，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀物之(3S)-3-(羥甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯83 (3.1 g，63%)。MS (ESI, *m/z*)：337 [M + H]+。

[0462] 步驟2：在N_2氛圍下在-78℃下向(3S)-3-(羥甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯83 (2.00 g，5.94 mmol，1.00當量)於DCM (20.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DAST (2.87 g，17.83 mmol，3.00當量)於DCM (10.0 mL)中之溶液。將所得混合物在此溫度下攪拌4小時，接著在0℃下用水/冰淬滅，且用DCM萃取3次。合併之有機

用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-40% EtOAc/石油醚)純化，得到呈無色油狀物之(3S)-3-(氟甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸[級]酯84 (1.5 g，67%)。MS (ESI, *m/z*)：339 [M + H]$^+$。

[0463] 步驟3：在0℃下向(3S)-3-(氟甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶-1-甲酸[級]酯84 (200 mg，0.591 mmol，1當量)於EtOAc (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加IBMDS (476.9 mg，2.95 mmol，5.00當量)及TMSOTf (525.3 mg，2.36 mmol，4.00當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之(2S)-2-(氟甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌啶85 (粗物質，155 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：239 [M + H]$^+$。

[0464]

(S)-2-(二氟甲基)哌啶92之合成

[0465] 步驟1：將(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸[級]酯86 (800.0 mg，3.70 mmol，1.00當量)、苯甲基溴(1.26 g，7.40 mmol，2.00當量)及TEA (747.4 mg，7.40 mmol，2.00當量)於乙腈(20.00 mL)中之混合物在60℃下攪拌2小時。將所得混合物真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之(S)-4-苯甲基-3-(溴甲基)

哌啉-1-甲酸三級丁酯**87** (510.0 mg，45%)。MS (ESI, *m/z*)：307 (M + H)$^+$。

【0466】 **步驟2**：在N_2氛圍下在-78℃下向草醯氯**88** (621.3 mg，4.896 mmol，3.00當量)於DCM (10.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加DMSO (509.9 mg，6.53 mmol，4.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌0.5小時，且向此混合物中添加(S)-4-苯甲基-3-(羥甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**87** (500.0 mg，1.63 mmol，1.00當量)及TEA (495.3 mg，4.89 mmol，3.00當量)。將所得混合物在環境溫度下再攪拌1小時，接著用水稀釋，且用DCM萃取3次。合併有機層且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之(S)-4-苯甲基-3-甲醯基哌啉-1-甲酸三級丁酯**89** (粗物質，450.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：305 (M + H)$^+$。

【0467】 **步驟3**：在N_2氛圍下在-78℃下向(S)-4-苯甲基-3-甲醯基哌啉-1-甲酸三級丁酯**89** (350.0 mg，1.15 mmol，1.00當量)於DCM (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加DAST (463.3 mg，2.87 mmol，2.50當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著用$NaHCO_3$溶液淬滅，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-85%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色油狀物之(S)-4-苯甲基-3-(二氟甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**90** (210.0 mg，56%)。MS (ESI, *m/z*)：327 (M + H)$^+$。

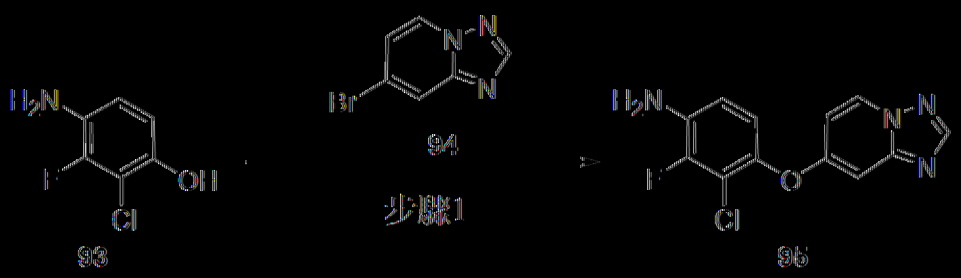
【0468】 **步驟4**：在0℃下向(S)-4-苯甲基-3-(二氟甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯**90** (200.0 mg，0.61 mmol，1.00當量)於DCM (8.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (695.4 mg，6.10 mmol，10.00當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著真空濃縮，得到呈黃色油狀物之(S)-1-苯

甲基-2-(二氟甲基)哌啶-1-羧乙酸鹽91 (粗物質，150.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：227 $(M+H)^+$。

[0469] 步驟5：將(S)-1-苯甲基-2-(二氟甲基)哌啶-1-羧乙酸鹽91 (150.0 mg，0.44 mmol，1.00當量)、$Pd(OH)_2/C$ (15.0 mg，10% w/w)、Pd/C (濕潤，10%，15.0 mg，10% w/w)及HCl (0.60 mL，19.81 mmol，148.94當量)於MeOH (5.00 mL)中之混合物在H_2氛圍下在環境溫度下攪拌16小時，接著過濾。真空濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之(S)-2-(二氟甲基)哌啶鹽酸鹽92 (粗物質，80.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：137 $(M+H)^+$。

[0470]

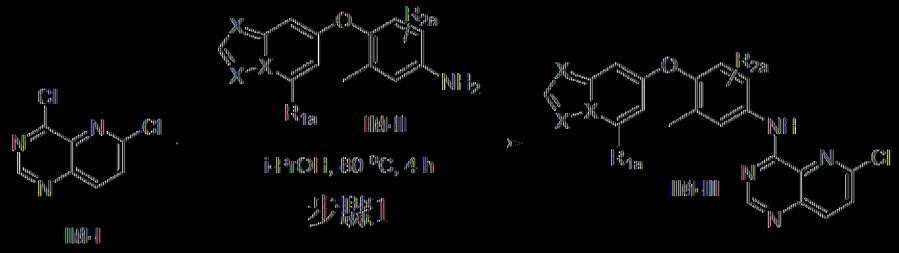
4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺95之合成



[0471] 步驟1：將4-胺基-2-氯-3-氟苯酚93 (1.0 g，6.21 mmol，1.00當量)、7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶94 (1.8 g，9.32 mmol，1.50當量)及K_2CO_3 (1.7 g，12.42 mmol，2.00當量)於NMP (10.0 mL)中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌4小時，接著經矽藻土墊過濾。將濾液用H_2O稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺95 (950.0 mg，55%)。MS (ESI, *m/z*)：279, 281 $[M+H]^+$。

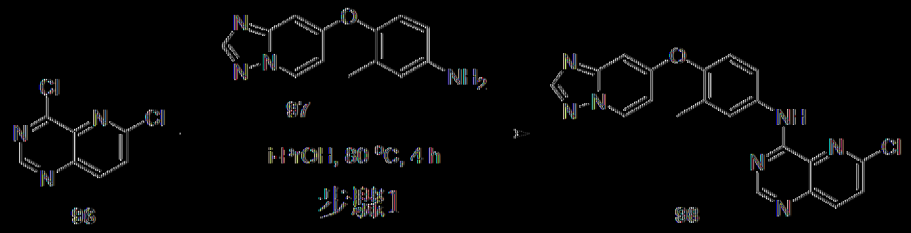
[0472]

中間物IM-III之通用合成方法



[0473] 步驟1：將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶IM-I (1.00當量)及中間物IM-II (1.00當量)於i-PrOH (4.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌4小時，接著真空濃縮為中間物IM-III (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

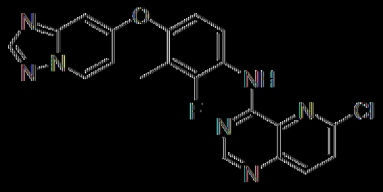
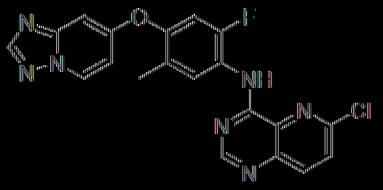
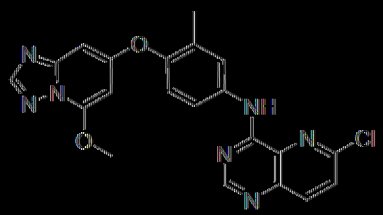
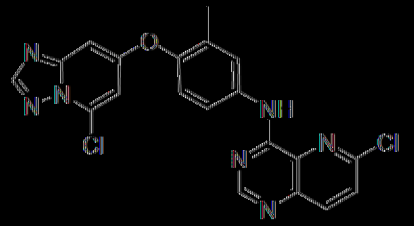
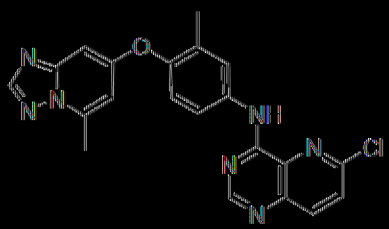
[0474] N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺98之合成

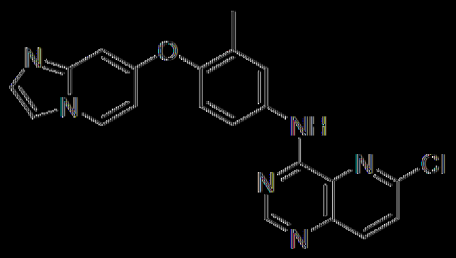
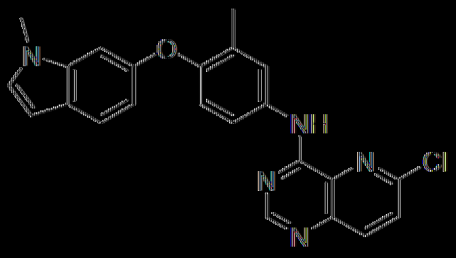
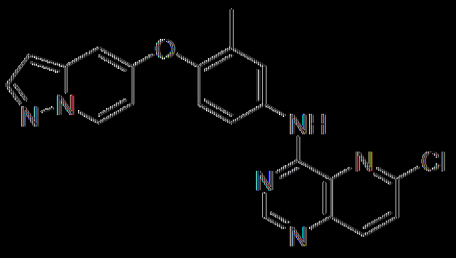


[0475] 步驟1：將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶96 (200.00 mg，1.00 mmol，1.00當量)及4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺97 (240.24 mg，1.00 mmol，1.00當量)於i-PrOH (4.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌4小時，接著真空濃縮，得到呈棕色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺98 (粗物質，300.00 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：404, 406 [M+H]$^+$。

[0476] 表2中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

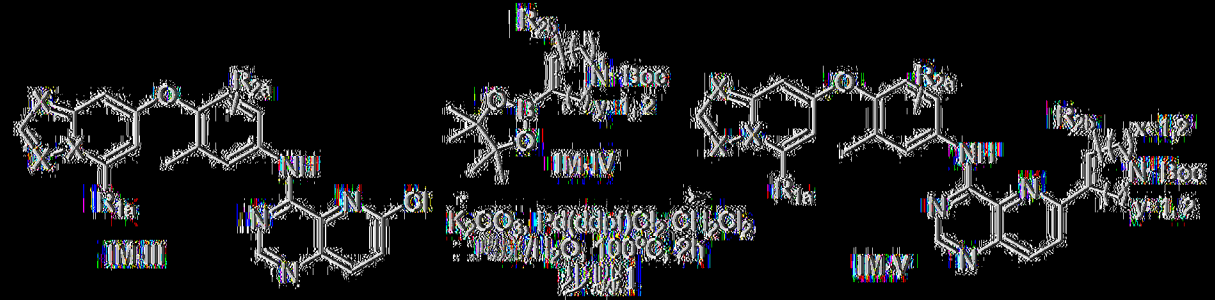
表2：中間物

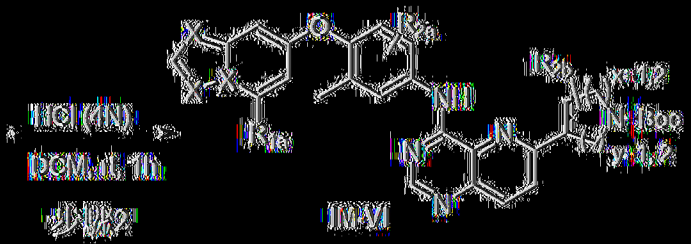
中間物編號	化合物結構	物性資料 MS (ESI, *m/z*)
99	 N-(4-((1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	422.1 [M + H]+
100	 N-(4-((1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	422.1 [M + H]+
101	 6-氯-N-(4-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	434.1 [M+H]+
102	 6-氯-N-(4-((6-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	438.1 [M+H]+
103	 6-氯-*N*-(3-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺	418.1 [M+H]+

104	 6-氯-N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	403 [M+H]+
105	 6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吲哚-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	418 [M+H]+
106	 6-氯-N-(3-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	403 [M+H]+

[0477]

方法A：中間物IM-VI之通用方法





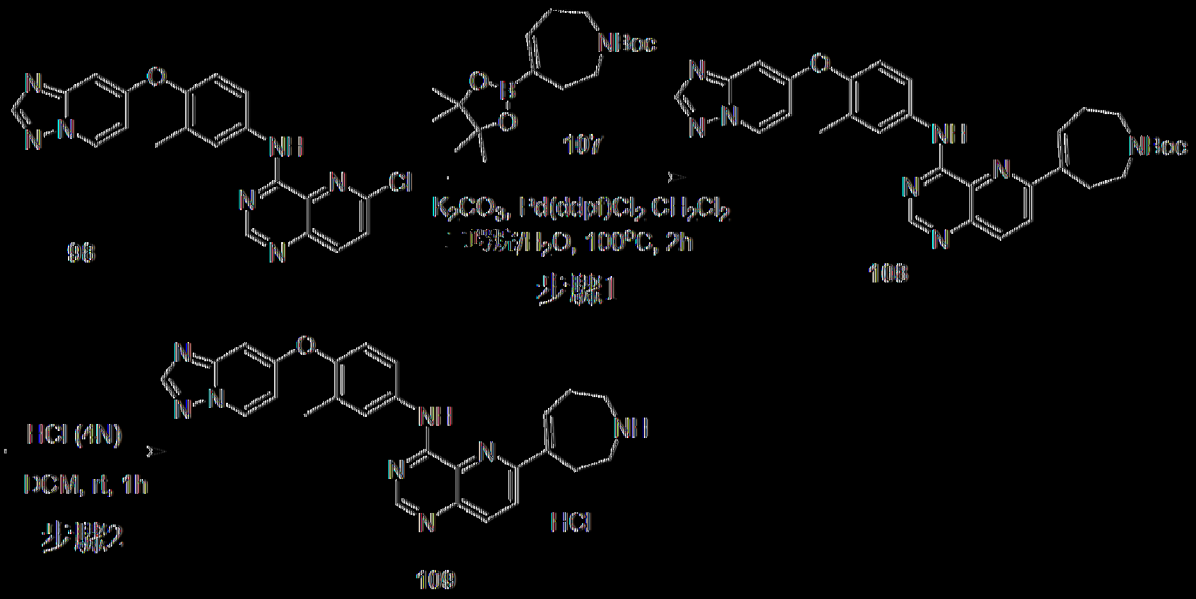
[0478] 步驟1：將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲

基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺IM-III (1.00當量)、硼酸酯IM-IV (1.20當量)、K_2CO_3 (3.00當量)及Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (0.10當量)於二㗁烷及H_2O中之混合物在N_2氣圍下在100℃下攪拌直至反應完成，接著用鹽水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到中間物IM-V。

[0479] 步驟2：將中間物IM-V (1.00當量)及HCl (4 N於1,4-二㗁烷中，1.00 mL)於DCM (4.00 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之中間物IM-VI (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0480]

N-(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)-6-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺109之合成



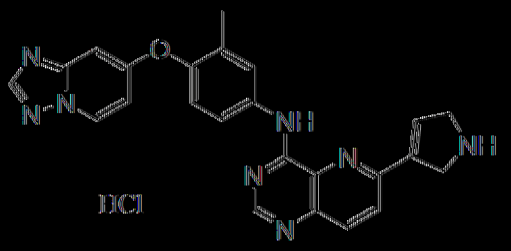
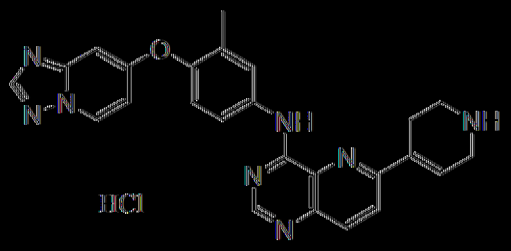
[0481] 步驟1：在N_2氣圍下在環境溫度下向6-氯-N-(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺98 (300.00 mg，0.74 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2,3,6,7-四氫氮呯-1-甲酸三級丁酯10' (288.16 mg，0.89

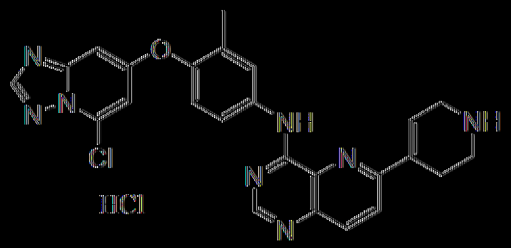
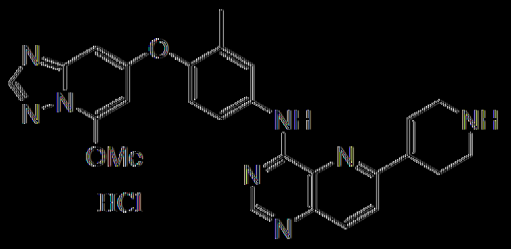
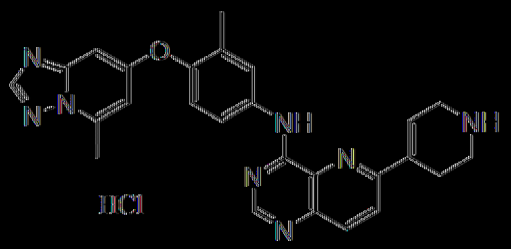
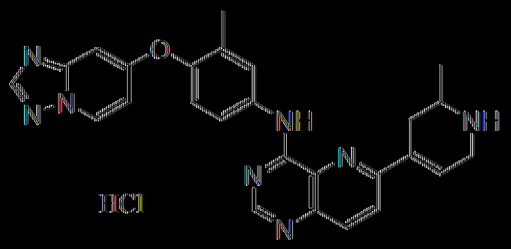
mmol，1.20當量)及K_2CO_3 (308.01 mg，2.23 mmol，3.00當量)於二噁烷(15.00 mL)及H_2O (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (60.52 mg，0.07 mmol，0.10當量)。將所得混合物在100℃下攪拌2小時，接著用H_2O稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-95%乙腈/H_2O (含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈棕色固體狀之4-[4-[(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2,3,6,7-四氫氮呼-1-甲酸三級丁酯**108** (100 mg，24%)。LCMS (ESI, *m/z*)：565 $[M + H]^+$。

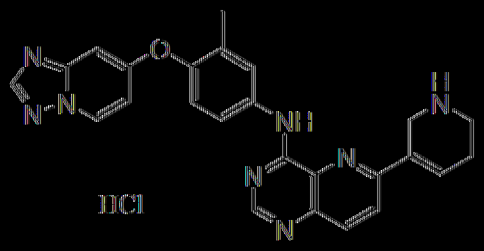
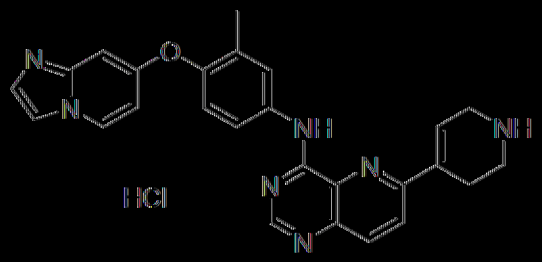
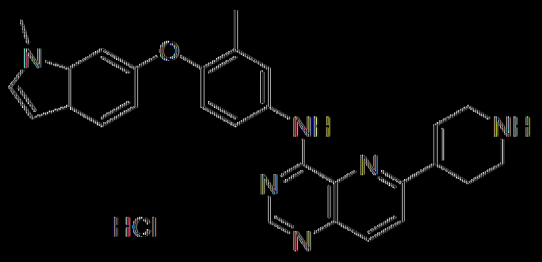
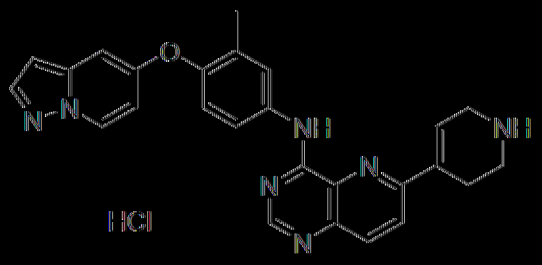
【0482】 **步驟2**：在環境溫度下向4-[4-[(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2,3,6,7-四氫氮呼-1-甲酸三級丁酯**108** (100.00 mg，0.18 mmol，1.00當量)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌混合物中添加HCl (4 N於1,4-二噁烷中，1.00 mL，4.00 mmol)。將所得混合物在此溫度下攪拌1小時且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)-6-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽**109** (粗物質，110 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：465 $[M + H]^+$。

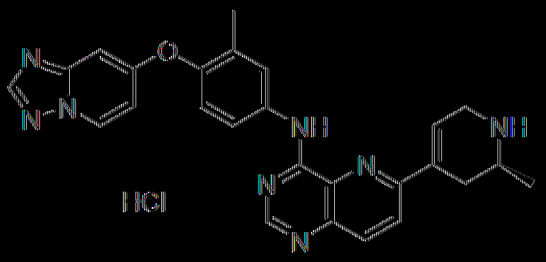
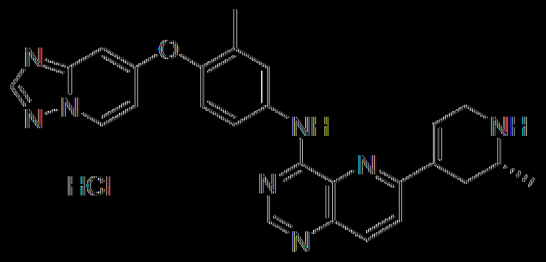
【0483】 **表3**中之中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

表3：中間物

中間物編號	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
110	 ·HCl	437 [M + H]+
	6-(2,5-二氟-4-(1H-吡咯-3-基)-N-(3-甲氧基-4-(1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
111	 ·HCl	451 [M+H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲氧基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
112	 ·HCl	469 [M+H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲氧基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
113	 ·HCl	469 [M+H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲氧基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	

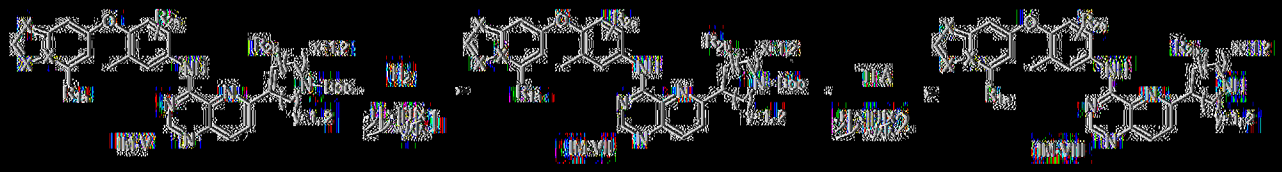
中間物編號	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
114		485 [M+H]+
	N-(4-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
115		481 [M+H]+
	N-(4-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
116		465 [M+H]+
	N-(3-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
117		465 [M+H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	

中間物編號	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
118	 2HCl	451 [M+H]+
	N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
119	 HCl	450 [M+H]+
	N-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
120	 HCl	465 [M+H]+
	N-(3-甲基-4-((1-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲哚-6-基)氧基)苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
121	 HCl	450 [M+H]+
	N-(3-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	

中間物編號	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
122	 ·HCl (S) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基)5 甲基苯基) 6 (6 甲基 1,2,3,6 四氫吡啶 4 基)吡啶并[3,2 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	465 [M+H]+
123	 ·HCl (R) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基)5 甲基苯基) 6 (6 甲基 1,2,3,6 四氫吡啶 4 基)吡啶并[3,2 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	465 [M+H]+

[0484]

方法B：中間物IM-VIII之通用方法



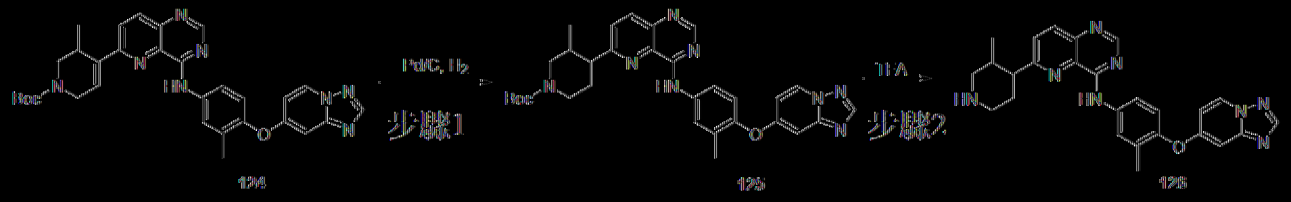
[0485] 步驟1：將中間物IM-V (1.00當量)及Pd/C (濕潤，10%，0.2當量)於MeOH中之混合物在H_2氛圍下在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之中間物IM-VII (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0486] 步驟2：在環境溫度下向中間物IM-VII (1.00當量)於DCM中之經攪拌混合物中添加TFA。將反應混合物在此溫度下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮，得到呈棕色油狀物之中間物IM-VIII (粗物質)，其不

經進一步純化即用於下一步驟。

[0487]

4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯126之合成

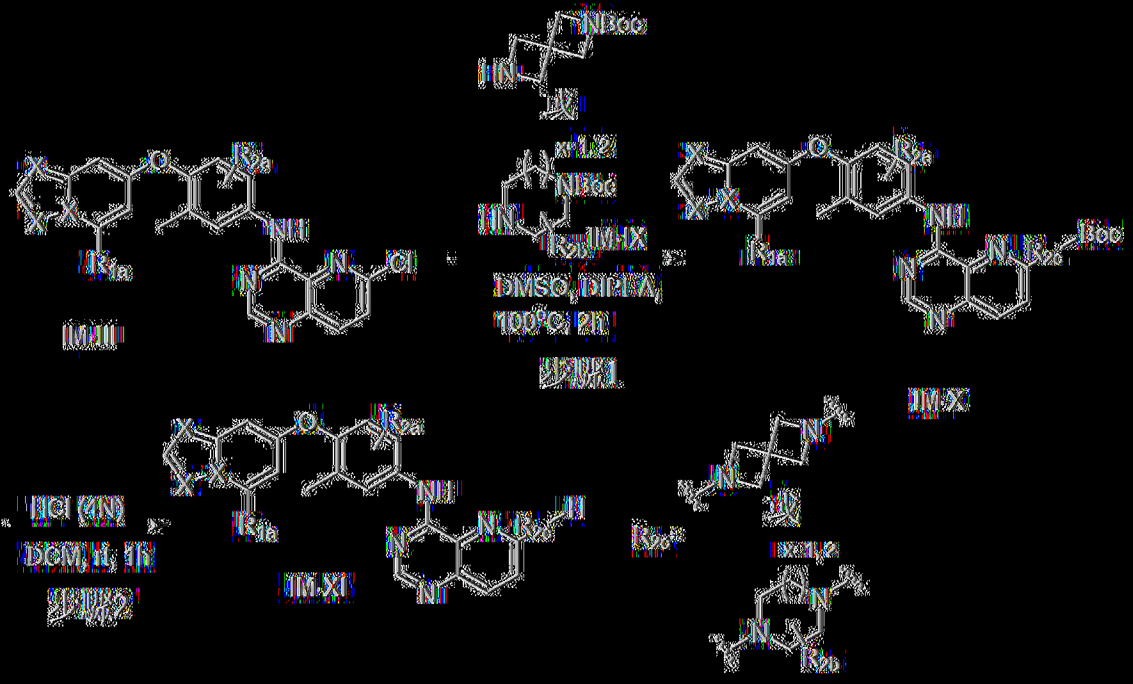


[0488] 步驟1：將3-甲基-4-{4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸酯124 (150.0 mg，0.27 mmol，1.00當量)及Pd/C (濕潤，10%，30.0 mg)於MeOH (5.0 mL)中之混合物在H2氣圍下在環境溫度下攪拌96小時，接著經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯125 (粗物質，190.5 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：567 [M+H]+。

[0489] 步驟2：在環境溫度下向(2R)-2-甲基-4-{4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}哌啉-1-甲酸酯125 (150.0 mg，0.27 mmol，1.00當量)於DCM (2.0 mL)中之經攪拌混合物中添加TFA (1.0 mL)。將反應混合物在此溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到呈棕色油狀物之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽126 (粗物質，40.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：467 [M+H]+。

[0490]

方法C：中間物IM-XI之通用方法

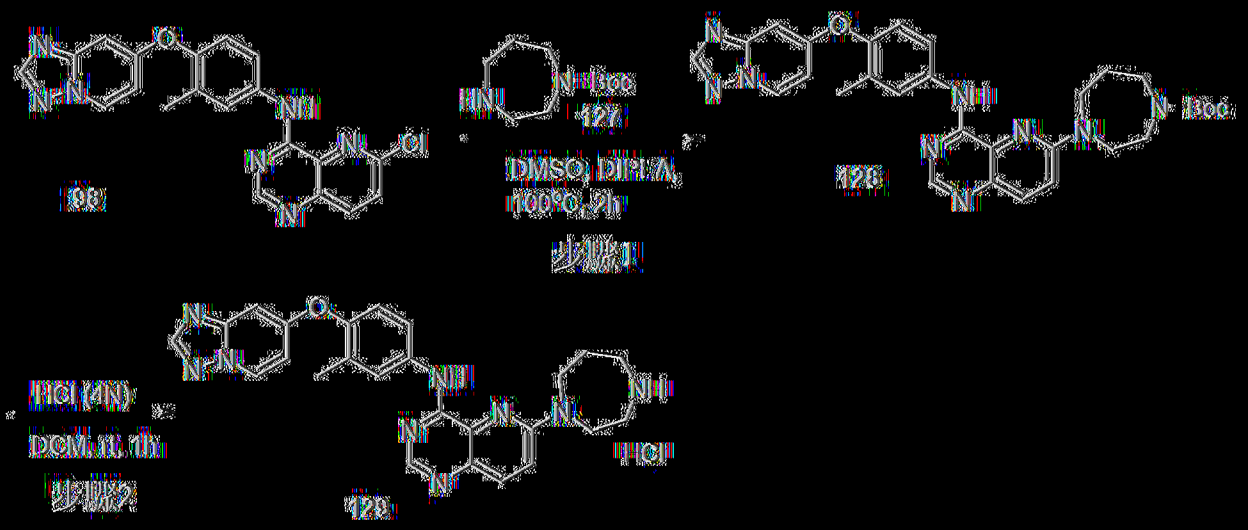


[0491] 步驟1：將中間物IM-III (1.00當量)、經N-Boc保護之中間物IM-IX (2.00當量)及TEA (3.00當量)於DMSO中之混合物在100℃下攪拌2小時，接著用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-95%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到中間物IM-X。

[0492] 步驟2：將中間物IM-X (1.00當量)及HCl (4 N於1,4-二噁烷中)於DCM (4.0 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之中間物IM-XI (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0493]

N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺52之合成



[0494] 步驟1：將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺98 (250.0 mg，0.62 mmol，1.00當量)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[級]丁酯127 (248.1 mg，1.24 mmol，2.00當量)及TEA (187.9 mg，1.86 mmol，3.00當量)於DMSO (7.5 mL)中之混合物在100℃下攪拌2小時，接著用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-95%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈棕色油狀物之4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[級]丁酯128 (100.0 mg，28%)。LCMS (ESI, *m/z*)：568 [M + H]$^+$。

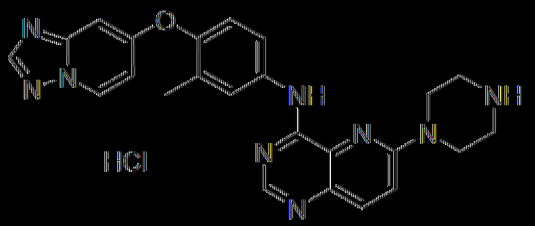
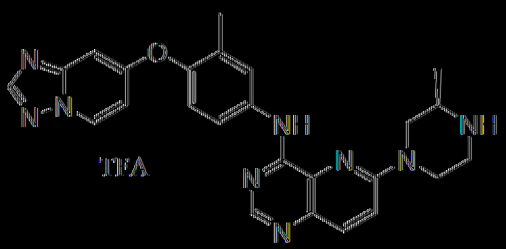
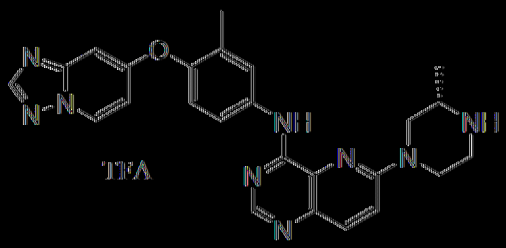
[0495] 步驟2：將4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸[級]丁酯128 (130.0 mg，0.23 mmol，1.00當量)及HCl (4 N於1,4-二噁烷中，4.0 mL)於DCM (4.0 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽129 (粗物質，160.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI,

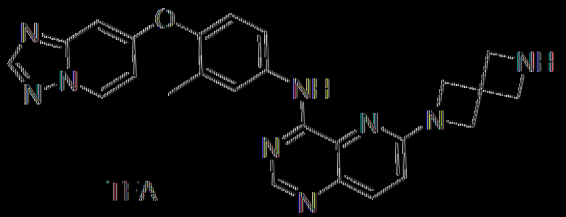
m/z)：468 [M + H]$^+$。

[0496] 替代地，可使用TFA/DCM (1/1)代替HCl (4 N於1,4-二噁烷中)來移除Boc保護基。反應完成後，將反應混合物真空濃縮，得到呈TFA鹽形式之所要中間物。

[0497] 表4中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

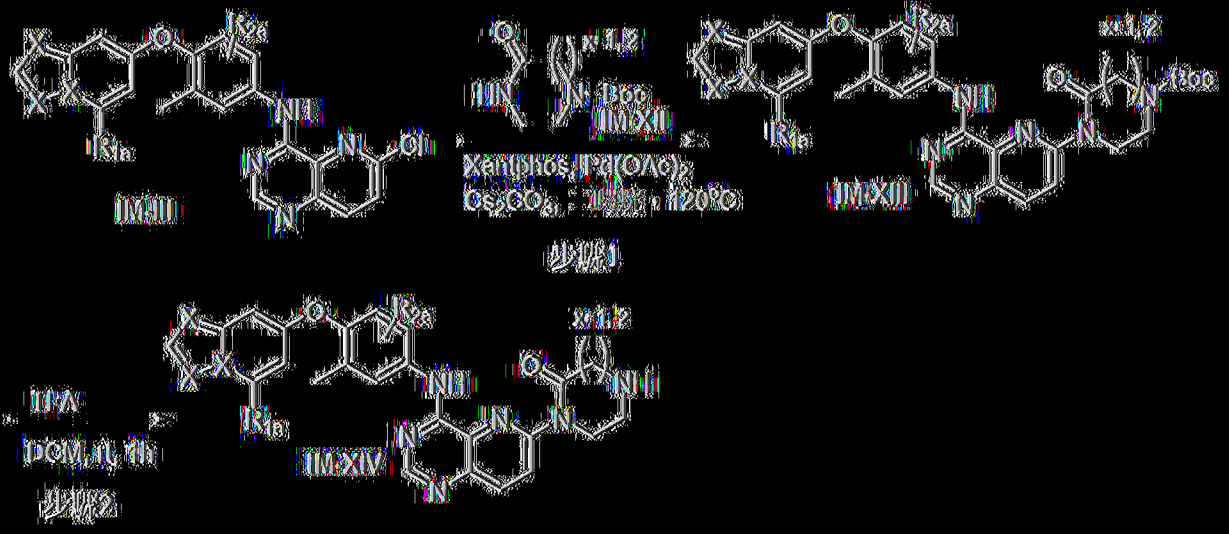
表4：中間物

實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
130	 HCl N-(4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	454 [M + H]$^+$
131	 TFA N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-[(3*R*)-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	468 [M + H]$^+$
132	 TFA N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	468 [M + H]$^+$

實例	化合物名稱	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
133	 TFA N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲氧苯基)-6-(2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺2,2,2-三氟乙酸鹽	466 [M+H]+

[0498]

方法D：中間物IM-XIV之通用方法



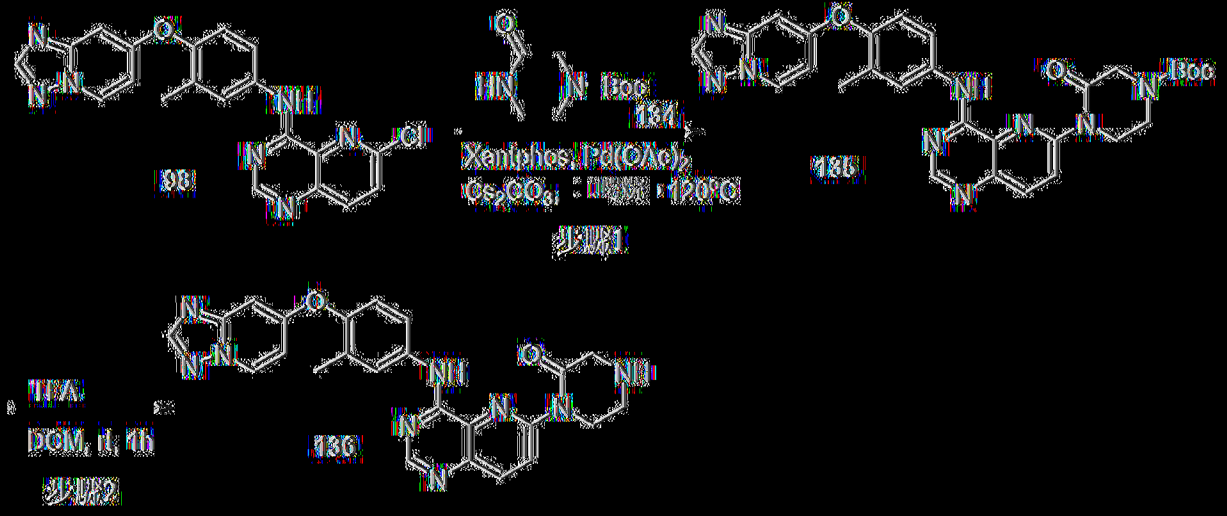
[0499] 步驟1：將中間物IM-III (1.00當量)、3-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯IM-XII (1.20當量)、Xantphos (143.28 mg，0.25 mmol，0.20當量)、$Pd(OAc)_2$ (0.10當量)及Cs_2CO_3 (3.00當量)於二噁烷中之混合物在N_2氛圍下在120℃下攪拌直至反應完成，接著過濾。真空濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之中間物IM-XIII (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0500] 步驟2：在環境溫度下向中間物IM-XIII (1.00當量)於DCM中之經攪拌混合物中添加TFA。將所得混合物在此溫度下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮，得到呈棕色固體狀之中間物IM-XIV (粗物

質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0501]

1-[4-[(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]哌啶-2-酮136之合成



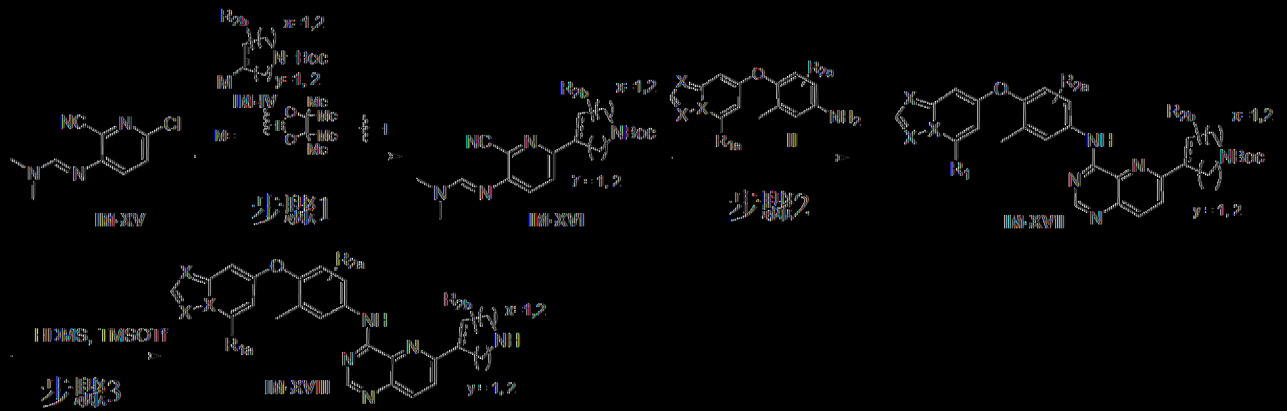
[0502] 步驟1：將6-氯-N-(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺98 (500.00 mg，1.24 mmol，1.00當量)、3-側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯134 (297.51 mg，1.49 mmol，1.20當量)、Xantphos (143.28 mg，0.25 mmol，0.20當量)、$Pd(OAc)_2$ (27.80 mg，0.12 mmol，0.10當量)及Cs_2CO_3 (1.21 g，3.71 mmol，3.00當量)於二噁烷(8.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在120℃下攪拌6小時，接著過濾。真空濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之4-[4-[(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯135 (粗[物質，600 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：568 $[M+H]^+$。

[0503] 步驟2：在環境溫度下向4-[4-[(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-3-側氧基哌啶-1-甲酸[級]酯135 (600.00 mg，1.06 mmol，1.00當量)於DCM (6.00 mL)中之

經攪拌混合物中添加TFA (6 mL)。將所得混合物在此溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到呈棕色固體狀之1-[4-[(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]哌啶-2-酮三氟乙酸鹽136 (粗物質，120 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：468 [M + H]$^+$。

[0504]

方法E：中間物IM-XVIII之通用方法



[0505] 步驟1：將(*E*)-N'-(6-氯-2-氟基吡啶-3-基)-N, N-二甲基甲脒胺IM-XV (1.00當量)、硼酸酯IM-IV (1.50當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.10當量)及K_2CO_3 (3.00當量)於DME/H_2O/EtOH (2/2/1)中之混合物在N_2氛圍下在95℃下攪拌直至反應完成。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到所要中間物IM-XVI。

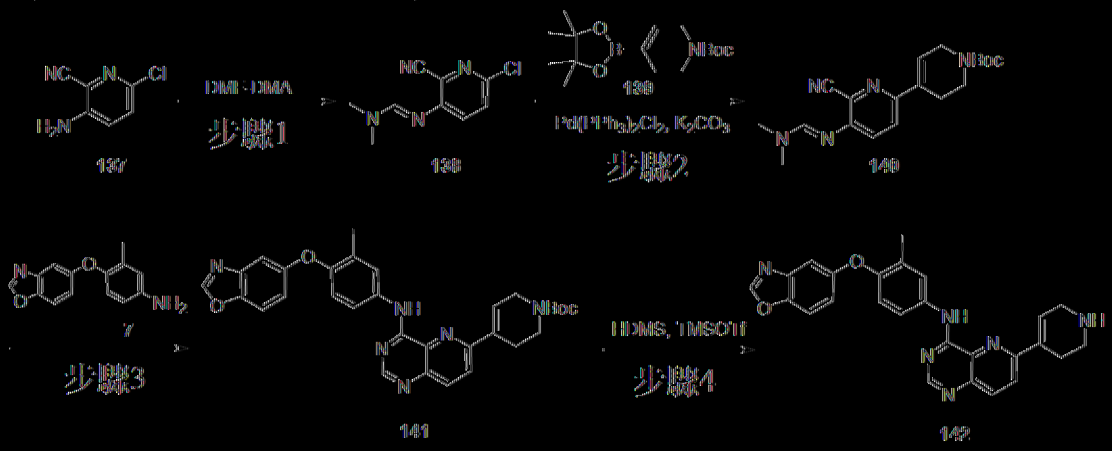
[0506] 步驟2：將苯胺IM-II (1.00當量)及中間物IM-XVI (1.10當量)於AcOH中之混合物在80℃下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到所要中間物IM-XVII。

[0507] 步驟3：在環境溫度下向中間物IM-XVII (1.00當量)及

HMDS (2.50當量)於EtOAc中之經攪拌混合物中添加TMSOTf (2.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌直至反應完成，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到中間物IM-XVIII，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0508]

N-(4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺65之合成



[0509] 步驟1：將3-胺基-6-氯吡啶甲腈137 (750.0 mg，4.90 mmol，1.00當量)及DMF-DMA (1.75 g，14.70 mmol，3.00當量)於甲苯(15.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌2小時。真空濃縮混合物，得到呈黃色固體狀之(E)-N'-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒胺138 (粗物質，950.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：209, 211 [M+H]+。

[0510] 步驟2：將(E)-N'-(6-氯-2-氰基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒胺138 (950.0 mg，4.56 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯139 (2.12 g，6.85 mmol，1.50當量)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (320.0 mg，0.45 mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (1.88 g，13.68 mmol，3.00當量)於DME (10.00 mL)、H_2O (10.00

mL)及EtOH (5.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在95℃下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之(E)-6-氰基-5-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸三級丁酯**140** (810.0 mg，50%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.12 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.54-2.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。LCMS (ESI, *m/z*)：356 $[M+H]^+$。

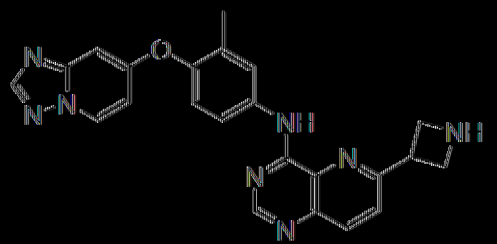
【0511】 **步驟3**：將4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺**7** (210.0 mg，0.87 mmol，1.00當量)及(E)-6-氰基-5-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸三級丁酯**140** (341.0 mg，0.96 mmol，1.10當量)於AcOH (6.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-((4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**141** (140.0 mg，29%)。LCMS (ESI, *m/z*)：551 $[M + H]^+$。

【0512】 **步驟4**：在環境溫度下向4-(4-((4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**141** (140.0 mg，0.25 mmol，1.00當量)及HMDS (102.5 mg，0.64 mmol，2.50當量)於EtOAc (5.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TMSOTf (111.0 mg，0.50 mmol，2.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌1小時，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(4-(苯并[d]噁唑-5-基氧

基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺142(粗物質，120.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：451 [M + H]+。

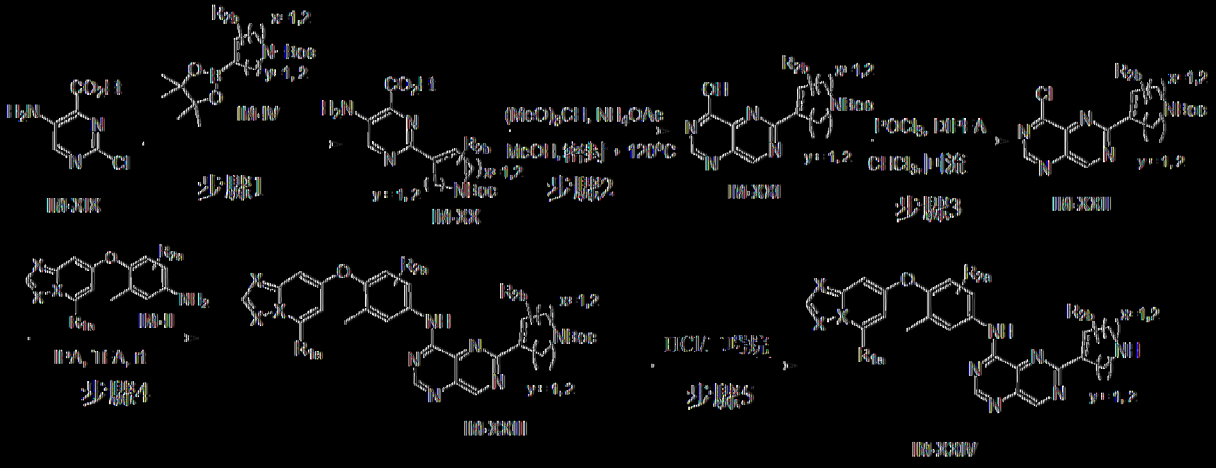
[0513] 表5中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

表5：中間物

實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
143	 N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(氮雜環丁烷-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺	425 [M + H]+

[0514]

方法F：中間物IM-XXIV之通用方法



[0515] 步驟1：向5-胺基-2-氯嘧啶-4-甲酸乙酯IM-XIX (1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.001-0.01當量)、硼酸酯IM-IV (1.5當量)及K_2CO_3 (3當量)於二噁烷及H_2O中之混合物中鼓入N_2兩次。接著將此混合物在100℃下攪拌過夜。混合物用二氯甲烷稀釋，接著用水及鹽水洗滌。有機萃取物

接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(例如20% EtOAc/己烷)對其進行純化，得到中間物**IM-XX**。

【0516】 **步驟2**：向中間物**IM-XX** (1.0當量)、三甲氧基甲烷(2.97當量)、乙酸銨(2.97當量)於MeOH中之混合物中饋入N_2兩次，且將其密封在試管中。接著將此混合物在120℃下攪拌直至反應完成。將混合物冷卻且用二氯甲烷稀釋。接著將此混合物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(例如EA/PE = 0-50%)純化，得到中間物**IM-XXI**。

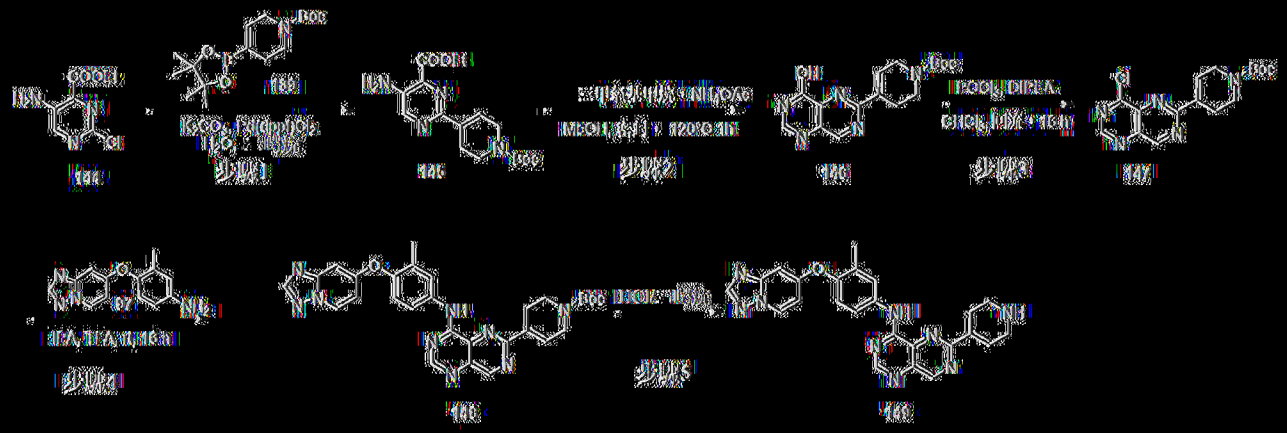
【0517】 **步驟3**：將中間物**IM-XXI** (1.0當量)懸浮於$CHCl_3$中。在室溫下添加DIPEA (3.0當量)，接著添加$POCl_3$ (3.0當量)。將反應物加熱至回流直至反應完成，得到澄清橙色溶液。將反應物冷卻至室溫之後，將其減壓濃縮，接著添加水。接著用二氯甲烷萃取此混合物。合併之有機溶液用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到粗中間物**IM-XXII**，其不經任何進一步純化在幾分鐘內立即用於下一反應步驟。

【0518】 **步驟4**：在25℃下向中間物**IM-XXII** (1.0當量)於*i*-PrOH中之溶液中添加苯胺**IM-II** (1.0當量)。添加TFA，且在20℃下攪拌直至反應完成。反應物藉由添加水淬滅，接著用二氯甲烷萃取。合併之有機溶液用飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到粗產物。此粗物質藉由急驟(EA/PE = 0-50%)純化，得到中間物**IM-XXIII**。

【0519】 **步驟5**：用HCl (4 N於二噁烷中)處理中間物**IM-XXIII** (1.0當量)之溶液，接著將反應混合物在20℃下攪拌直至反應完成。真空濃縮反應混合物以移除溶劑，得到中間物**IM-XXIV**，其不經純化即直接用於下一反應步驟。

[0520]

N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺/2之合成



[0521] 步驟1：將5-胺基-2-氯嘧啶-4-甲酸乙酯144 (1.0 g，4.96 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (5.12 mg，0.007 mmol)、4-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸[三級]丁酯139 (1.99 g，6.45 mmol)及K_2CO_3 (2.06 g，14.9 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中鼓入N_2兩次。接著將此混合物在100℃下攪拌過夜。混合物用二氯甲烷(50 mL)稀釋，接著用水及鹽水洗滌。有機萃取物接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(20% EtOAc/己烷)對其進行純化，得到5-胺基-2-(1-([三級]丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶-4-甲酸乙酯145 (850 mg，49.1%產率)。LCMS ESI (m/z)：349 [M+H]+。

[0522] 步驟2：向5-胺基-2-{1-[([三級]丁氧基)羰基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}嘧啶-4-甲酸乙酯145 (600 mg，1.72 mmol)、二甲氧基甲烷(0.56 mL，5.12 mmol)、乙酸銨(398 mg，5.12 mmol)於MeOH (10 mL)中之混合物中鼓入N_2兩次，且將其密封在試管中。接著將此混合物在120℃下攪拌16小時。將混合物冷卻且用二氯甲烷(50 mL)稀釋。接著將此混合

物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/PE = 0-50%)純化，得到4-{8-羥基-[1,3]二吡并[5,4-*d*]嘧啶-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯**146** (200 mg，35.3%產率)。LCMS ESI (m/z)：330 $[M+H]^+$。

【0523】 **步驟3**：將4-{8-羥基-[1,3]二吡并[5,4-d]嘧啶-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯**146** (100 mg，0.30 mmol)懸浮於10 mL $CHCl_3$中。在室溫下添加乙基雙(丙-2-基)胺(DIPEA，0.15 mL，0.90 mmol)，接著添加$POCl_3$ (137.8 mg，0.90 mmol)。將反應物加熱至回流後保持24小時，得到澄清橙色溶液。將反應物冷卻至室溫之後，將其減壓濃縮，接著添加水(10 mL)。接著用二氯甲烷(3 ×10 mL)萃取此混合物。合併之有機溶液用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到呈棕色膠狀物之粗物質4-{8-氯-[1,3]二吡并[5,4-d]嘧啶-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯**147** (200 mg，純度：50%)，其不經任何進一步純化在幾分鐘內立即用於下一反應步驟。LCMS ESI (m/z)：348 $[M+H]^+$。

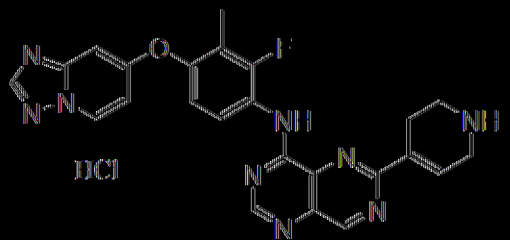
【0524】 **步驟4**：在25℃下向4-{8-氯-[1,3]二吡并[5,4-d]嘧啶-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯**147** (200 mg，純度：50%，0.288 mmol)於*i*-PrOH (5 mL)中之溶液中添加3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯胺**97** (69 mg，0.29 mmol)。添加TFA (0.1 mL)，且在20℃下再攪拌16小時。反應物藉由添加水(5 mL)淬滅，接著用二氯甲烷(3 ×10 mL)萃取。合併之有機溶液用飽和$NaHCO_3$ (5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到粗產物。此粗物質藉由急驟(EA/PE = 0-50%)純化，得到呈黃色膠狀物之4-{8-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]

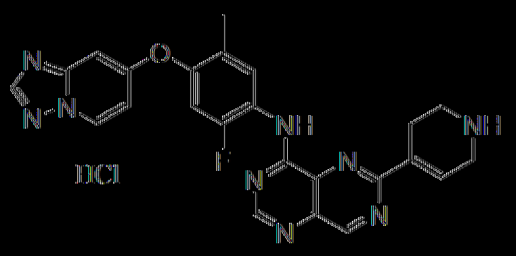
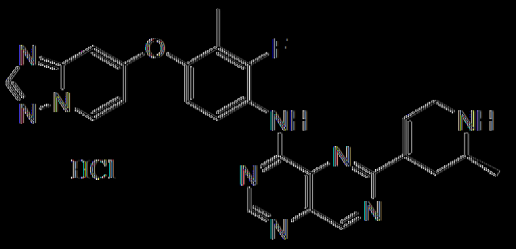
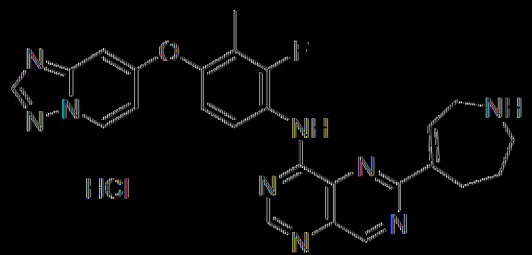
吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]嘧啶并[5,4-*d*][1,3]二吖庚-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸[級丁]酯148 (95 mg，72%產率)。LCMS (ESI)：m/z 552 [M+H]$^+$。

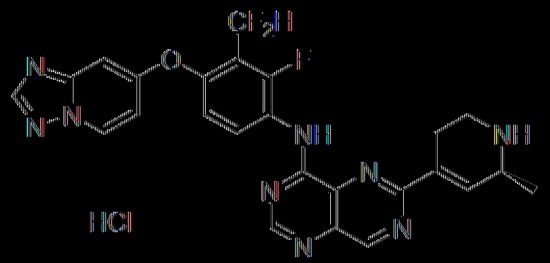
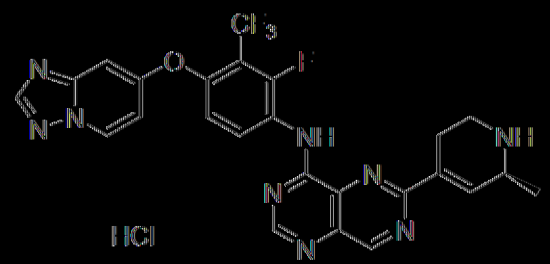
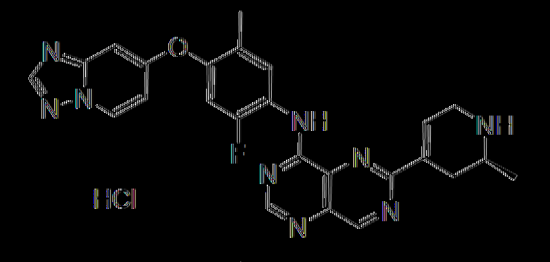
[0525] 步驟5：用HCl (2 mL，4 N於二噁烷中)處理4-{8-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]嘧啶并[5,4-d][1,3]二吖庚-2-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸[級丁]酯148 (95 mg，0.172 mmol)之溶液，接著將反應混合物在20℃下攪拌1小時。1小時後，真空濃縮反應混合物以移除溶劑，得到呈棕色膠狀物之*N*-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d][1,3]二吖庚-4-胺鹽酸鹽149 (70 mg，90%產率)，其不經純化即直接用於下一反應步驟。LCMS (ESI)：m/z 452 [M+H]$^+$。

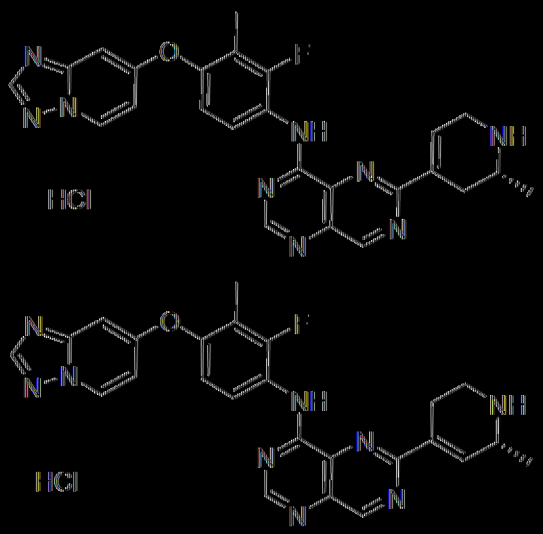
[0526] 表6中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

表6：中間物

實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
150	 ·DCl	470 [M+H]$^+$
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	

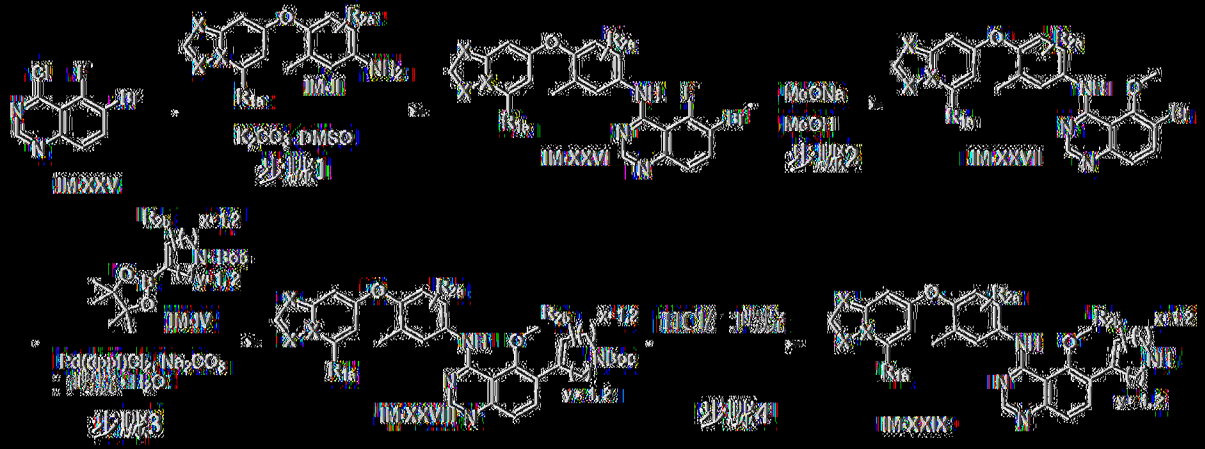
151		470 [M + H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐	
152		484 [M + H]+
	(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(2-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐	
153		484 [M + H]+
	N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(2,3,6,7-四氢-1H-氮平-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐	

154	 N-[3-(二氟甲基)-2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基]-6-[(2S)-2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-[1,3]二唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	520 [M+H]+
155	 (S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-6-(2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	538 [M+H]+
156	 N-(2-氟-5-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-[(2S)-2-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-[1,3]二唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	484 [M+H]+

157	 (R) N (4 (1,2,4] 三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基)-2 氟 3 甲基苯基) 6 (2 甲基 1,2,3,6 四氫吡啶 4 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	484 [M + H]+

[0527]

方法G：中間物IM-XXIX之通用方法



[0528] 步驟1：在室溫下向苯胺IM-II (1.0當量)於DMSO中之溶液中添加K_2CO_3 (2.9當量)及6-溴-4-氯-5-氟喹唑啉IM-XXV (1.0當量)。在100℃下攪拌直至反應完成後，TLC顯示反應完成。用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物。有機層用飽和NH_4Cl及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(例如PE:EtOAc = 1:2)純化，得到中間物IM-XXVI。

[0529] 步驟2：在室溫下向中間物IM-XXVI (1.0當量)於MeOH中

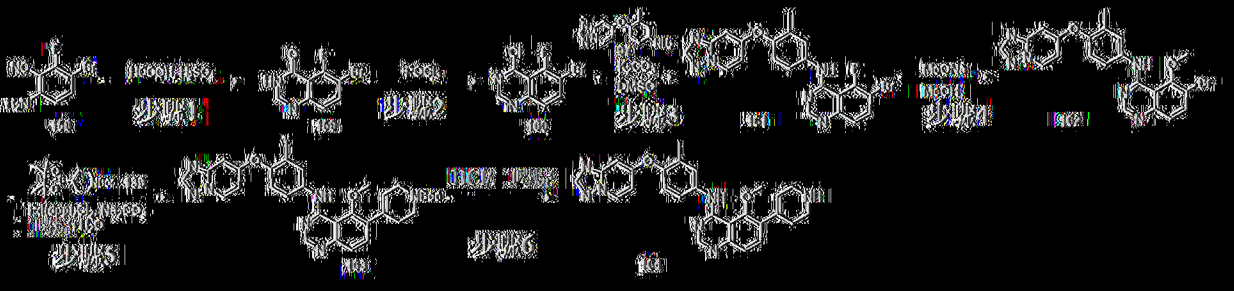
之混合物中添加MeONa (3.0當量，30%wt)於MeOH中之溶液。將反應物在50℃下攪拌直至反應完成，接著直接濃縮。殘餘物用EtOAc (10 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到中間物IM-XXVII。

[0530] 步驟3：在室溫下向中間物IM-XXVII (1.0當量)及硼酸酯IM-IV (1.2當量)於1,4-二噁烷及水中之經攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (3.0當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量)。將反應物在N_2氛圍下脫氣三次且在100℃下攪拌直至反應完成。將反應物冷卻至室溫，過濾，且用EtOAc洗滌固體。濾液用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 15:1)純化，得到中間物IM-XXVIII。

[0531] 步驟4：在N_2下在0℃下向中間物IM-XXVIII (1.0當量)於乙酸乙酯中之經攪拌溶液中添加HCl-二噁烷。在0℃下攪拌直至反應完成後，濃縮反應物，得到中間物IM-XXIX。

[0532]

N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-甲氧基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-4-胺鹽酸鹽164之合成



[0533] 步驟1：向6-胺基-3-溴-2-氟苯甲腈158 (5.0 g，23 mmol)於甲酸(30 mL)中之懸浮液中添加濃H_2SO_4 (2 mL)與甲酸(5 mL)之混合物。將混合物在115℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。將混合物冷卻至室溫且倒入冰水(100 mL)中。將此混合物在室溫下攪拌15分鐘且過濾。

用水(5 mL)及乙醇(100 mL)洗滌濾餅，得到呈白色固體狀之6-溴-5-氟-3,4-二氫喹唑啉-4-酮**159** (5.0 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H)。LCMS ESI (m/z)：242 $[M+H]^+$。

【0534】 **步驟2**：將6-溴-5-氟-3,4-二氫喹唑啉-4-酮**159** (1.0 g，4.1 mmol)於$POCl_3$ (10 mL)中之懸浮液攪拌且回流18小時。TLC顯示30%所要產物。濃縮混合物，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc =10:1-2:1)對其進行純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-4-氯-5-氟喹唑啉**160** (0.24 g，22%)。LCMS ESI (m/z)：262 $[M+H]^+$。

【0535】 **步驟3**：在室溫下向4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺**97** (400 mg，1.70 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (690 mg，5.00 mmol)及6-溴-4-氯-5-氟喹唑啉**160** (435 mg，1.70 mmol)。在100℃下攪拌16小時之後，TLC顯示反應完成。用EtOAc (20 mL)稀釋反應混合物。有機層用飽和NH_4Cl (30 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 1:2)純化，得到呈白色固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴-5-氟喹唑啉-4-胺**161** (300 mg，38.7%)。LCMS ESI (m/z)：465/467 $[M+H]^+$。

【0536】 **步驟4**：在室溫下向*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴-5-氟喹唑啉-4-胺**161** (100 mg，0.22 mmol)於MeOH (2 mL)中之混合物中添加MeONa (116 mg，0.65 mmol，30%wt)於MeOH中之溶液。將反應物在50℃下攪拌12小時，接著直接濃縮。殘餘物用EtOAc (10 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，

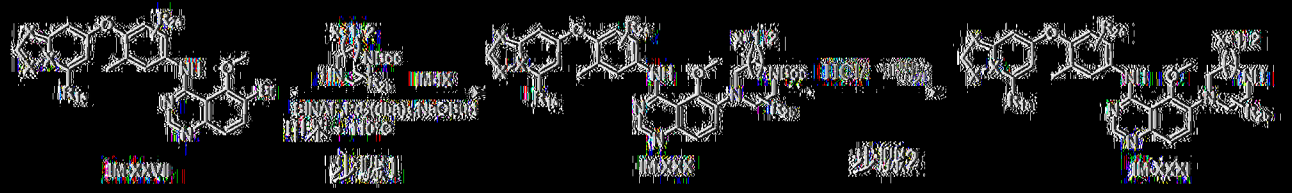
過濾且濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴-5-甲氧基喹唑啉-4-胺**162** (97 mg，95%產率)。LCMS (ESI) (m/z)：477/479 $[M+H]^+$。

【0537】 **步驟5**：在室溫下向*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴-5-甲氧基喹唑啉-4-胺**162** (90 mg，0.19 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯**139** (64 mg，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)及水(0.2 mL)中之經攪拌溶液中添加Na_2CO_3 (60 mg，0.57 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg，0.02 mmol)。將反應物在N_2氛圍下脫氣三次且在100℃下攪拌4小時。將反應物冷卻至室溫，過濾，且用EtOAc (15 mL)洗滌固體。濾液用水(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由矽膠層析(DCM:MeOH = 15:1)純化，得到呈黃色油狀物之4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯**163** (108 mg，98.8%產率)。LCMS (ESI) (m/z)：580 $[M+H]^+$。

【0538】 **步驟6**：在N_2下在0℃下向4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯**163** (108 mg，0.19 mmol)於EA (2 mL)中之經攪拌溶液中添加HCl-二噁烷(2 mL，4 M)。在0℃下攪拌1小時後，濃縮反應物，得到呈白色固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-甲氧基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺鹽酸鹽**164** (95 mg，99%產率)。LCMS (ESI) (m/z)：480 $[M+H]^+$。

【0539】

方法H：中間物IM-XXXI之通用方法

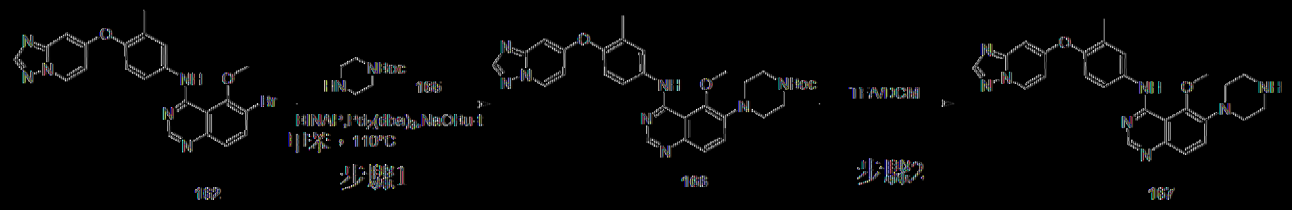


[0540] 步驟1：向中間物IM-XXVII (1.0當量)於甲苯中之溶液中添加BINAP (0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.05當量)及^{t}BuONa (2.0當量)及哌啶-1-甲酸三級丁酯IM-IX (1.3當量)，接著將混合物在110℃下攪拌過夜。過夜後，用NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物。用乙酸乙酯萃取此混合物。合併之有機溶液用飽和NH_4Cl水溶液及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到中間物IM-XXX。

[0541] 步驟2：向中間物IM-XXX (1.0當量)於DCM中之溶液中添加TFA。接著將混合物在室溫下攪拌直至反應完成。真空濃縮混合物，得到殘餘物。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。分離此有機溶液，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟純化，得到中間物IM-XXXI。

[0542]

5-甲氧基-*N*-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-胺167之合成



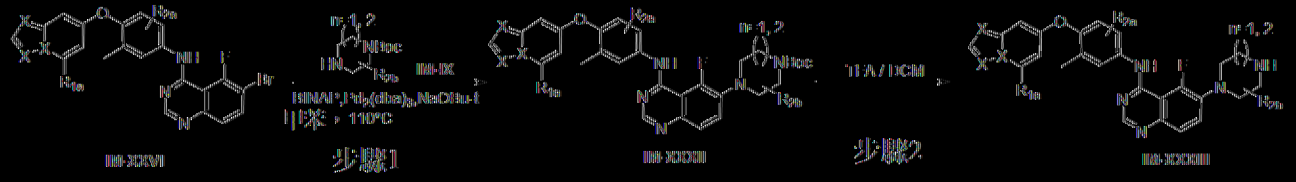
[0543] 步驟1：向6-溴-5-甲氧基-*N*-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基}苯基)嘧啶-4-胺162 (20 mg，0.042 mmol)於甲苯(0.5 mL)中之溶液中添加BINAP (5.2 mg，0.008 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (1.9 mg，

0.002 mmol)及^{t}BuONa (8 mg，0.084 mmol)及哌啶-1-甲酸三級丁酯165 (9.36 mg，0.050 mmol)，接著將混合物在110℃下攪拌過夜。過夜後，用NH_4Cl水溶液淬滅反應混合物。用EA (3 × 10 mL)萃取此混合物。合併之有機溶液用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型TLC (MeOH/DCM = 0-20%)純化，得到呈黃色固體狀之4-{5-甲氧基-4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]嘧唑啉-6-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯166 (18 mg，73.7%產率)。LCMS ESI (m/z)：583 [M+H]$^+$。

[0544] 步驟2：向4-{5-甲氧基-4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]嘧唑啉-6-基}哌啶-1-甲酸三級丁酯166 (86 mg，0.148 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.8 mL)。接著將混合物在室溫下攪拌2小時。2小時後，真空濃縮此混合物，得到殘餘物。將反應混合物分配於EA與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。分離此有機溶液，經無水Na_2SO_4乾燥，真空濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟(MeOH/DCM = 0-20%)純化，得到呈黃色油狀物之5-甲氧基-N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(哌啶-4-基)嘧唑啉-4-胺167 (60 mg，84.2%產率)。LCMS ESI (m/z)：483 [M+H]$^+$。

[0545]

方法I：中間物IM-XXXIII之通用方法



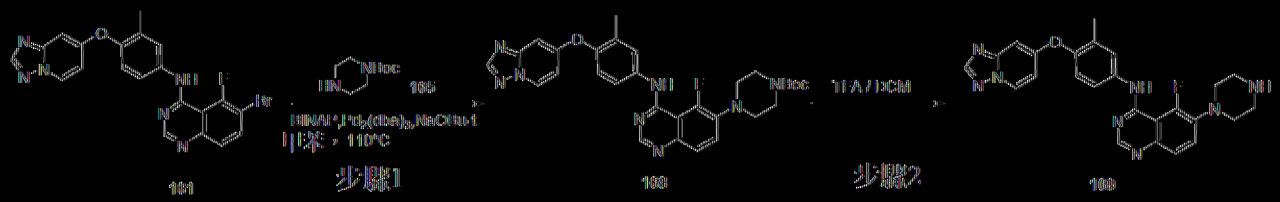
[0546] 步驟1：在N_2下向中間物IM-XXVI (1.0當量)於甲苯中之溶液中添加經Boc保護之胺IM-IX (1.2當量)、NaO^{t}Bu (2.0當量)、BINAP

(0.2當量)及$Pd_2(dba)_3$ (0.04當量)。接著將此混合物在120℃下攪拌直至反應完成。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH)純化，得到呈黃色固體狀之中間物IM-XXXII。

[0547] 步驟2：向IM-XXXII (1.0當量)於DCM中之溶液中添加TFA。將所得混合物在室溫下攪拌直至反應完成。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH)純化，得到中間物IM-XXXIII。

[0548]

N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-氟-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-胺169之合成



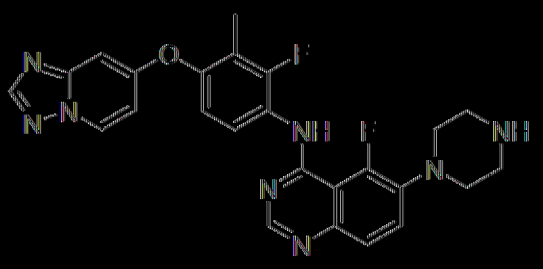
[0549] 步驟1：在N_2下向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-溴-5-氟嘧啶-4-胺161 (200 mg，0.43 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加哌啶-1-甲酸[1-級]酯165 (96 mg，0.52 mmol)、NaO^tBu (82 mg，0.86 mmol)、BINAP (53 mg，0.086 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (17 mg，0.021 mmol)。接著將此混合物在120℃下攪拌24小時。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅，用DCM (5 mL × 2)萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 20:1，V/V)純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-((4-([1,2,4]

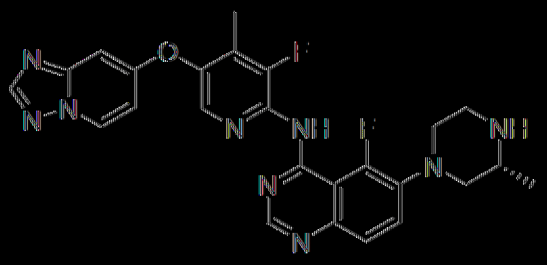
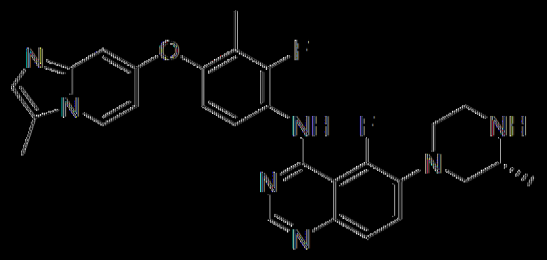
三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯168 (90 mg，36.7%產率)。LCMS ESI (m/z)：571 [M+H]+。

[0550] 步驟2：向4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡唑啉-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯168 (90 mg，0.16 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.7 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM (5 mL × 2)萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 15:1，V/V)純化，得到呈黃色油狀物之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-5-氟-6-(哌啶-1-基)吡啶-4-胺169 (66 mg，88.9%產率)。LCMS ESI (m/z)：471 [M+H]+。

[0551] 表7中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

表7. 中間物

實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
170	 N-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-5-氟-6-(哌啶-1-基)吡啶-4-胺	490 [M+H]+

171	 (*R*) N (5 ([1,2,4] 三唑并[1,5 *a*]吡啶 7 基氧基) 3 氟 4 甲基吡啶 2 基) 5 氟 6 (3 甲基哌啶 1 基)嘧啶 4 胺	504 [M + H]+
172	 (R) 4 (5 氟 4 ((2 氟 3 甲基 4 ((3 甲基咪唑并[1,2 *a*]吡啶 7 基)氧基)苯基)胺基)嘧啶 6 基) 2 甲基哌啶 1 甲酸 三級丁酯	616 [M + H]+

[0552]

方法J：中間物IM-XXXV之通用方法

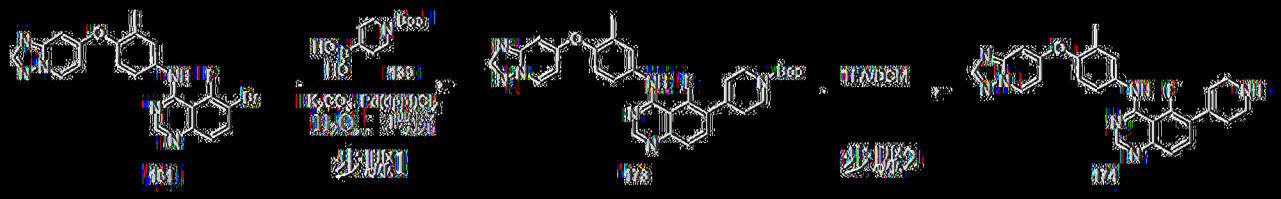
[0553] 步驟1：向中間物IM-XXVI (1當量)於二噁烷及水中之溶液中添加硼酸酯IM-IV (1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (0.1當量)及K_2CO_3 (2.0當量)。接著將此混合物在100℃下攪拌直至反應完成。冷卻至室溫後，將此混合物濃縮，用H_2O稀釋，接著用EtOAc萃取。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (PE:EA = 0:1)純化，得到中間物IM-XXXIV。

[0554] 步驟2：將中間物IM-XXXIV (1.0當量)於TFA及DCM中之溶液在室溫下攪拌直至反應完成。接著將此混合物濃縮，用飽和$NaHCO_3$

水溶液驗化，且用EtOAc (25 mL × 3)萃取。合併之有機柑用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到中間物IM-XXXV。

[0555]

5-氟-N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-4-胺174之合成



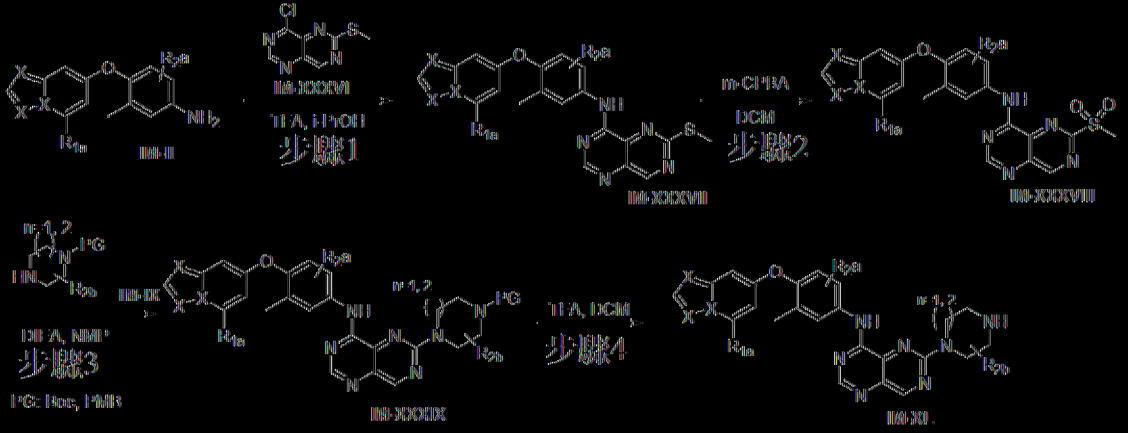
[0556] 步驟1：向6-溴-5-氟-*N*-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)吡啶-4-胺161 (200 mg，0.430 mmol)於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加{1-[(三級丁氧基)羰基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}硼酸139 (107 mg，0.473 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (31.4 mg，0.043 mmol)及K_2CO_3 (119 mg，0.860 mmol)。接著將此混合物在100℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，將此混合物濃縮，用H_2O稀釋，接著用EtOAc (10 mL × 3)萃取。合併之有機溶液經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (PE:EA = 0:1)純化，得到呈黃色固體狀之4-{5-氟-4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶-6-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯173 (88 mg，產率：37%)。LCMS (ESI) m/z：568.1[M+H]$^+$。

[0557] 步驟2：將4-{5-氟-4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶-6-基}-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸三級丁酯173 (88 mg，0.155 mmol)於TFA (2 mL)及DCM (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌1小時。接著將此混合物濃縮，用飽和$NaHCO_3$水溶液驗化，且用EtOAc (25 mL × 3)萃取。合併之有機柑用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾

燥且濃縮，得到呈白色固體狀之5-氯-N-(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)嘧啶-4-胺1/4 (135 mg，產率：82.8%)。LCMS (ESI) m/z：466.1[M+H]+。

|0558|

方法K：中間物IM-XL之通用方法



|0559| 步驟1：向含中間物IM-II (1.0當量)之i-PrOH中添加18-氯-2-(甲基磺醯基)[1,3]二唑并[5,4-d]嘧啶IM-XXXVI (1.0當量)及TFA，接著在室溫下攪拌混合物直至反應完成。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮，用飽和$NaHCO_3$鹼化且過濾。用水洗滌濾餅兩次，且真空乾燥，得到中間物IM-XXXVII。

|0560| 步驟2：在0℃下向含中間物IM-XXXVII (1.0當量)之DCM中添加m-CPBA (2.0當量)，接著在室溫下攪拌混合物直至反應完成。LCMS顯示起始物質耗盡。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機溶液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到中間物IM-XXXVIII，其直接用於下一步驟中。

|0561| 步驟3：向含中間物IM-XXXVIII (1.0當量)之NMP中添加DIPEA (4.0當量)及中間物IM-IX (2當量)，接著在50℃下攪拌混合物直至反應完成。LCMS顯示反應完成。反應混合物用冰水淬滅且用EtOAc萃

取。有機溶液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(DCM 95% MeOH 5%)純化，得到中間物IM-XXXIX。

[0562] 步驟4：向含中間物IM-XXXIX (1當量)之DCM中添加TFA，接著在室溫下攪拌混合物直至反應完成。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮至乾燥，得到中間物IM-XL，其直接用於下一步驟中。

[0563]

(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺181之合成

[0564] 步驟1：向含4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺175 (200 mg，0.77 mmol)之i-PrOH (10 mL)中添加8-氯-2-(甲基磺醯基)[1,3]二噻并[5,4-d]嘧啶176 (164 mg，0.77 mmol)及TFA (0.3 mL)，接著將混合物在室溫下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮，用飽和$NaHCO_3$鹼化且過濾。用水洗滌濾餅兩次，且真空乾燥，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺177 (310 mg，產率：92.1%)。LCMS ESI (m/z)：435[M+H]$^+$。

[0565] 步驟2：在0℃下向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧

基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(甲硫基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺**177** (100 mg，0.23 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物中添加m-CPBA (93.5 mg，0.46 mmol，85% wt)，接著將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示起始物質耗盡。反應混合物用飽和$NaHCO_3$淬滅且用DCM萃取。有機溶液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(甲基磺醯基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺**178** (105 mg，產率：97.8%)，其直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：467 [M+H]+及451 (碸) $[M+H]^+$。

【0566】 **步驟3**：向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(甲基磺醯基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺**178** (105 mg，0.22 mmol)於NMP (3 mL)中之混合物中添加DIPEA (116 mg，0.90 mmol)及(R)-2-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯**179** (90 mg，0.45 mmol)，接著將混合物在50℃下攪拌16小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物用冰水淬滅且用EtOAc萃取。有機溶液用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。殘餘物藉由急驟層析(DCM 95%-MeOH 5%)純化，得到呈黃色固體狀之4-(8-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啉-1-甲酸(R)-三級丁酯**180** (120 mg，產率：90.8%)。LCMS ESI (m/z)：587 $[M+H]^+$。

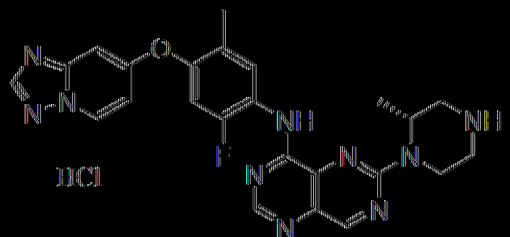
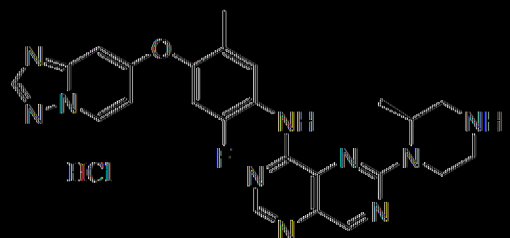
【0567】 **步驟4**：向(R)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯**180** (120 mg，0.21 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中添加TFA (2 mL)，接著將混合物在室溫下攪拌2小時。LCMS顯示反應完成。將反應混合物濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀物的(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]

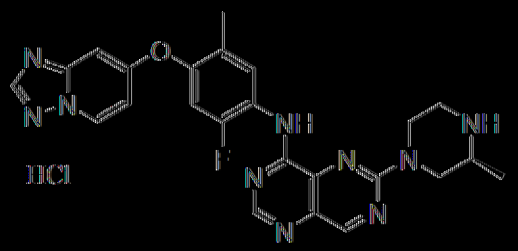
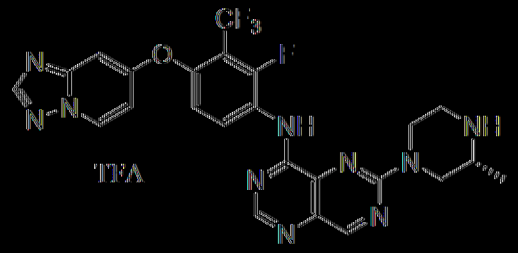
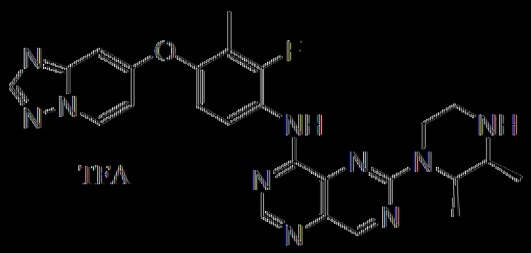
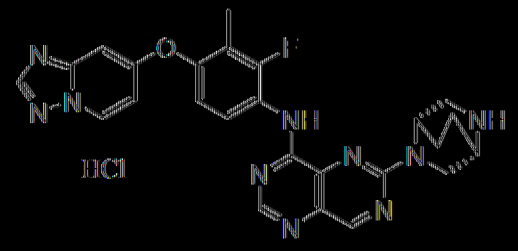
吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啉-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺181之混合物(90 mg，產率：90.4%)，其直接用於下一步驟中。LCMS ESI (m/z)：487 $[M+H]^+$。

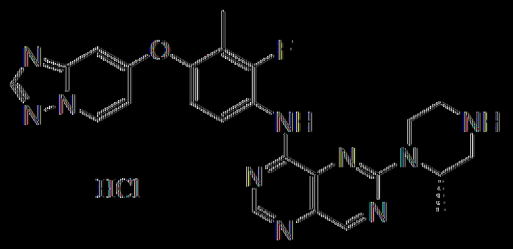
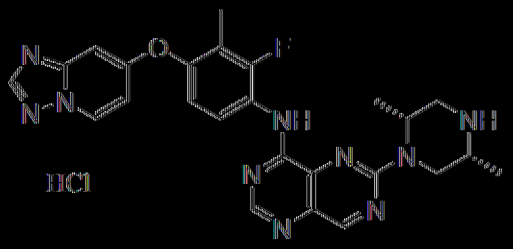
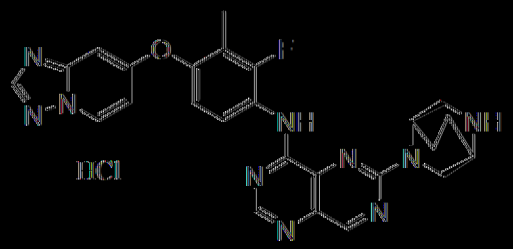
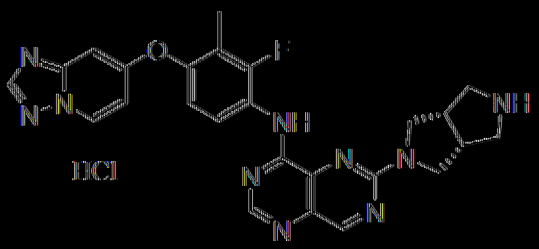
[0568] 替代地，可使用含HCl (4N於1,4-二噁烷中)之DCM代替含TFA之DCM來移除Boc保護基。反應完成後，將反應混合物真空濃縮，得到呈HCl鹽形式之所要中間物。

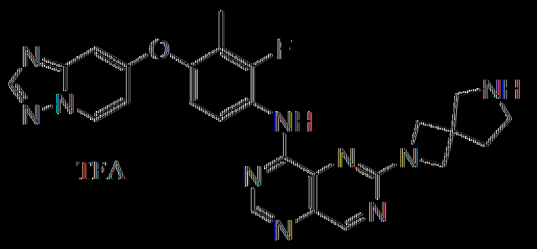
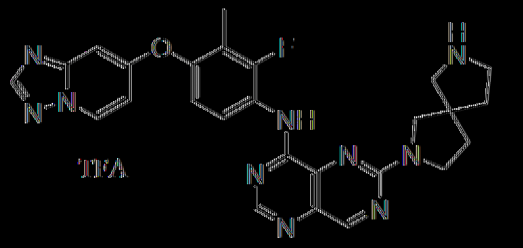
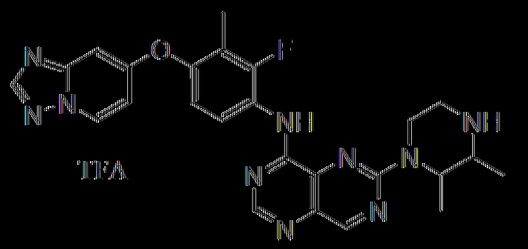
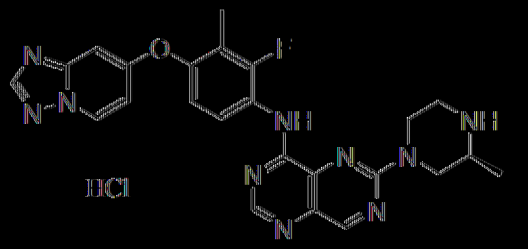
[0569] 表8中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

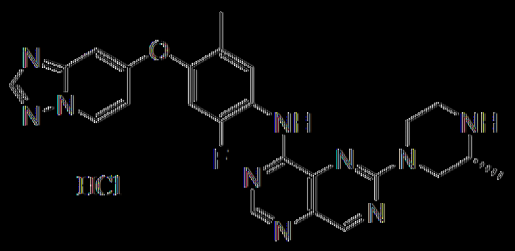
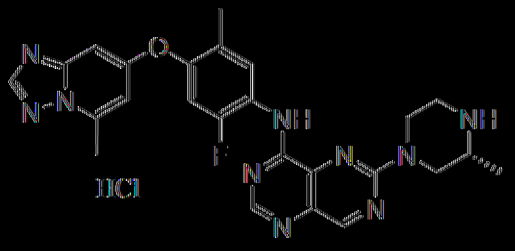
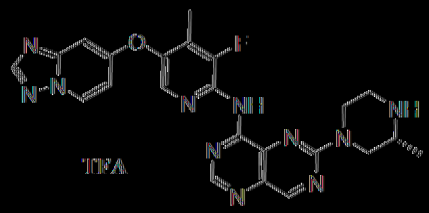
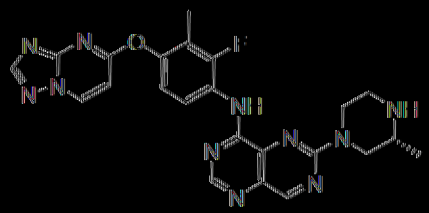
表8：中間物

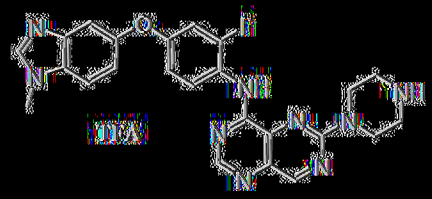
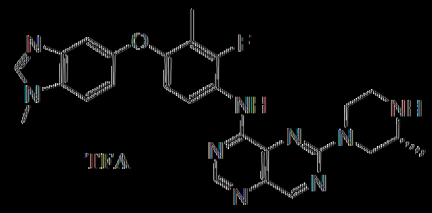
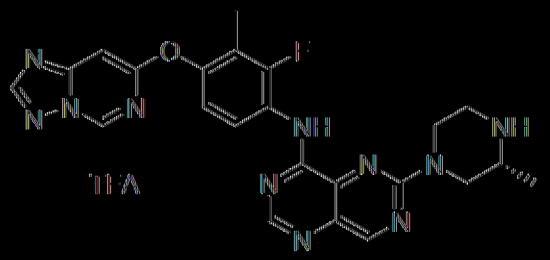
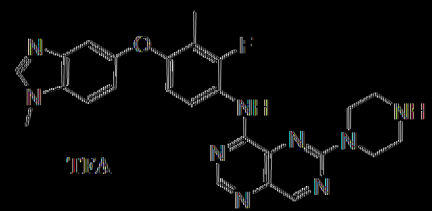
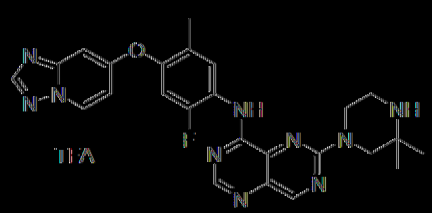
實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
182	 (R) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(2-甲基哌啉-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	487 $[M+H]^+$
183	 (S) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(2-甲基哌啉-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	487 $[M+H]^+$

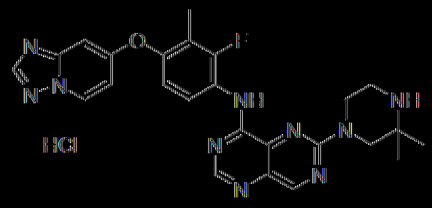
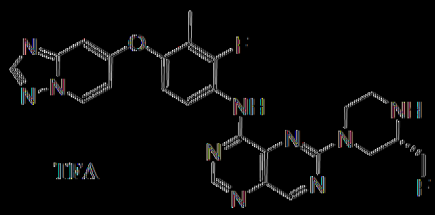
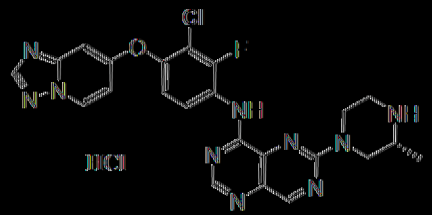
實例	化合物結構	物性資料 MS [ESI, *m/z*]
184	 (S) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 (3 甲基哌啶 1 基) 嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	487 [M + H]$^+$
185	 (*R*) *N* (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 *a*]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 (三氟甲基)苯基) 6 (3 甲基哌啶 1 基)嘧啶并[5,4 *d*]嘧啶 4 胺 三氟乙酸鹽	541 [M + H]$^+$
186	 相對立體化學 6 (2,3 二甲基哌啶 1 基) N (2 氟 3 甲基 4 {[1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基}苯基) [1,3]二唑并[5,4 d]嘧啶 4 胺 三氟乙酸鹽	501 [M + H]$^+$
187	 N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 ((1S,4S) 2,5 二氮雜雙環[2.2.2]辛 2 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	499 [M + H]$^+$

實例	化合物結構	物性資料 MS [ESI, *m/z*]
188	 ·2HCl (S) N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 (2 甲基哌啶 1 基) 嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	487 [M + H]+
189	 ·2HCl 6 [(2R,5R) 2,5 二甲基哌啶 1 基] N (2 氟 3 甲基 4 [[1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基]苯基)嘧啶并[5,4 d][1,3]二呾 4 胺鹽酸鹽	501 [M + H]+
190	 ·2HCl N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 ((1R,4R) 2,5 二氮雜雙環[2.2.2]辛 2 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	499 [M + H]+
191	 ·2HCl N (4 ([1,2,4]三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 ((3aR,6aS) 六氫吡咯并[3,4 c]吡咯 2(1H) 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺	499 [M + H]+

實例	化合物結構	物性資料 MS [ESI, *m/z*]
192	 TFA	499 [M + H]$^+$
	N (4 ([1,2,4] 三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 (2,6 二氮雜螺[3.4]辛烷 2 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺 三氟乙酸鹽	
193	 TFA	513 [M + H]$^+$
	N (4 ([1,2,4] 三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 (2,7 二氮雜螺[4.4]壬烷 2 基)嘧啶并[5,4 d]嘧啶 4 胺 三氟乙酸鹽	
194	 TFA	501 [M + H]$^+$
	6 (2,3 二甲基哌啶 1 基) N (2 氟 3 甲基 4 {[1,2,4] 三唑并[1,5 a]吡啶 7 基氧基}苯基) [1,3] 二呋并[5,4 d]嘧啶 4 胺 三氟乙酸鹽	
195	 HCl	487 [M + H]$^+$
	(*S*) *N* (4 ([1,2,4] 三唑并[1,5 *a*]吡啶 7 基氧基) 2 氟 3 甲基苯基) 6 (3 甲基哌啶 1 基)嘧啶并[5,4 *d*]嘧啶 4 胺鹽酸鹽	

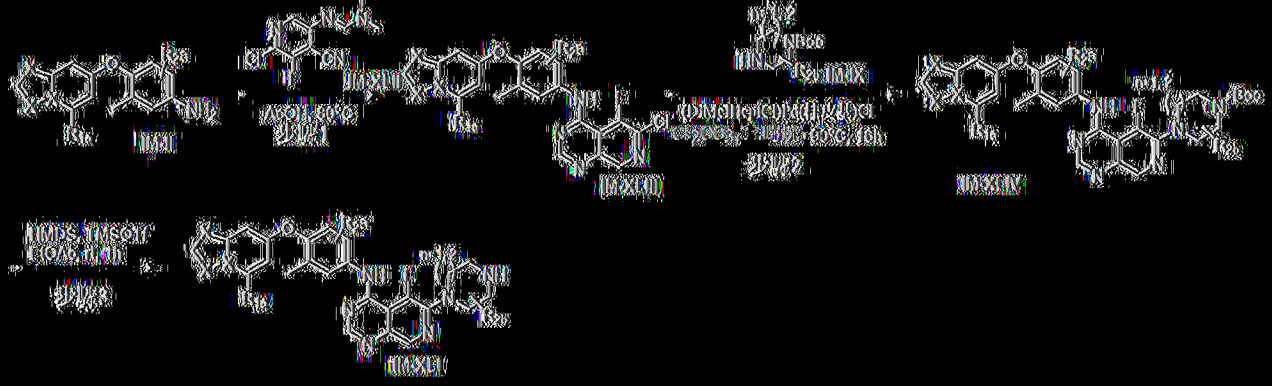
實例	化合物結構	物性資料 MS (ESI, *m/z*)
196	 ·2HCl (*R*) *N* (4 ([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	487 [M + H]$^+$
197	 ·2HCl (R) N (2,6-二氟-3-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	501 [M + H]$^+$
198	 ·TFA (*R*) *N*-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺-三氟乙酸鹽	488 [M + H]$^+$
199	 (*R*) *N* (4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺	488 [M + H]$^+$

實例	化合物結構	物性資料 MS [ESI, *m/z*]
200	 N-(2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)-6-(吡咯-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	472 [M + H]$^+$
201	 N-[2-氟-3-甲基-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧基]苯基]-6-[(3R)-3-甲基吡咯-1-基]嘧啶并[5,4-d][1,3]二唑-4-胺 三氟乙酸鹽	500 [M + H]$^+$
202	 (*R*)-*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基吡咯-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	488 [M + H]$^+$
203	 *N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(吡咯-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	486 [M + H]$^+$
204	 6-(3,3-二甲基吡咯-1-基)-*N*-(2-氟-5-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-[1,3]二唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽	501 [M + H]$^+$。

實例	化合物結構	物性資料 MS [ESI, *m/z*]
205	 HCl	501 [M + H]+。
	6-(3,3-二甲基哌啶-1-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-[1,3]二噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	
206	 TFA	505 [M + H]+。
	N-(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)-6-[(3S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基]-[1,3]二噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-胺-三氟乙酸鹽	
207	 HCl	507/509 [M + H]+。
	(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽	

[0570]

方法L：中間物IM-XLI之通用方法



[0571] 步驟1：向含中間物IM-II（1.1當量）之乙酸中添加(E)-N'-(6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒胺IM-XLII（1.0當量），

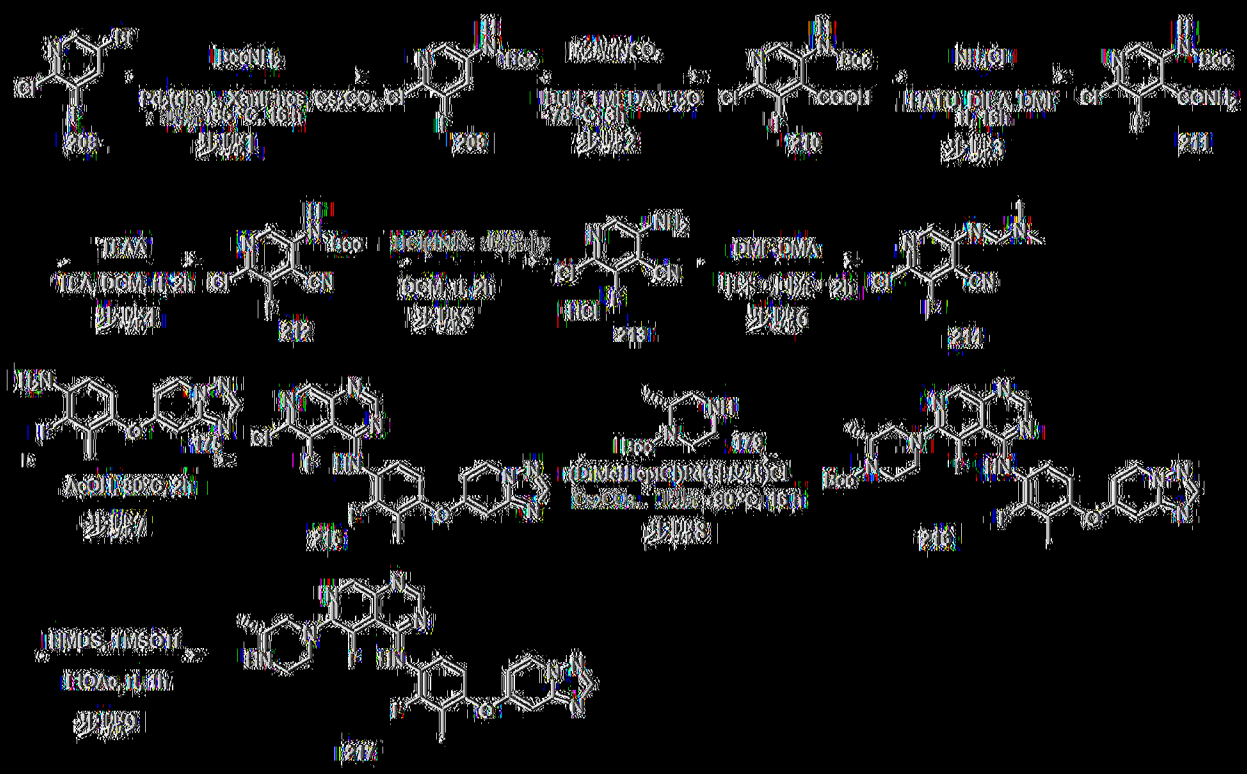
接著將混合物在80℃下攪拌直至反應完成。LCMS顯示反應完成。濃縮反應混合物。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-80%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3)純化，得到呈黃色固體狀之中間物**IM-XLIII**。

【0572】 **步驟2**：將中間物**IM-XLIII** (1.0當量)及**IM-IX** (1.1當量)、(DiMeIHeptCl)Pd(桂皮基)Cl (0.1當量)及Cs_2CO_3 (2.0當量)於二噁烷中之混合物在N_2氛圍下在90℃下攪拌直至反應完成。LCMS顯示起始物質耗盡。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到中間物**IM-XLIV**。

【0573】 **步驟3**：在0℃下向中間物**IM-XLIV** (1.0當量)及HMDS (5.0當量)於EtOAc中之經攪拌混合物中添加TMSOTf (4.0當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌直至反應完成，接著用$NaHCO_3$溶液淬滅，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到中間物**IM-XLI**。

【0574】

(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-5-氟-6-(3-甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺217之合成



[0575] 步驟1：將5-溴-2-氯-3-氟吡啶208 (10.00 g，47.85 mmol，1.00當量)、$BocNH_2$ (5.65 g，48.33 mmol，1.01當量)、$Pd_2(dba)_3$ (4.39 g，4.79 mmol，0.10當量)、XantPhos (5.53 g，9.57 mmol，0.20當量)及Cs_2CO_3 (31.20 g，95.70 mmol，2.00當量)於二噁烷(100.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在85℃下攪拌16小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之(6-氯-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯209 (9.40 g，80%)。LCMS (ESI, *m/z*)：247 $[M+H]^+$。

[0576] 步驟2：在N_2氛圍下在-78℃下向(6-氯-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯209 (5.00 g，20.32 mmol，1.00當量)及TMEDA (7.07 g，60.96 mmol，3.00當量)於Et_2O (100.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加nBuLi (2 M於THF中，30.48 mL，60.96 mmol，3.00當量)。將所得混合物在-20℃下攪拌1小時。在-78℃下向其中添加乾冰(過量)。使所得混合

物升溫至環境溫度且攪拌2小時。將反應物用0℃之NH_4Cl溶液淬滅，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-80%乙腈/水(含0.05% TFA))純化，得到呈白色固體狀之5-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-3-氟異菸鹼酸**210** (4.80 g，81%)。LCMS (ESI, *m/z*)：291 $[M + H]^+$。

【0577】 **步驟3**：在環境溫度下向5-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-氯-3-氟異菸鹼酸**210** (4.80 g，16.55 mmol，1.00當量)、HATU (8.18 g，21.52 mmol，1.30當量)及DIEA (12.81 g，99.30 mmol，6.00當量)於DMF (50.00 mL)中之經攪拌混合物中添加NH_4Cl (2.68 g，49.65 mmol，3.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌16小時，接著用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之(4-胺甲醯基-6-氯-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯**211** (2.50 g，52%)。LCMS (ESI, *m/z*)：290 $[M + H]^+$。

【0578】 **步驟4**：在環境溫度下向(4-胺甲醯基-6-氯-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯**211** (2.00 g，6.92 mmol，1.00當量)及TEA (2.10 g，20.76 mmol，3.00當量)於DCM (20.00 mL)中之經攪拌混合物中添加三氟乙酸酐(2.91 g，13.84 mmol，2.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-80%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之(6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯**212** (850.0 mg，45%)。LCMS (ESI, *m/z*)：272 $[M + H]^+$。

【0579】 **步驟5**：在環境溫度下向(6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-3-基)胺基甲酸三級丁酯**212** (850.0 mg，3.12 mmol，1.00當量)於DCM (15.00 mL)

中之經攪拌溶液中添加HCl (4 N於二噁烷中，4.00 mL)。將所得混合物在此溫度下攪拌2小時，接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之5-胺基-2-氯-3-氟異菸鹼腈鹽酸鹽**213** (粗物質，900.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：172 $[M + H]^+$。

【0580】 **步驟6**：將5-胺基-2-氯-3-氟異菸鹼腈鹽酸鹽**213** (900.0 mg，5.23 mmol，1.00當量)及DMF-DMA (934.0 mg，7.85 mmol，1.50當量)於甲苯(10.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-80%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之(E)-N'-(6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒醯胺**214** (410.0 mg，34%)。LCMS (ESI, *m/z*)：227 $[M + H]^+$。

【0581】 **步驟7**：將(E)-N'-(6-氯-4-氰基-5-氟吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒醯胺**214** (400.0 mg，1.77 mmol，1.00當量)及4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺**175** (502.3 mg，1.95 mmol，1.10當量)於AcOH (3.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-80%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯-5-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺**215** (420.0 mg，54%)。LCMS (ESI, *m/z*)：440 $(M + H)^+$。

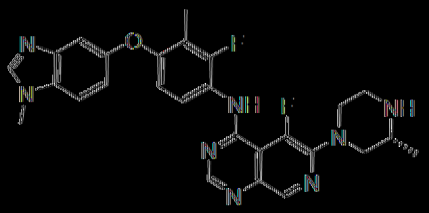
【0582】 **步驟8**：將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯-5-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺**215** (200.0 mg，0.46 mmol，1.00當量)、(R)-2-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯**179** (100.2 mg，0.50 mmol，1.10當量)、(DiMeIHeptCl)Pd(桂皮基)Cl (CAS：2138491-47-9，58.35 mg，0.05 mmol，0.10當量)及Cs_2CO_3 (299.9 mg，0.92 mmol，

2.00當量)於二噁烷(4.00 mL)中之混合物在N_2氛圍下在90℃下攪拌16小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯**216** (110.0 mg，39%)。LCMS (ESI, *m/z*)：604 $[M + H]^+$

【0583】 **步驟9**：在0℃下向(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯**216** (100.0 mg，0.17 mmol，1.00當量)及HMDS (136.8 mg，0.85 mmol，5.00當量)於EtOAc (3.00 mL)中之經攪拌混合物中添加TMSOTf (150.9 mg，0.68 mmol，4.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌1小時，接著用$NaHCO_3$溶液淬滅，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-5-氟-6-(3-甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺**217** (粗物質，90.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：504 $[M + H]^+$。

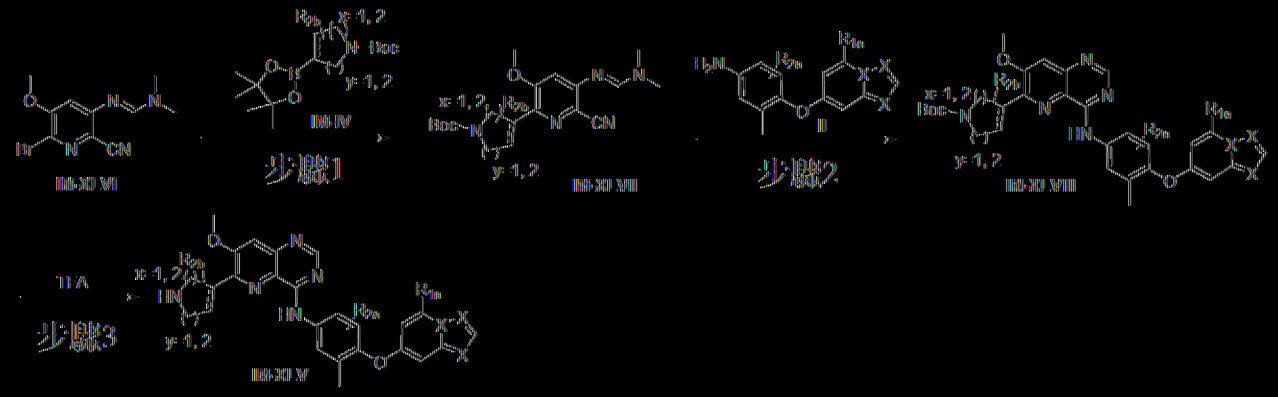
【0584】 **表9**中之以下中間物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

表9. 中間物

實例	化合物結構	物理資料 MS [ESI, *m/z*]
218	 (R)-5-氟-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(3-甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺	517 [M+H]$^+$

[0585]

方法M：中間物IM-XLV之通用方法



[0586] 步驟1：將中間物IM-XLVI (1.00當量)、IM-IV (1.30當量)、K_2CO_3 (3.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.10當量)於二噁烷及水中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌直至反應完成。將所得混合物用水稀釋，用DCM萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0至5% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色油狀物之中間物IM-XLVII。

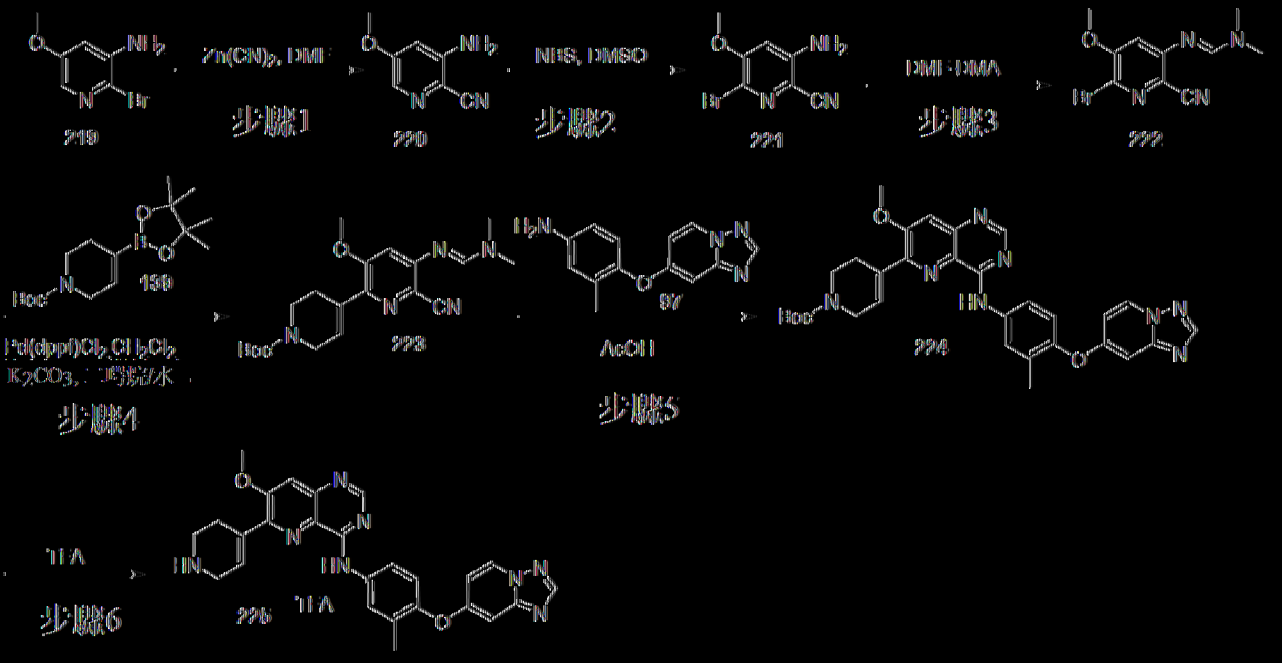
[0587] 步驟2：將中間物IM-XLVII (1.00當量)及IM-II (1.00當量)於AcOH中之混合物在80℃下攪拌直至反應完成，接著用水稀釋。混合物用飽和$NaHCO_3$中和至pH 8，接著用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5至60%乙

腈/水(含0.05% NH_4HCO_3)純化，得到呈黃色固體狀之中間物IM-XLVIII。

[0588] 步驟3：在環境溫度下向中間物IM-XLVIII (1.0當量)於DCM中之經攪拌混合物中添加TFA。將所得混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮，得到呈棕色油狀物之IM-XLV。

[0589]

1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮225之合成



[0590] 步驟1：將2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺219 (2.0 g，9.90 mmol，1.00當量)、$Zn(CN)_2$ (1.16 g，9.90 mmol，1.00當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (1.14 g，0.99 mmol，0.10當量)於DMF (60.0 mL)中之混合物在N_2氛圍下在120℃下攪拌16小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(50至80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之3-胺基-5-甲氧基吡啶甲腈220

(1.0 g，68%)。LCMS (ESI, *m/z*)：150 $[M + H]^+$。

【0591】 **步驟2**：在環境溫度下向3-胺基-5-甲氧基吡啶甲腈**220** (1.0 g，6.71 mmol，1.00當量)於DMSO (25.0 mL)及水(2.5 mL)中之經攪拌溶液中添加NBS (3.6 g，20.13 mmol，3.00當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌16小時，接著用EtOAc稀釋。將有機溶液用水洗滌兩次且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(40%至80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈白色固體狀之3-胺基-6-溴-5-甲氧基吡啶甲腈**221** (930.0 mg，61%)。LCMS (ESI, *m/z*)：228, 230 $[M + H]^+$。

【0592】 **步驟3**：將3-胺基-6-溴-5-甲氧基吡啶甲腈**221** (930.0 mg，4.10 mmol，1.00當量)及DMF-DMA (1.5 g，12.30 mmol，3.00當量)於甲苯(30.0 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時。將所得混合物真空濃縮，得到呈白色固體狀之(E)-N'-(6-溴-2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒醯胺**222** (粗物質，950.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：283, 285 $[M + H]^+$。

【0593】 **步驟4**：將(E)-N'-(6-溴-2-氰基-5-甲氧基吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲脒醯胺**222** (300.0 mg，1.06 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**139** (427.3 mg，1.38 mmol，1.30當量)、K_2CO_3 (438.8 mg，3.18 mmol，3.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (114.2 mg，0.14 mmol，0.10當量)於二噁烷(8.0 mL)及水(0.8 mL)中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌2小時。將所得混合物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0至5% MeOH/DCM)純化，得到呈棕色油狀物之(E)-6-氰基-5-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)-3-甲氧基-3',6'-

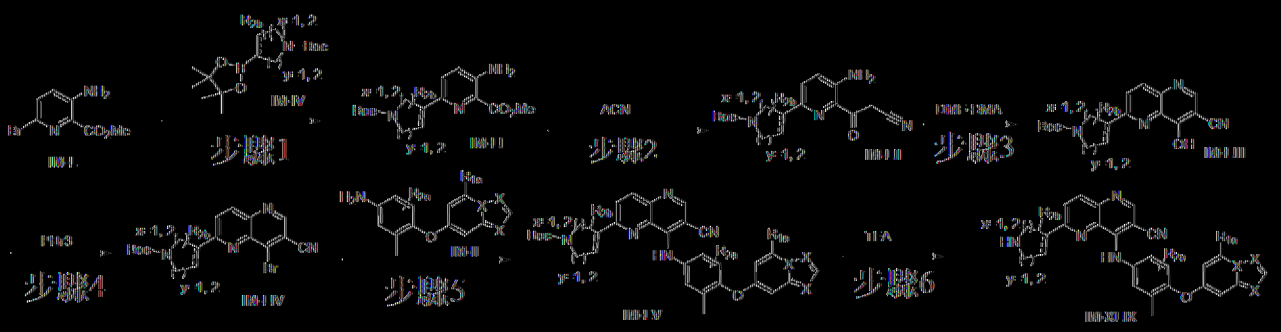
二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸三級丁酯**223** (340.0 mg，83%)。LCMS (ESI, *m/z*)：386 $[M + H]^+$。

【0594】 **步驟5**：將(E)-6-氰基-5-(((二甲基胺基)亞甲基)胺基)-3-甲氧基-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸三級丁酯**223** (340.0 mg，0.88 mmol，1.00當量)及4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺**97** (211.9 mg，0.88 mmol，1.00當量)於AcOH (14.0 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時，接著用水稀釋。混合物用飽和$NaHCO_3$中和至pH 8，接著用EtOAc萃取3次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5至60%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**224** (105.0 mg，21%)。LC/MS (ESI, *m/z*)：581 $[M + H]^+$。

【0595】 **步驟6**：在環境溫度下向4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**224** (100.0 mg，0.17 mmol，1.00當量)於DCM (3.0 mL)中之經攪拌混合物中添加TFA (1.0 mL)。將所得混合物在環境溫度下攪拌1小時，接著真空濃縮，得到呈棕色油狀物之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-7-甲氧基-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽**225** (粗物質，140.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI, *m/z*)：481 $[M + H]^+$。

【0596】

方法N：中間物IM-XLIX之通用方法



[0597] 步驟1：將中間物IM-I-L (1.00當量)、IM-I-IV (1.20當量)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.10當量)及K_2CO_3 (2.00當量)於二噁烷及水中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌直至反應完成，接著經由矽藻土墊過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物IM-I-LI。

[0598] 步驟2：在N_2氛圍下在-78℃下經30分鐘向乙腈(5.00當量)於THF中之經攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，5.50當量)。向其中添加中間物IM-I-LI (1.00當量)於THF中之溶液。將所得混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著用NH_4Cl溶液淬滅，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物IM-I-LII。

[0599] 步驟3：將中間物IM-I-LII (1.00當量)及DMF-DMA (3.00當量)於甲苯中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物IM-I-LIII。

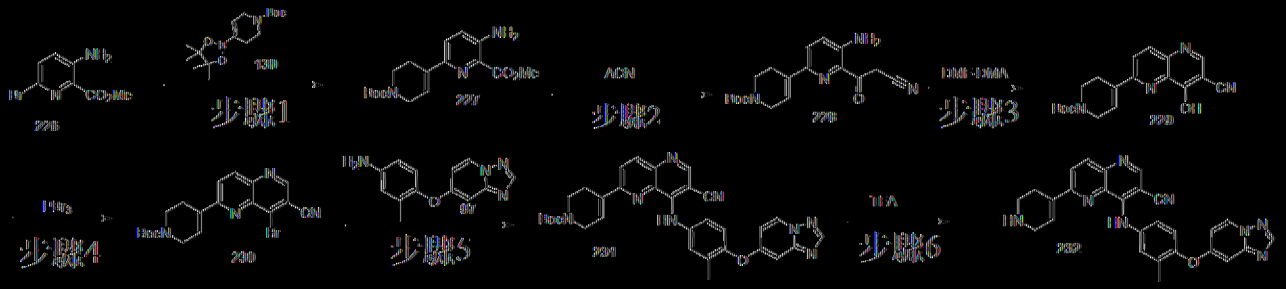
[0600] 步驟4：在N_2氛圍下在0℃下向中間物IM-I-LIII (1.00當量)於DMF中之經攪拌溶液中逐滴添加三溴化磷(1.50當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著用水淬滅，且用EtOAc萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-60% EtOAc/石油

醚)純化，得到中間物IM-LIV。

[0601] 步驟5：將中間物IM-LIV (1.00當量)、IM-II (1.00當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.20當量)、Xantphos (0.20當量)及Cs_2CO_3 (2.00當量)於二噁烷中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌直至反應完成。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物LV。

[0602] 步驟6：在環境溫度下向中間物IM-LV (1.00當量)於DCM中之混合物中添加TFA (10.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌直至反應完成，且真空濃縮，得到中間物IM-LVI，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0603] 4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,5-萘啶-3-甲腈232之合成



[0604] 步驟1：將3-胺基-6-溴吡啶-2-甲酸甲酯226 (3.7 g，16.08 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯139 (5.9 g，19.30 mmol，1.20當量)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.3 g，1.60 mmol，0.10當量)及K_2CO_3 (4.4 g，32.16 mmol，2.00當量)於二噁烷(30.0 mL)及水(3.0 mL)中之混合物在N_2氛圍下在80℃下攪拌2小時，接著經由矽藻土墊過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀物

之5-胺基-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1',6(2'H)-二甲酸1'-(三級丁基)酯6-甲酯**227** (3.2 g，59%)。MS (ESI, *m/z*)：334 $[M + H]^+$。

【0605】**步驟2**：在N_2氛圍下在-78℃下經30分鐘向乙腈(615.7 mg，15.00 mmol，5.00當量)於THF (16.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，6.6 mL，16.50 mmol，5.50當量)。向其中添加5-胺基-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-聯吡啶]-1',6-二甲酸1'-三級丁酯6-甲酯**227** (1.0 g，3.00 mmol，1.00當量)於THF (2.0 mL)中之溶液。將所得混合物在環境溫度下再攪拌1小時，接著用NH_4Cl溶液淬滅，且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色油狀物之5-胺基-6-(2-氰基乙醯基)-3',6'-二氫-[2,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-甲酸三級丁酯**228** (790.0 mg，76%)。MS (ESI, m/z)：343 $[M + H]^+$。

【0606】**步驟3**：將5-胺基-6-(2-氰基乙醯基)-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-聯吡啶]-1'-甲酸三級丁酯**228** (580.0 mg，1.69 mmol，1.00當量)及DMF-DMA (117.0 mg，5.08 mmol，3.00當量)於甲苯(10.0 mL)中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-70% EtOAc/石油醚)純化，得到呈黃色固體狀之4-(7-氰基-8-羥基-1,5-嗪啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**229** (322.0 mg，53%)。MS (ESI, m/z)：353 $[M + H]^+$。

【0607】**步驟4**：在N_2氛圍下在0℃下向4-(7-氰基-8-羥基-1,5-嗪啶-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**229** (320.0 mg，0.91 mmol，1.00當量)於DMF (3.2 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三溴化磷(368.7 mg，1.36 mmol，1.50當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌2小時，接著用水淬

減，且用EtOAc萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-60% EtOAc/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之4-(8-溴基-7-氰基-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**230** (220.0 mg，58%)。MS (ESI, *m/z*)：415, 417 $[M + H]^+$。

【0608】 **步驟5**：將4-(7-氰基-8-羥基-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯**230** (220.0 mg，0.53 mmol，1.00當量)、$Pd(dba)_2$ (63.25 mg，0.11 mmol，0.20當量)、XantPhos (63.58 mg，0.11 mmol，0.20當量)及Cs_2CO_3 (345.5 mg，1.06 mmol，2.00當量)於二噁烷(2.0 mL)中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌4小時。將所得混合物用水稀釋且用EtOAc萃取3次。將合併之有機層真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-80% EtOAc/石油醚)純化，得到呈棕色固體狀之4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氰基-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**231** (280.0 mg，91%)。MS (ESI, *m/z*)：575 $[M + H]^+$。

【0609】 **步驟6**：在環境溫度下向4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氰基-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**231** (210.00 mg，0.36 mmol，1.00當量)於DCM (2.0 mL)中之混合物中添加TFA (410.4 mg，3.60 mmol，10.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌1小時且真空濃縮，得到呈黃色油狀物之4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,5-萘啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽**232** (粗物質，200.0 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, m/z)：475 $[M + H]^+$。

【0610】

方法O：中間物IM-LVI之通用方法。

[0611] 步驟1：將中間物IM-LVII (1.00當量)、IM-II (1.50當量)、$Pd_2(dba)_3$ (0.20當量)、XantPhos (0.10當量)及Cs_2CO_3 (3.00當量)於二噁烷中之混合物在N_2氛圍下在120℃下攪拌直至反應完成。將所得混合物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(例如10-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到中間物IM-LVIII。

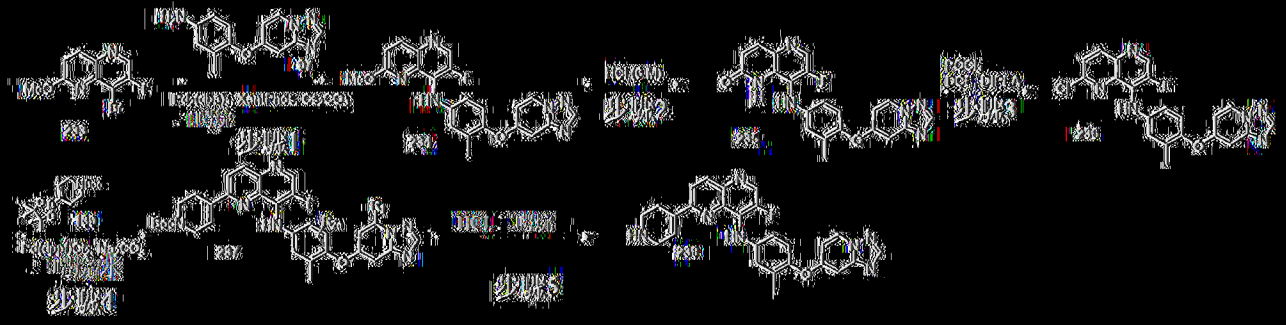
[0612] 步驟2：將中間物IM-LVIII (1.00當量)於HCl (6 M)中之混合物在90℃下攪拌直至反應完成，接著真空濃縮，得到中間物IM-LIX (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0613] 步驟3：將中間物IM-LIX (1.00當量)、$POCl_3$ (3.00當量)及DIEA (2.00當量)於DCE中之混合物在80℃下攪拌直至反應完成。將所得混合物真空濃縮，得到中間物IM-LX (粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0614] 步驟4：將中間物IM-LX (1.00當量)、IM-IV (2.00當量)、Na_2CO_3 (3.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.20當量)於二噁烷及水中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌4小時。將反應物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(例如10-20% MeOH/DCM)純化，得到中間物IM-LXI。

[0615] 步驟5：將中間物IM-LXI (1.00當量)及HCl (1.00 mL)於DCM (3.00 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成。將所得混合物真空濃縮，得到中間物IM-LXII鹽酸鹽(粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0616] N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-3-氟-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,5-萘啶-4-胺238之合成



[0617] 步驟1：將8-溴-7-氟-2-甲氧基-1,5-萘啶233 (400 mg，1.56 mmol，1.00當量)、4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺97 (560.8 mg，2.33 mmol，1.50當量)、$Pd_2(dba)_3$ (285.0 mg，0.31 mmol，0.20當量)、XantPhos (90.1 mg，0.16 mmol，0.10當量)及Cs_2CO_3 (1.52 g，4.67 mmol，3.00當量)於二噁烷(8.00 mL)中之混合物在N_2氣圍下在120℃下攪拌16小時。將所得混合物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併有機相，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(0-70%乙腈/水(含0.05% NH_4HCO_3))純化，得到呈淡黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-3-氟-6-甲氧基-1,5-萘啶-4-胺234 (560 mg，73%)。MS (ESI, *m/z*)：417 $[M+H]^+$。

[0618] 步驟2：將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-3-氟-6-甲氧基-1,5-萘啶-4-胺234 (560 mg，1.35 mmol，1.00當

量)於HCl (6 M，10.00 mL)中之混合物在90℃下攪拌16小時，接著真空濃縮，得到呈黃色固體狀之8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氟-1,5-萘啶-2(1H)-酮**235** (粗物質，500.00 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：403 $[M + H]^+$。

【0619】 **步驟3**：將8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氟-1,5-萘啶-2(1H)-酮**235** (200.00 mg，0.50 mmol，1.00當量)、$POCl_3$ (228.6 mg，1.49 mmol，3.00當量)及DIEA (128.50 mg，0.99 mmol，2.00當量)於DCE (4.00 mL)中之混合物在80℃下攪拌4小時。將所得混合物真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯-3-氟-1,5-萘啶-4-胺**236** (粗物質，180 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：421, 423 $[M + H]^+$。

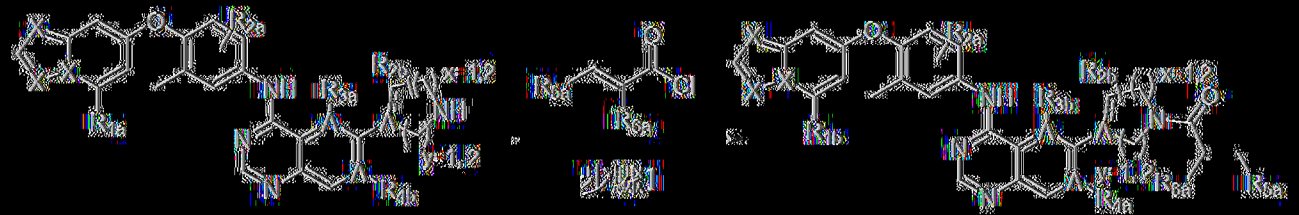
【0620】 **步驟4**：將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯-3-氟-1,5-萘啶-4-胺**236** (160.00 mg，0.38 mmol，1.00當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**139** (235.12 mg，0.76 mmol，2.00當量)、Na_2CO_3 (120.89 mg，1.14 mmol，3.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (61.94 mg，0.076 mmol，0.20當量)於二噁烷(3.00 mL)及水(0.60 mL)中之混合物在N_2氛圍下在100℃下攪拌4小時。將反應物用鹽水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氟-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**237** (230 mg，93%)。MS (ESI, *m/z*)：568 $[M + H]^+$。

|0621| 步驟5：將4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氟-1,5-萘啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯237 (130.00 mg，0.229 mmol，1.00當量)及HCl (4 N於1,4-二噁烷中，1.00 mL)於DCM (3.00 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌1小時。將所得混合物真空濃縮，得到呈黃色固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-3-氟-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1,5-萘啶-4-胺鹽酸鹽238 (粗物質，130.00 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI, *m/z*)：469 [M + H]⁺。

|0622|

最終類似物IM-LXIII之通用方法

偶合條件A：



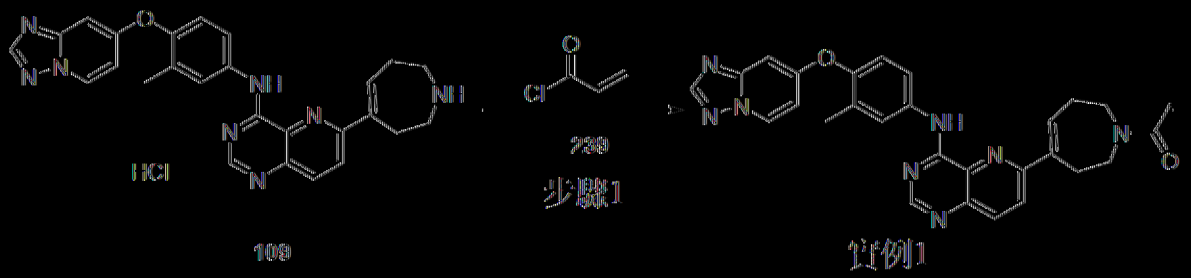
IM-LXIV　　IM-LXV　　IM-LXIII

|0623| 步驟1：在0℃下向中間物IM-LXIV (1.00當量)及TEA (3.00當量)於DCM中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯IM-LXV (1.00當量)。將所得混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成，接著用H_2O稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由C18矽膠逆相急驟層析(5-65%乙腈/H_2O (含0.05% TFA))純化，得到所要最終產物IM-LXIII。

|0624|

1-(4-[4-[(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)胺基]吡啶

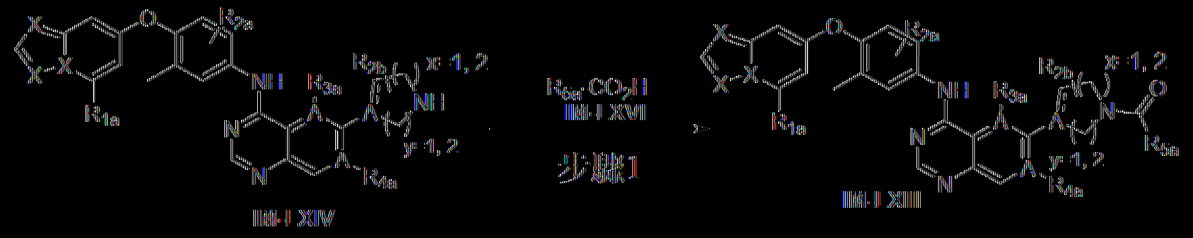
并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2,3,6,7-四氫氮呯-1-基)丙-2-烯-1-酮實例1之合成



[0625] 步驟1：在0℃下向N-(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)-6-(2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽109 (110.00 mg，0.22 mmol，1.00當量)及TEA (66.66 mg，0.66 mmol，3.00當量)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加丙烯醯氯239 (19.80 mg，0.22 mmol，1.00當量)。將所得混合物在此溫度下攪拌2小時，接著用H_2O稀釋，且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化，且藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3系統)進一步純化，得到呈黃色固體狀之1-(4-[4-[(3-甲基-4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基]苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-2,3,6,7-四氫氮呯-1-基)丙-2-烯-1-酮實例1 (20.9 mg，18%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (brs, 1H), 8.92 (d, J = 9.0 Hz 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.92-6.74 (m, 2H), 6.17-6.08 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.26-2.96 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.06-1.89 (m, 2H)。MS (ESI, m/z)：519 (M + H)$^+$，LCMS：方法A；滯留時間：1.45 min；MS (ESI, m/z)：519.15 [M + H]$^+$。

[0626]

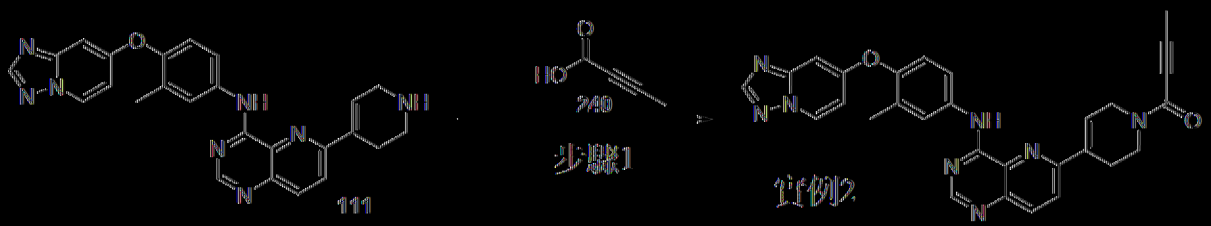
偶合條件B：



步驟1

[0627] 步驟1：將中間物IM-LXIV (1.00當量)、羧酸IM-LXVI (1.20當量)、HATU (1.50當量)及DIEA (3.00當量)於DMF中之混合物在環境溫度下攪拌直至反應完成。將反應物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3系統)純化，得到所要最終產物IM-LXIII。

[0628] 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丁-2-炔-1-酮實例2之合成



步驟1

[0629] 將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽111 (107.89 mg，0.222 mmol，1.00當量)、丁-2-炔酸240 (22.39 mg，0.266 mmol，1.20當量)、HATU (126.60 mg，0.333 mmol，1.50當量)及DIEA (86.07 mg，0.666 mmol，3.00當量)於DMF (2.00 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (NH_4HCO_3系統)純化，得到呈白色固體狀之1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丁-

-2-炔-1-酮實例2 (45.5 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.84 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.25 (m, 2H), 4.02-3.74 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 3H)。LCMS：方法A；滯留時間：1.49 min；LCMS (ESI, m/z)：517 $[M+H]^+$。

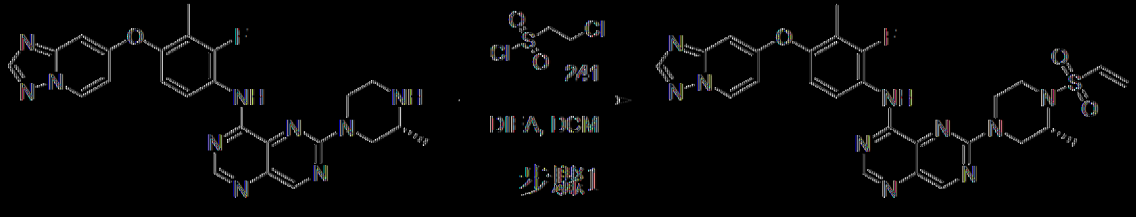
|0630|

偶合條件C：

|0631| 步驟1：將中間物IM-LXIV (1.00當量)、磺醯氯IM-LXVII (1.20當量)及DIEA (3.00當量)於DCM中之混合物在-10℃下攪拌直至反應完成。將反應物用鹽水稀釋且用EtOAc萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到所要最終產物IM-LXVIII。

|0632|

(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基-4-(乙烯基磺醯基)哌嗪-1-基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-胺實例3之合成。

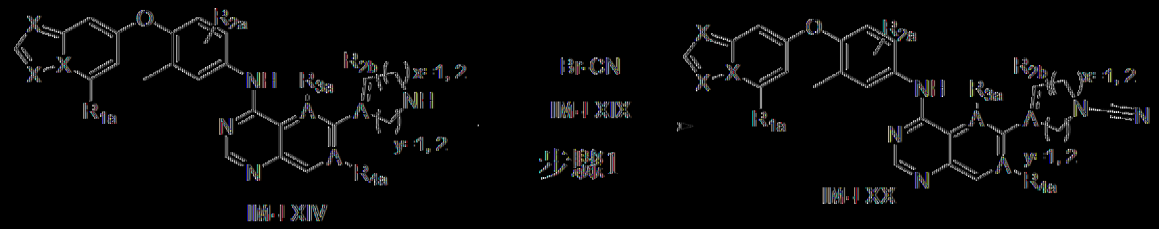


|0633| 步驟1：在-10℃下向(*R*)-*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-

7-環氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(79 mg，粗物質)於DCM (5 mL)中之經攪拌混合物中依序添加DIEA (0.2 mL)及2-氯乙醯氯241 (23 mg，0.14 mmol)。接著將所得混合物在-10℃下攪拌1小時。LCMS顯示反應完成。反應混合物藉由添加水(5 mL)淬滅且用DCM (3 × 5 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型TLC (MeOH/DCM = 1/15，V/V)及製備型HPLC (管柱：AZZOTA C18 GEMINI 250*20 mm 10 μm，MeCN/H_2O+0.1% HCOOH)純化，得到呈黃色固體狀之所要產物(8.1 mg，兩個步驟之產率10.3%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 39.2 Hz, 2H), 4.08 (dt, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。LC/MS：方法K；滯留時間：1.63 min MS (ESI, m/z)：577 [M + H]$^+$。

[0634]

偶合條件D：

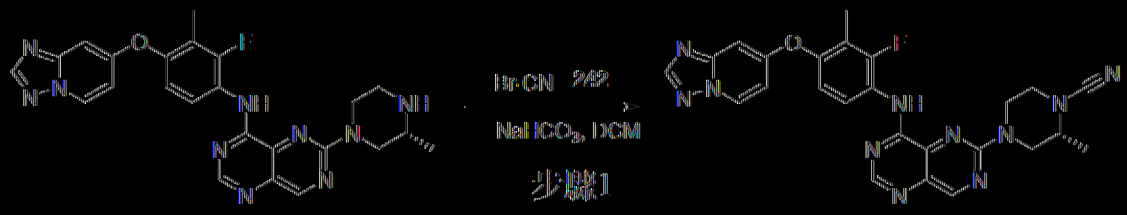


[0635] 步驟1：將中間物IM-I-XIV (1.00當量)及$NaHCO_3$ (5.00當量)於DCM及水中之混合物在0℃下攪拌。在0℃下逐滴添加溴化氰(1.0當

品)中攪拌10分鐘。將反應混合物攪拌過夜。完成後，將混合物用鹽水稀釋中用DCM萃取3次。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥中真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到所要最終產物IM-LXX。

[0636]

(R)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啉-1-甲腈實例4之合成



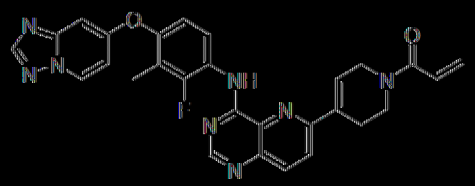
151 實例4

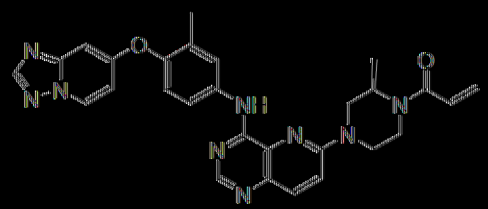
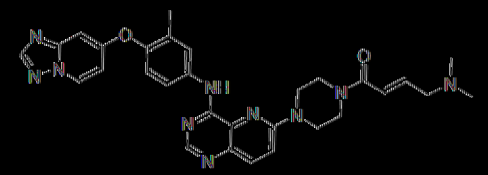
[0637] 步驟1：在0℃下向(*R*)-*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啉-1-基)嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶-4-胺(65 mg，粗物質)及$NaHCO_3$ (50 mg，0.6 mmol)於H_2O (3.6 mL)及DCM (1 mL)中之經攪拌混合物中逐滴添加合溴化氰242 (14 mg，0.13 mmol)之DCM (1 mL)。接著將所得混合物在0℃下攪拌10分鐘。10分鐘後，使反應混合物升溫至室溫中攪拌過夜。LCMS顯示反應完成。反應混合物藉由添加水(5 mL)淬滅中用DCM (3 × 5 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾中真空濃縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型TLC (MeOH/DCM = 1/15，V/V)及製備型HPLC (管柱：AZZOTA C18 GEMINI 250*20 mm 10 μm，MeCN/H_2O+0.1% HCOOH)純化，得到呈黃色固體狀之所要產物(15.7 mg，兩個步驟之產率26.17%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.77 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (t,

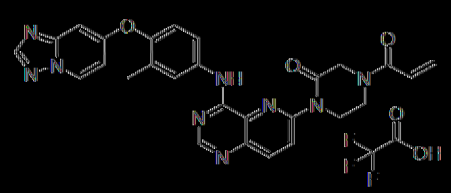
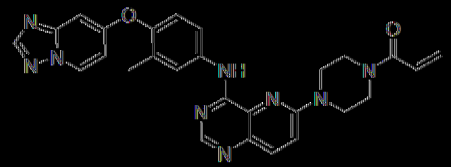
J = 14.5 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 3H), 3.07 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LC/MS：方法G；滯留時間：1.28 min MS (ESI, m/z)：512 [M + H]+

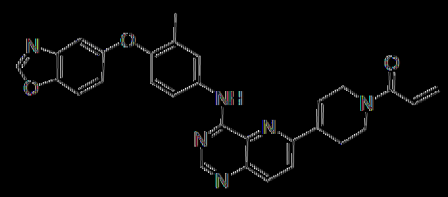
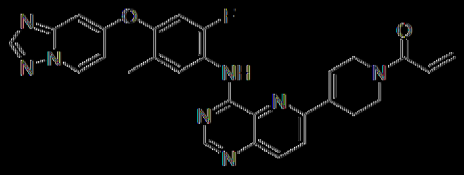
〔0638〕 表10中之以下化合物係遵循上文所提及之方法，使用適當的起始物質獲得。

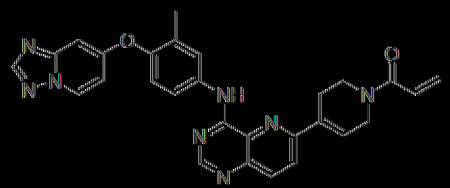
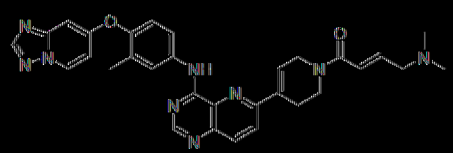
表10：化合物

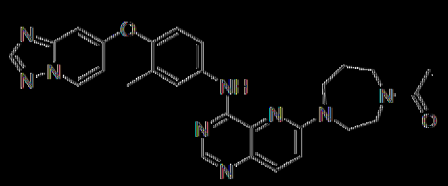
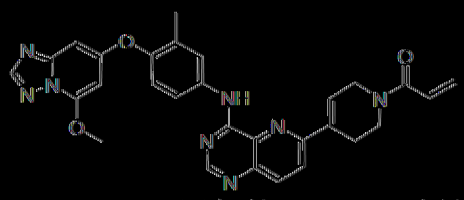
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
5	A	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.81-9.70 (m, 1H), 8.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 8.16-8.01 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.97-6.80 (m, 2H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 3.94-3.73 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 3H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.28 min；MS (ESI, *m/z*)：523 [M + H]+

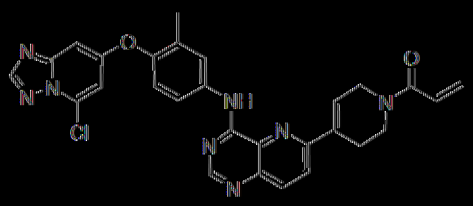
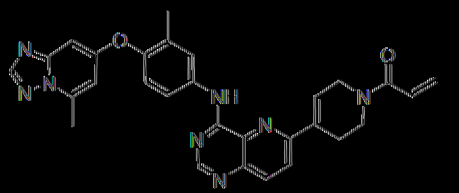
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
6	C	A	 1-[(2R)-2-甲基-4-{4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02-7.92 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.92-6.78 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.81-4.56 (m, 2H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.34-4.03 (m, 1H), 3.44 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.25-3.07 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：0.98 min；MS (ESI, *m/z*)：522 [M+H]⁺
7	C	A	 (E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06-7.93 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 4H), 3.80-3.68 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.33-2.14 (m, 9H)。 LCMS：方法B；滯留時間：0.92 min；MS (ESI, m/z)：5652 [M+H]⁺

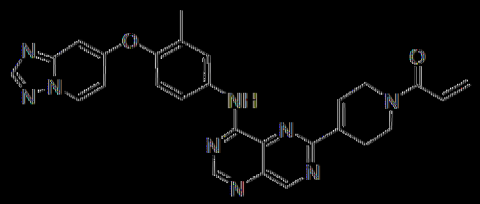
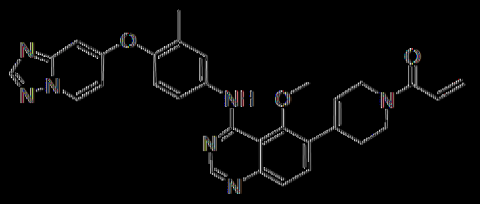
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
8	D	A	 1-[4-[(3-甲基-4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基]-4-(丙-2-烯醯基)哌啶-2-酮；三氟乙酸鹽	¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.07 (brs, 1H), 8.96 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.28-6.18 (m, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H)。 LCMS：方法C；滯留時間：0.78 min；MS (ESI, *m/z*)：522 [M+H]⁺, 262 ([M+2H]/2)⁺。
9	C	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.41 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.92 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 4H), 3.79-3.73 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.35 min；MS (ESI, *m/z*)：508 [M+H]⁺

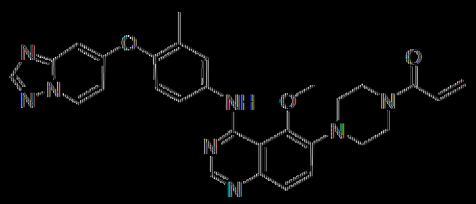
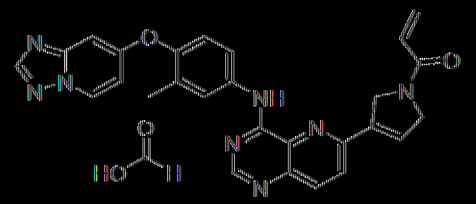
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物性資料 (1H NMR及MS)
10	E	A	 1-(4-(4-((4-(苯并[d]噁唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13-6.87 (m, 4H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。 LCMS：方法D；滯留時間：1.20 min；MS (ESI, m/z)：505 [M+H]$^+$。
11	A	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86-9.77 (m, 1H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26-8.15 (m, 2H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.36 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 4.48-4.26 (m, 2H), 3.89-3.73 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：1.02 min；MS (ESI, m/z)：523 [M+H]$^+$

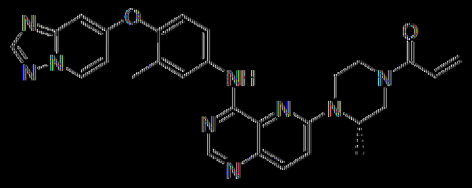
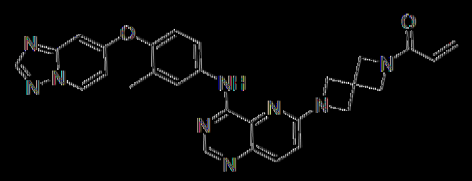
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
12	A	A	 1-(4-(4-((3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (brs, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.96-6.82 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H)。 LCMS：方法C；滯留時間：0.68 min；MS (ESI, *m/z*)：505 [M+H]$^+$
13	A	A	 (E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.86 (s, 1H), 8.96-8.92 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 6H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.35 min；MS (ESI, m/z)：562 [M+H]$^+$, 281 ([M+2H]/2)$^+$, 302 ([M+乙腈+2H]/2)$^+$。

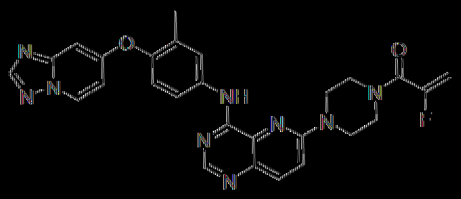
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
14	C	A	 1-(4-(4-((3-甲基-4-(1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02-7.85 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.83-6.64 (m, 2H), 6.16-5.80 (m, 1H), 5.71-5.41 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.93-3.74 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.98-1.83 (m, 2H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.36 min；MS (ESI, *m/z*)：522 [M+H]$^+$, 262 ([M+2H]/2)$^+$。
15	A	A	 1-(4-(4-(4-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.41-8.26 (m, 2H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98-7.78 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 25.1 Hz, 1H), 6.96-6.76 (m, 1H), 6.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H) LCMS：方法G；滯留時間：2.22 min MS (ESI, *m/z*)：535 [M+H]$^+$

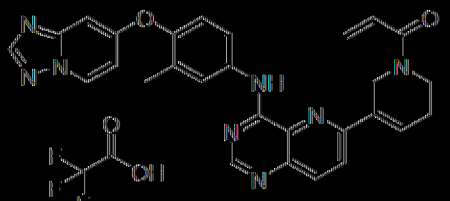
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
16	A	A	 1-(4-(4-((4-((5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 21.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 3H), 6.28 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：2.22 min MS (ESI, *m/z*)：539 [M+H]$^+$
17	A	A	 1-(4-(4-((4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 – 6.81 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 34.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。 LCMS：方法E；滯留時間：1.25 min MS (ESI, *m/z*)：519 [M+H]$^+$

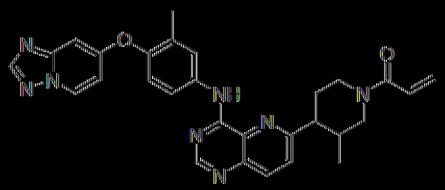
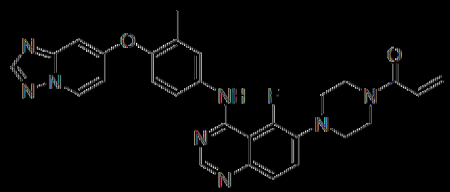
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
18	F	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 21.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 40.3 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)。 LCMS：方法E；滯留時間：1.28 min MS (ESI, *m/z*)：506 [M+H]$^+$
19	G	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-甲氧基喹唑啉-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.82 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.11 – 6.04 (m, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 4.29 (d, J = 38.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS：方法E；滯留時間：1.01 min MS (ESI, *m/z*)：534 [M+H]$^+$

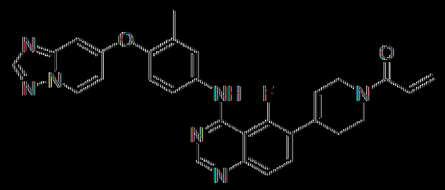
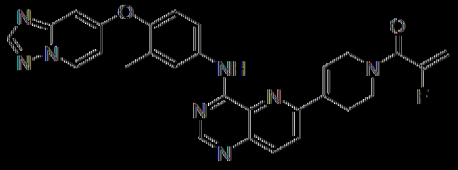
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
20	II	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-甲氧基喹唑啉-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.6, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.80 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.20 (s, 3H)。 LCMS：方法E；滯留時間：0.80 min MS (ESI, *m/z*)：537 [M + H]$^+$
21	A	A	 1-(3-(4-((3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氫吡咯-1-基)丙-2-烯-1-酮甲酸鹽	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (brs, 1H), 8.94 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35-8.23 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 8.06-7.86 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 6.92-6.60 (m, 2H), 6.33-6.17 (m, 1H), 5.86-5.69 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (s, J = 3.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS：方法F；滯留時間：1.16 min。MS (ESI, *m/z*)：491 [M + H]$^+$ 246 ([M + 2H]/2)$^+$, 267 ([M + H + 乙腈]/2)$^+$。

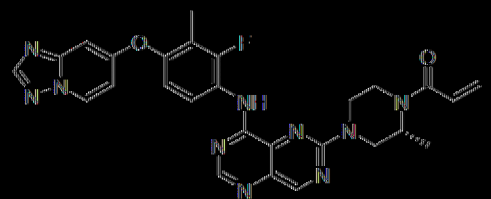
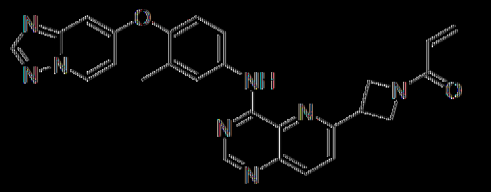
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
	22	C	A	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.79-6.78 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.59-4.01 (m, 3H), 3.64-3.34 (m, 1H), 3.31-2.87 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：0.99 min。MS (ESI, *m/z*)：522 [M+H]⁺
	23	C	A	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92-7.77 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.25-6.16 (m, 1H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.06 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：0.93 min。MS (ESI, *m/z*)：520 [M+H]⁺260 ([M+2H]/2)⁺。

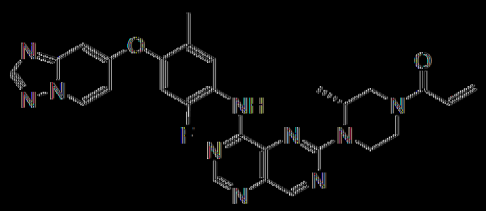
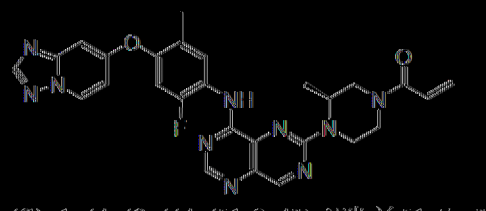
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
24	C	B	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.38-5.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92-3.89 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：1.03 min。MS (ESI, *m/z*)：526 [M+H]⁺
25	A	A	(E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-3-(1-甲基吡咯啶-2-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.73 (s, 1H), 8.88-8.79 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.63-6.33 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 7H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H)。 LCMS：方法B；滯留時間：0.99 min。MS (ESI, *m/z*)：588 [M+H]⁺, 294 ([M+2H]/2)⁺, 315 ([M+2H+乙腈]/2)⁺。

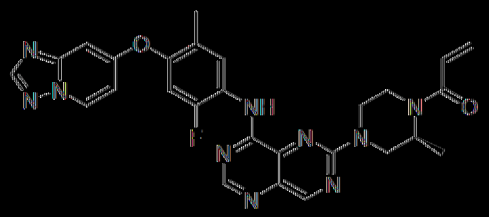
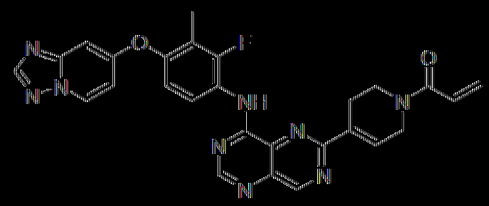
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
26	A	A	1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00-6.75 (m, 3H), 6.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.63-5.89 (m, 1H), 5.25-4.10 (m, 3H), 3.11-2.61 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.35-0.96 (m, 3H)。 LCMS：方法B；滯留時間：1.03 min。MS (ESI, *m/z*)：519 [M+H]$^+$
27	A	A	 1-(3-{4-[(3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 三氟乙酸鹽	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (brs, 1H), 9.01-8.88 (m, 2H), 8.48-8.32 (m, 2H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 2H), 7.31 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.22-7.01 (m, 2H), 7.00-6.79 (m, 2H), 6.26-6.14 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 4.83 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)。 LCMS：方法D；滯留時間：1.32 min。MS (ESI, *m/z*)：505 [M+H]$^+$

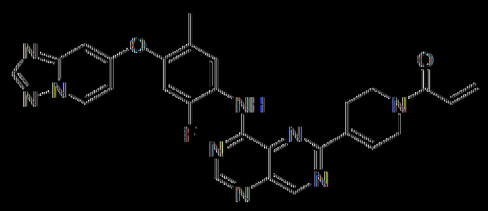
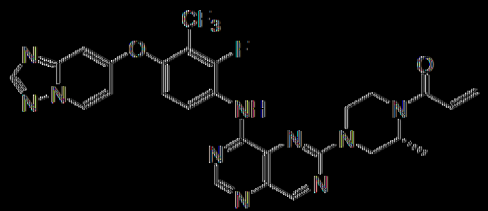
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
28	B	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08-7.95 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.20-6.09 (m, 1H), 5.76-5.63 (m, 1H), 4.82-4.49 (m, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 0.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。 LCMS：方法D；滯留時間：1.09 min。MS (ESI, m/z)：521 [M+H]$^+$
29	I	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.64 min。MS (ESI, m/z)：525 [M+H]$^+$

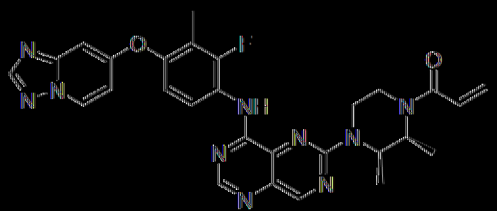
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
	30	J	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 38.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.60 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：3.26 min。MS (ESI, m/z)：522 [M + H]$^+$
	31	A	B	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.86 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.44-5.16 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。 LCMS：方法C；滯留時間：0.90 min MS (ESI, m/z)：523 [M + H]$^+$

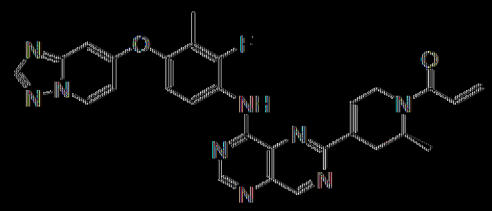
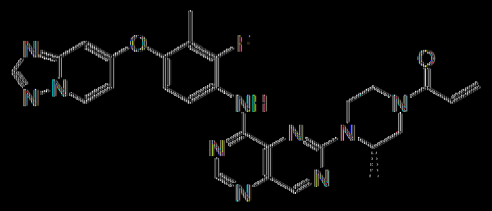
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
	32	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 4.96 - 4.46 (m, 4H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.21 - 1.13 (m, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：1.31 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]$^+$
	33	E	A	 1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (brs, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 4.47-4.28 (m, 3H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI, m/z)：479 (M+H)$^+$。 LCMS：方法B；滯留時間：0.86 min MS (ESI, m/z)：479 [M+H]$^+$

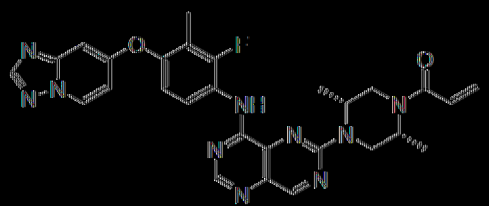
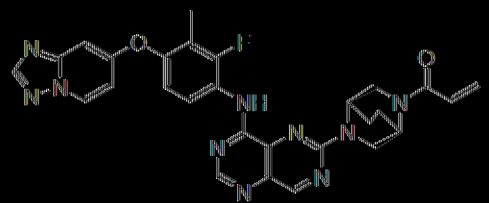
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
34	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.87 (m, 2H), 6.24 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.72 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 50.1, 13.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 3.68 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 2.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.92 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]$^+$
35	K	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 5.25 - 5.02 (m, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 49.1, 12.8 Hz, 1H), 4.27 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.22 - 2.84 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.97 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]$^+$

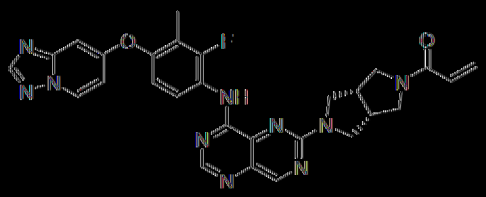
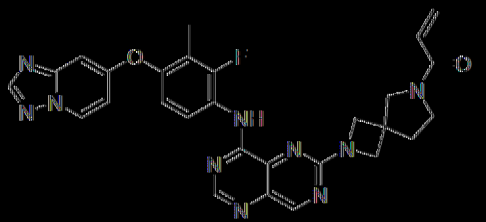
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
36	K	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.21 - 6.11 (m, 1H), 5.71 - 5.70 (m, 1H), 5.00 - 4.72 (m, 2H), 4.70 - 3.87 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.27 - 2.92 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.17 (m, 3H)。LCMS：方法H；滯留時間：1.31 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]$^+$
37	F	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.49 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.81 (m, 2H), 6.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 2.87 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。LCMS：方法H；滯留時間：2.63 min MS (ESI, m/z)：524 [M+H]$^+$

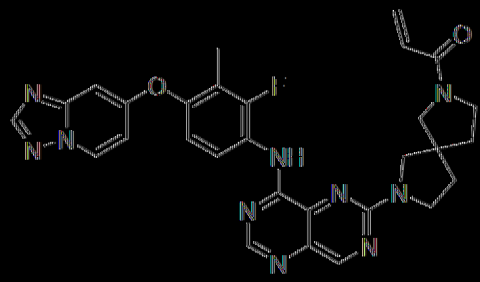
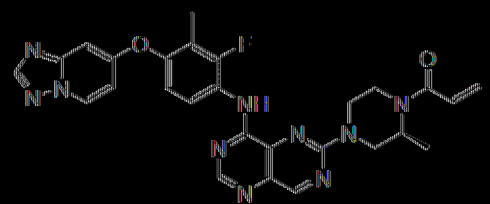
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
38	F	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 19.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 42.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.81 min MS (ESI, m/z)：524 [M+H]⁺
39	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.5, 10.3 Hz, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.90 - 4.15 (m, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 3H) LCMS：方法H；滯留時間：XX min MS (ESI, m/z)：595 [M+H]⁺

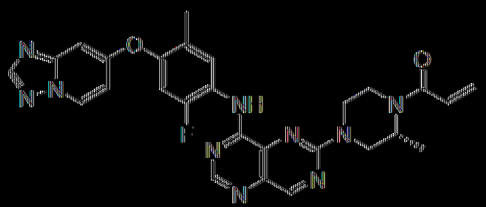
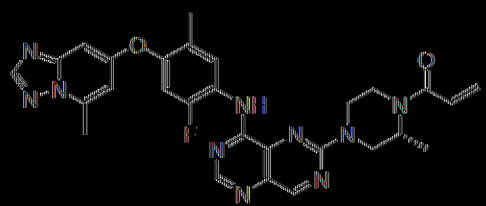
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
40	K	A	 相關立體化學 1-(4-{8-[(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]-[1,3]二噻吩并[5,4-d]嘧啶-2-基}-2,3-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.37-1.32 (m, 6H) LCMS：方法I；滯留時間：1.15 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]$^+$
41	K	A	 1-((1S,4S)-5-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9.69-9.27 (m, 1H), 9.19-9.09 (m, 1H), 9.03-8.92 (m, 1H), 8.46-8.35 (m, 2H), 8.18-7.79 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.90-6.55 (m, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.43-5.11 (m, 1H), 4.86-4.54 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.81 (m, 4H) LCMS：方法A；滯留時間：1.01 min MS (ESI, m/z)：553 [M+H]$^+$

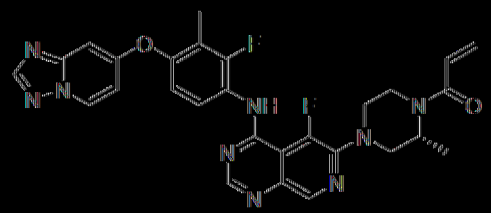
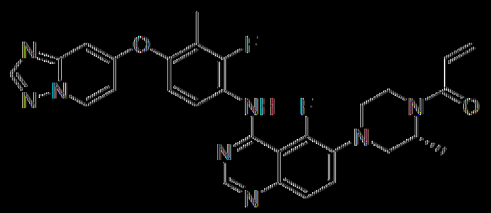
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
42	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (brs, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 7.18-6.85 (m, 2H), 6.18 (dd, J = 2.1, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.4, 10.5 Hz, 1H), 5.17-4.69 (m, 2H), 4.22-3.81 (m, 1H), 3.13 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.19 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.26-1.10 (m, 3H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.04 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]+
43	K	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-3-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.99-7.84 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.83 (m, 2H), 6.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.23-5.03 (m, 1H), 4.86-4.62 (m, 1H), 4.55-4.30 (m, 1H), 4.25-4.02 (m, 1H), 3.60-2.89 (m, 3H), 2.17 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H) LCMS：方法J；滯留時間：1.05 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]+

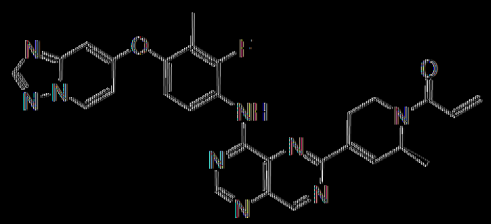
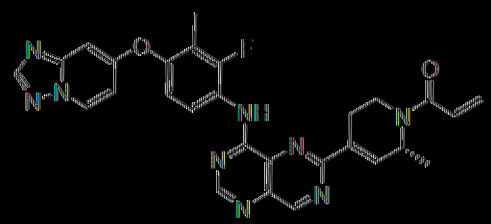
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
44	K	A	 1-[(2R,5R)-4-{8-[(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]嘧啶并[5,4-d][1,3]二唑-2-基}-2,5-二甲基哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.49 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.60-4.16 (m, 3H), 3.24 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H) LCMS：方法J；滯留時間：1.08 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]$^+$
45	K	A	 1-((1R,4R)-5-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.70-9.32 (m, 1H), 9.18-9.12 (m, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.50-8.36 (m, 2H), 8.21-7.78 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91-6.56 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 5.43-5.10 (m, 1H), 4.87-4.54 (m, 1H), 4.01-3.71 (m, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.78 (m, 4H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.04 min MS (ESI, m/z)：553 [M+H]$^+$

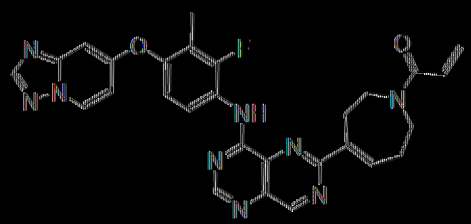
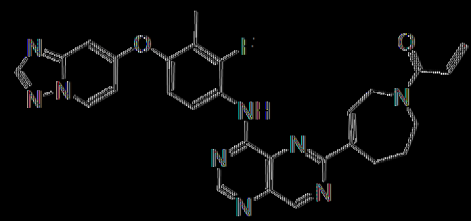
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
	46	K	A	 1-((3aR,6aS)-5-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.11-6.87 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51-6.42 (m, 1H), 6.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.63-5.45 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.97 min MS (ESI, m/z)：553 [M+H]$^+$
	47	K	A	 1-(2-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50-8.39 (m, 2H), 8.24-8.14 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66-6.51 (m, 1H), 6.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.25-4.14 (m, 4H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 4H) LCMS：方法J；滯留時間：0.96 min MS (ESI, m/z)：553 [M+H]$^+$

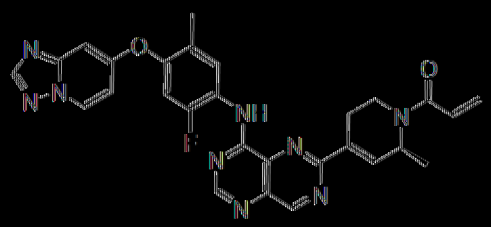
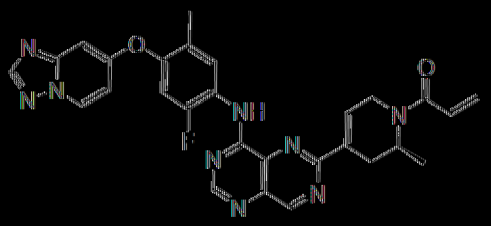
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
48	K	A	 1-((7S,8S)-8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.20-8.02 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 3.84-3.60 (m, 6H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.16 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.11-1.90 (m, 4H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.01 min MS (ESI, m/z)：567 [M+H]$^+$
49	K	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 4.94-4.43 (m, 4H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.39 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]$^+$

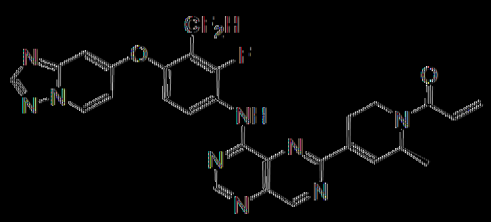
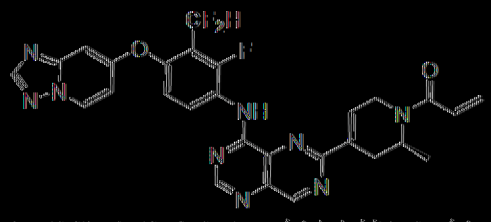
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
50	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.71 – 3.98 (m, 2H), 3.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.75 min MS (ESI, m/z)：541 [M+H]⁺
51	K	A	 (R)-1-(4-(8-((2-氟-5-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 6.16 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.90 – 3.53 (m, 6H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.26 – 1.08 (m, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：2.70 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]⁺

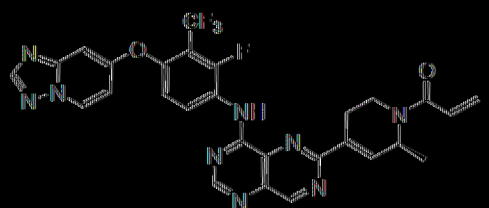
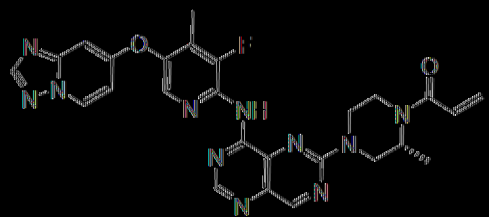
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
52	J	A	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 6.17 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.77-4.38 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.33-1.25 (m, 3H)。 LCMS：方法D；滯留時間：1.18 min MS (ESI, m/z)：558 [M+H]$^+$
53	I	A	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-5-氟喹唑啉-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 17.4, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 16.4, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.87-4.05 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 3H), 3.09-2.86 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。 LCMS：方法H；滯留時間：1.10 min MS (ESI, m/z)：557 [M+H]$^+$

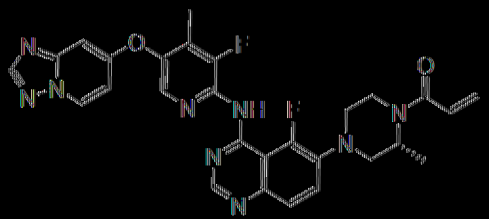
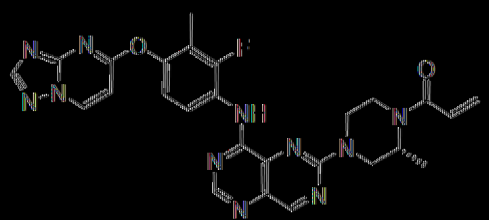
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
54	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (br.s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.99 (dd, J = 0.6, 7.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.83 (m, 2H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14-4.94 (m, 1H), 4.72-4.25 (m, 1H), 3.39-2.87 (m, 1H, 與H$_2$O重疊), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 1H, 與DMSO重疊), 2.19 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 3H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.065 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$
55	F	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (br.s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.99 (dd, J = 0.6, 7.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 6.97-6.83 (m, 2H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.14-4.94 (m, 1H), 4.72-4.25 (m, 1H), 3.39-2.87 (m, 1H, 與H$_2$O重疊), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 1H, 與DMSO重疊), 2.19 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 3H)。 LCMS：方法A；滯留時間：1.065 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$

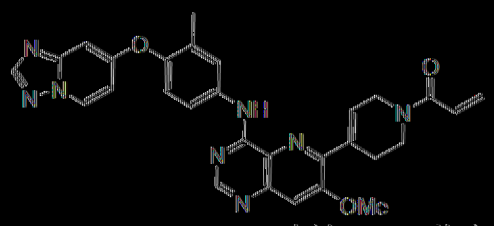
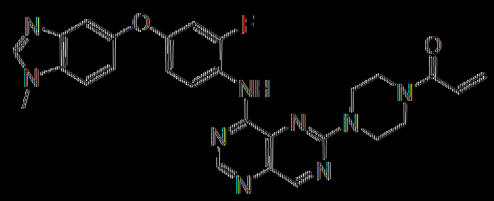
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
56	F	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.28 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.08 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$
57	F	A	 1-(5-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 25.0, 5.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.69 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 2H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.07 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$

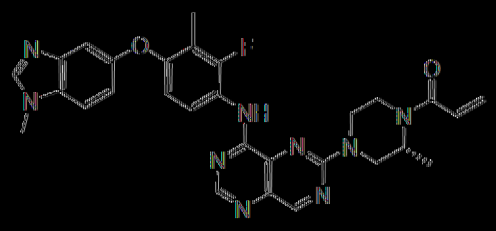
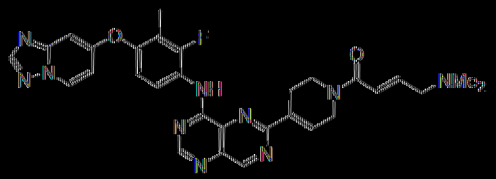
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
58	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.14 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.74 (m, 1H), 6.17 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.22 - 4.62 (m, 2H), 4.29 - 3.72 (m, 1H), 3.17 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15 (d, J = 13.2 Hz, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.94 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$
59	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.12 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.84 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 24.3, 14.3 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 17.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 19.2, 8.6 Hz, 1H), 3.20 - 2.88 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (dd, J = 27.2, 5.7 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 1H)。 LCMS：方法G；滯留時間：.132 min MS (ESI, m/z)：538 [M+H]$^+$

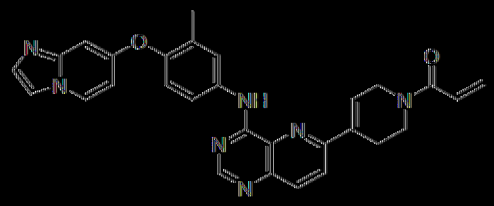
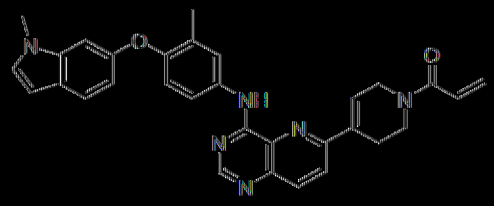
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
60	F	A	 1-[(2S)-4-(8-{[3-(二氟甲基)-2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基]胺基}-[1,3]二噻并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-5,6-二氫-2H-吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.09-8.98 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16-8.01 (m, 1H), 7.64-7.32 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.01-6.83 (m, 1H), 6.27-6.11 (m, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 4.76-4.20 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.46-1.22 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.00 min MS (ESI, m/z)：574 [M+H]$^+$
61	F	A	 1-[(2S)-4-(8-{[3-(二氟甲基)-2-氟-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基]胺基}-[1,3]二噻并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.95-8.87 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 1H), 7.46-7.24 (m, 2H), 7.19-7.05 (m, 2H), 7.03-6.76 (m, 2H), 6.06-6.01 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.14-0.99 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.936 min MS (ESI, m/z)：574 [M+H]$^+$

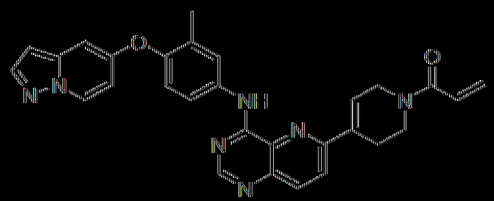
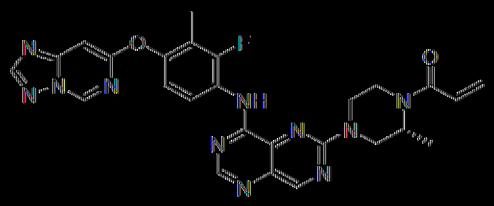
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
62		F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.22 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31-8.14 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.00-6.78 (m, 1H), 6.29-6.09 (m, 1H), 5.81-5.63 (m, 1H), 5.21-4.90 (m, 1H), 4.76-4.23 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.09-2.78 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 1 H), 1.49-1.27 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.11 min MS (ESI, m/z)：592 [M+H]$^+$
63		K	A	 (R)-1-(4-(8-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.16 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.71 (m, 1H), 4.83 - 4.36 (m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 3H), 2.26 - 2.24 (m, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.26 min MS (ESI, m/z)：542 [M+H]$^+$

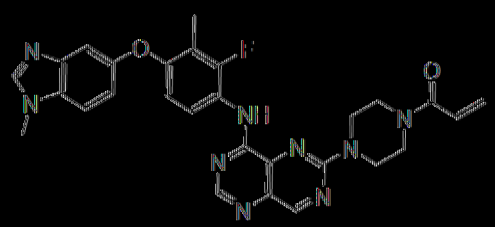
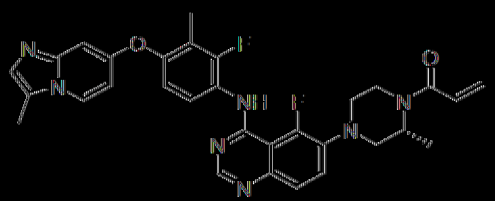
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
64	K	A	 (R)-1-(4-(4-((5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氟-4-甲基吡啶-2-基)胺基)-5-氟嘧啶-6-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.64 - 8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.89 - 7.43 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.94 - 3.83 (m, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.79 min MS (ESI, m/z)：558 [M+H]$^+$
65	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (s, 1H), 9.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.92 - 3.92 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.11 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.76 min MS (ESI, m/z)：542 [M+H]$^+$

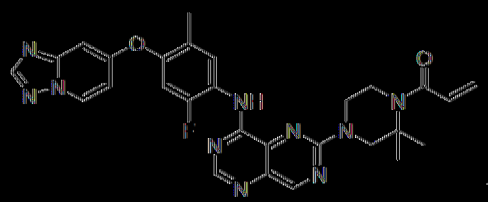
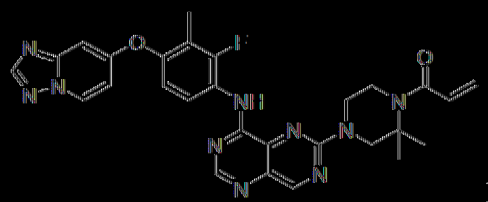
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
66	M	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.66 (brs, 1H), 8.93 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.87-3.75 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.71 min MS (ESI, m/z)：535 [M+H]$^+$
67	K	A	 1-{4-[8-({2-氟-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧基]苯基}胺基)嘧啶并[5,4-d][1,3]二唑-2-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 6.20 (dd, J = 16.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 4H)。 LCMS：方法F；滯留時間：1.17 min MS (ESI, m/z)：526 [M+H]$^+$

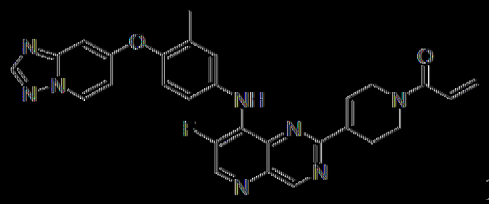
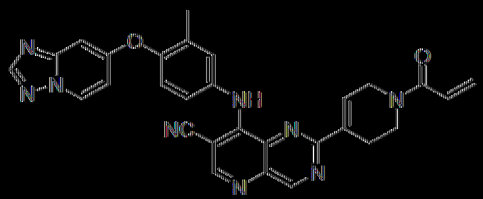
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
68	K	A	 1-[(2R)-4-[8-({2-氯-3-甲基-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧]苯基}胺基)咪唑并[5,4-d][1,3]二唑-2-基]-2-甲基哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.59 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.95-6.80 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 16.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.89-4.12 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。 LCMS：方法F；滯留時間：1.33 min MS (ESI, m/z)：554 [M+H]$^+$
69	F	B	 (E)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]咪唑-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 20.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 42.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.18 (d, 3H), 2.16 (s, 6H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.67 min MS (ESI, m/z)：581 [M+H]$^+$

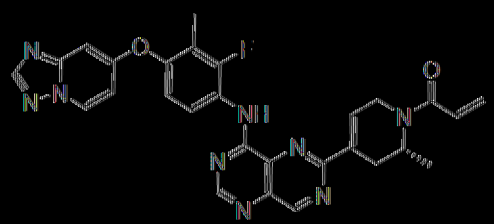
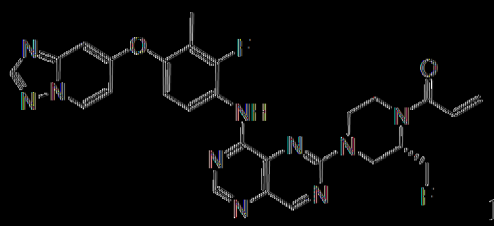
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
70	A	A	 1-(4-(4-((4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.85 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.83 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 34.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 2.93 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.53 min MS (ESI, m/z)：504 [M+H]+
71	A	A	 1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 15.8, 3.3 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 6.3, 5.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.97 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.42 min MS (ESI, m/z)：517 [M+H]+

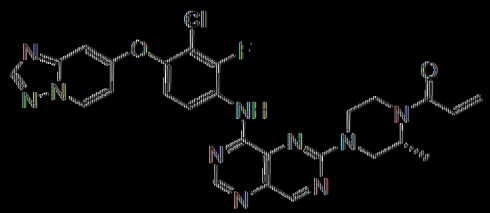
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
12	A	A	 1-(4-(4-((3-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.83 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.81 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 2H), 6.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.78 – 5.72 (m, 1H), 4.39 (d, J = 34.7 Hz, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.58 min MS (ESI, m/z)：504 [M+H]$^+$
13	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.88 – 3.97 (m, 4H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 3.18 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.97 min MS (ESI, m/z)：542 [M+H]$^+$

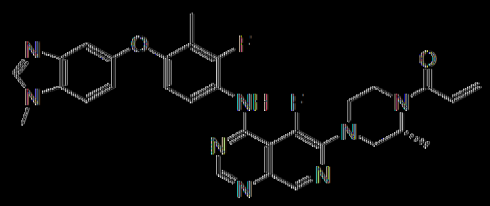
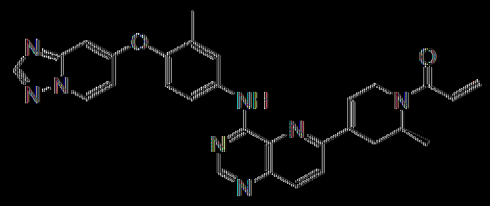
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
74	K	A	 1-{4-[8-({2-氟-3-甲基-4-[(1-甲基-1,3-苯并二唑-5-基)氧基]苯基}胺基)嘧啶并[5,4-d][1,3]二唑-2-基]哌啶-1-基}丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.62 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 - 6.14 (m, 1H), 5.77 - 5.72 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 2.26 - 2.22 (m, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.14 min MS (ESI, m/z)：540 [M+H]⁺
75	I	A	 (R)-1-(4-(5-氟-4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.20 (m, 2H), 4.19 - 3.82 (m, 1H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：0.774 min MS (ESI, m/z)：570 [M+H]⁺

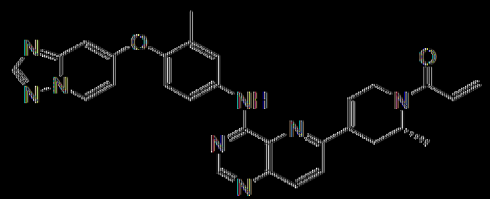
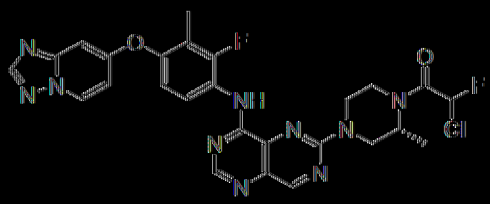
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
76	K	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.65-9.38 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.15-7.80 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 1H), 6.04 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.49 (s, 6H). MS (ESI, *m/z*) : 555 (M+H)$^+$。 LCMS：方法D；滯留時間：1.119 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]$^+$
77	K	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.47 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 8.25-7.78 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.12-5.97 (m, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03-3.77 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.09 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]$^+$

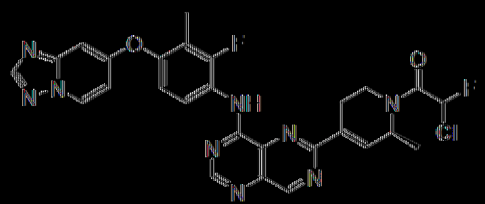
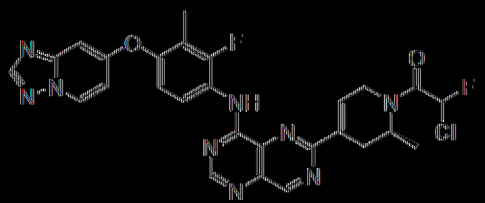
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
78	O	A	 1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-7-氟吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.96-6.82 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.119 min MS (ESI, m/z)：522 [M+H]$^+$
79	N	A	 8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)-2-(1-丙烯醯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.08 (brs, 1H), 8.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.98-6.79 (m, 1H), 6.17 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.119 min MS (ESI, m/z)：529 [M+H]$^+$

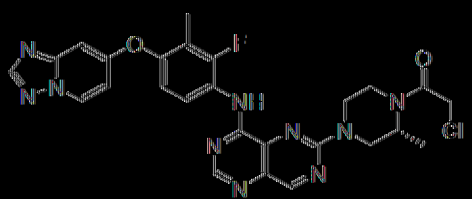
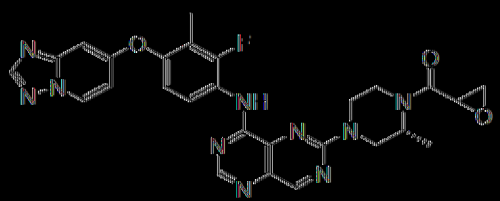
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
80	F	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.00 (br.s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.03-6.77 (m, 2H), 6.21-6.13 (m, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.25-4.37 (m, 2H), 4.25-3.75 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.85-2.58 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 3H)。 LCMS：方法L；滯留時間：0.822 min MS (ESI, *m/z*)：538 (M+H)⁺。
81	K	A	 1-[(2*S*)-4-{8-[(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]咪唑并[5,4-d][1,3]二吡-2-基}-2-(氟甲基)哌-1-基]丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.99-8.94 (m, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.02-4.86 (m, 2H), 4.75-4.60 (m, 2H), 4.57-4.38 (m, 2H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.20-2.12 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.09 min MS (ESI, m/z)：559 [M+H]⁺

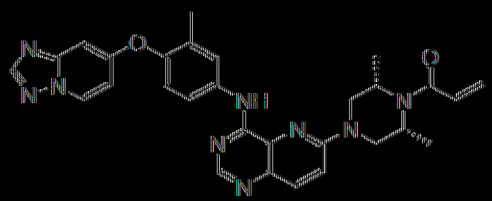
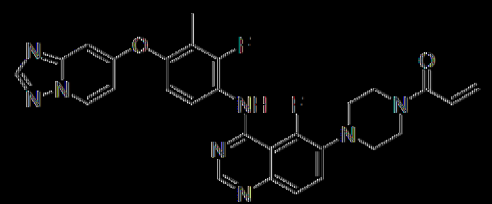
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
82	K	A	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.09-8.96 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 8.01-7.89 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.05-4.43 (m, 3H), 4.42-3.93 (m, 1H), 3.53-3.01 (m, 3H), 1.17 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.037 min MS (ESI, m/z)：561/563 [M+H]⁺
83	F	B	(2E)-4-(二甲基胺基)-1-[(2S)-4-{8-[(2-氟-3-甲基-4-{[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基}苯基)胺基]咪唑并[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基}-2-甲基-5,6-二氫-2H-吡啶-1-基]丁-2-烯-1-酮	¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.03-8.97 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.77-6.62 (m, 2H), 5.20-4.98 (m, 1H), 4.77-4.53 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 3H), 2.17-2.12 (m, 6H), 1.44-1.27 (m, 4H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.312 min MS (ESI, m/z)：595 [M+H]⁺

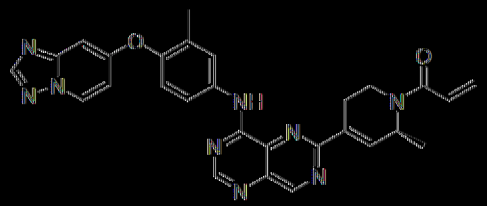
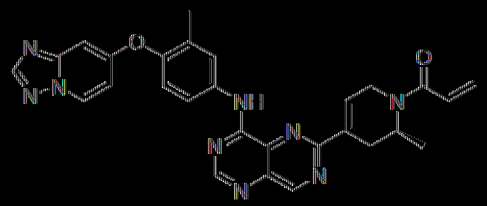
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
84	L	A	 (R)-1-(4-(5-氟-4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 16.5, 10.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.5, 2.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.72-4.33 (m, 1H), 3.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 3.00 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.90 min MS (ESI, m/z)：571 [M+H]$^+$
85	A	A	 (S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 2H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.17-4.75 (m, 2H), 4.14-3.77 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.28-1.22 (m, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.03 min MS (ESI, m/z)：519 [M+H]$^+$

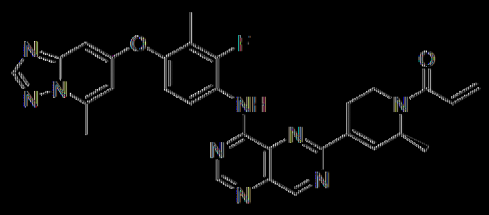
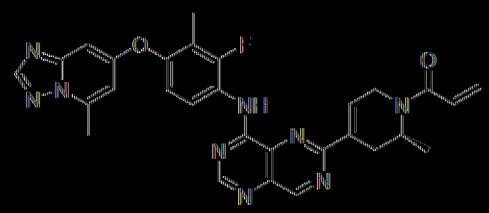
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (¹H NMR及MS)
86	A	A	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (brs, 1H), 8.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 5.25-4.55 (m, 2H), 4.28-3.60 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.03 min MS (ESI, m/z)：519 [M+H]$^+$
87	K	B	 1-((R)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-氯-2-氟乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.55-7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.93-4.65 (m, 2H), 4.63-4.19 (m, 1H), 3.84-3.38 (m, 2H), 3.29-3.06 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.41 min MS (ESI, m/z)：581/583 [M+H]$^+$

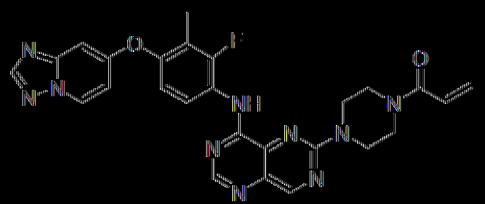
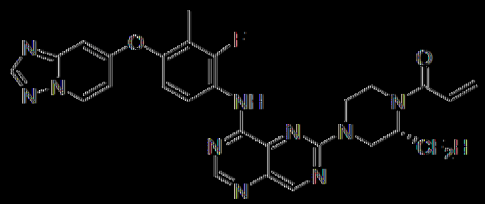
	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
	88	F	B	 1-((S)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氮雜螺[1(2)-苯]-3-基)-2-氯-2-氟乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.09 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 9.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 1H), 7.56 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.10 - 4.77 (m, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 1H), 4.28 - 3.85 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.29 - 1.15 (m, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.64 min MS (ESI, m/z)：578/580 [M+H]$^+$
	89	F	B	 1-((S)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氮雜螺[1(2)-苯]-3-基)-2-氯-2-氟乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.09 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 9.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 (dt, *J* = 35.5, 8.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.07 - 3.96 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.33 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.45 min MS (ESI, m/z)：578/580 [M+H]$^+$

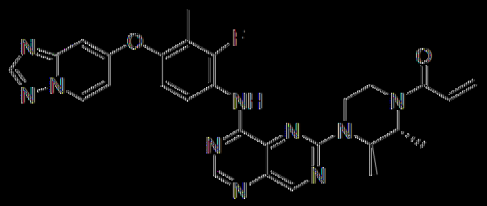
實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (1H NMR及MS)
90	K	B	 (R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-氯乙-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.08 - 4.54 (m, 3H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.47 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (d, J = 56.6 Hz, 4H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.27 min MS (ESI, m/z)：563/565 [M+H]$^+$
91	K	B	 ((R)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-基)(環氧乙烷-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.88 (t, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.70 (m, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.29 - 1.10 (m, 3H)。 LCMS：方法K；滯留時間：1.30 min MS (ESI, m/z)：557 [M+H]$^+$

實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
92	C	A	 1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.35 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 22.0 Hz, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。 LCMS：方法G；滯留時間：3.03 min MS (ESI, m/z)：536 [M+H]$^+$
93	I	A	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-5-氟吡啶并嘧啉-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.16 (s, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：1.03 min MS (ESI, m/z)：543 [M+H]$^+$

實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物質資料 (¹H NMR及MS)
94	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 80.3 Hz, 1H), 4.77 - 4.20 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.56 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：1.29 min MS (ESI, m/z)：520 [M+H]⁺
95	F	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)咪唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-甲基-3,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.58 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.82 (m, 1H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.23 - 4.66 (m, 2H), 4.26 - 3.79 (m, 1H), 3.19 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.57 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：1.29 min MS (ESI, m/z)：520 [M+H]⁺

	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (¹H NMR及MS)
	96	F	A	 (S)-1-(4-(8-((2-氟-3-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氮雜螺[3.4]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.86 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.20 - 4.67 (m, 2H), 4.27 - 3.77 (m, 1H), 3.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.84 - 2.64 (m, 4H), 2.19 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.27 - 1.10 (m, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：1.42 min MS (ESI, m/z)：552 [M+H]⁺
	97	F	A	 (S)-1-(4-(8-((2-氟-3-甲基-4-((5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-6-甲基-3,6-二氮雜螺[3.4]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (dt, J = 19.1, 9.3 Hz, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 5.79 - 5.69 (m, 1H), 5.05 (d, J = 75.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 173.8, 13.3 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.17 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.55 (m, 4H), 2.19 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.45 - 1.18 (m, 3H)。 LCMS：方法G；滯留時間：1.40 min MS (ESI, m/z)：552 [M+H]⁺

	實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物性資料 (1H NMR及MS)
	98	K	A	 2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-N-(7-乙氧基-1-(2-(內-2-烯醯基)-2-氮雜螺[3.4]辛-6-基)-1,3-苯并二唑-2-基)吡啶-4-甲醯胺	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.23-6.14 (m, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 4H), 3.81-3.66 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：0.98 min MS (ESI, m/z)：527 [M+H]$^+$
	99	K	A	 (S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2-(二氟甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.99-8.94 (m, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.98-7.85 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.98-6.85 (m, 2H), 6.55-6.27 (m, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 5.85-5.71 (m, 1H), 5.17-4.62 (m, 3H), 4.53-4.11 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。 LCMS：方法J；滯留時間：1.04 min MS (ESI, m/z)：577 [M+H]$^+$

實例	合成方法	偶合方法	化合物結構	物理資料 (1H NMR及MS)
100	K	A	 1-((2R,3R)-4-(8-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2,3-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H)。 LCMS：方法M；滯留時間：1.27 min MS (ESI, m/z)：555 [M+H]+

[0639]

生物化學激酶分析

Ba/F3穩定細胞株之產生

編碼HER2-A775_G776insYVMA（「HER2-YVMA」）之基因在GeneRay合成，選殖入反轉錄病毒構築體pMSCV-puro (Biovector)中，且包裝於反轉錄病毒顆粒中。使用病毒感染Ba/F3細胞(RIKEN) 1天，感染倍率：1或10。將經感染細胞在補充有小鼠IL-3 (10 ng/mL)之培養基(含10%胎牛血清及1%鏈黴素及青黴素之RPMI-1640)中復原2天，且藉由IL-3停止補充及嘌呤黴素(0.8 μg/mL)來選擇穩定細胞株，持續7天。藉由在含有嘌呤黴素(0.8 μg/mL)之無IL-3培養基中的單細胞稀釋來選擇單純系。藉由桑格定序(Sanger sequencing)及西方墨點法，使用以下抗體來證實所要基因之轉化：HER2 (CST #2242)。

【0640】 除Ba/F3s以外，亦使用兩種市售細胞株。NCI-H1781為攜帶HER2-A775_G776insV-G776C之HER2外顯子20插入細胞株。A431具有野生型EGFR基因擴增。

【0641】

細胞磷酸化分析

將Ba/F3細胞以50,000個細胞/孔(40 μL)或者將NCI-H1781細胞或A431細胞以12,500個細胞/孔(40 μL)塗鋪於384孔盤中後保持1天。接著使用TECAN EVO200液體處置器按3倍稀釋系列添加測試化合物(40 nL)，且培育5小時。僅對於A431中之pEGFR分析，用EGF (30 ng/mL)短暫刺激細胞15分鐘。使用Apricot Designs移除培養基。使用磷酸-EGFR Tyr1068 AlphaLISA套組(「pEGFR」；PerkinElmer #ALSU-PEGFR-B10K)、磷酸-ERK Thr202/Tyr204 AlphaLISA套組(「pERK」；PerkinElmer #ALSU-PERK-A10K)或磷酸-ErbB2 Tyr1221/1222 AlphaLISA套組(「pHER2」；PerkinElmer #ALSU-PEB2-A10K)，根據製造商說明書來分析磷蛋白。簡言之，用含有蛋白酶抑制劑及磷酸酶抑制劑混合物之溶解緩衝液(10 μL)使細胞溶解。將溶解物轉移至新的光學盤中，與受體混合物(5 μL)一起在室溫下避光培育1.5-2小時，接著與供體混合物(5 μL)避光混合過夜。使用適當的AlphaLISA設置在盤讀取器上量測螢光。使用四參數邏輯回歸由抑制百分比及抑制劑濃度計算半最大抑制濃度(IC_{50})。化合物效力可藉由對IC_{50}值進行分組來說明：A組為高效力，IC_{50} < 100 nM；B組為中等效力，100 nM ≤ IC_{50} <500 nM；C組為低效力，500 nM ≤ IC_{50} < 1000 nM；且D組為極低效力，IC_{50} ≥ 1000 nM。例示性資料在**表11**中給出。

【0642】 HER2在活化時磷酸化。因此，磷酸-HER2指示細胞中之HER2活性。亦預期強力抑制中靶細胞(Ba/F3s及NCI-H1781)之磷酸化的化合物抑制/HER2在表現HER2之人類癌症中的信號傳導，從而支持此類化合物之潛在臨床功效。類似地，預期未強力抑制具有野生型EGFR擴增之脫靶A431細胞之磷酸化的化合物不充分地抑制人類中之野生型EGFR信號傳導，且因此避免了由野生型EGFR抑制引起的臨床毒性。

表11：細胞磷酸化分析IC_{50}概述

A < 100 nM ≤ B < 500 nM < C < ≤ 1000 nM ≤ D

化合物編號	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
1	B	B	A
2	C	C	A
5	D	D	A
6	B	B	
7	B	B	
8	D	D	
9	C	B	A
10	B	A	
11		D	
12	C	C	A
13	D	B	A
14	D	D	A
15	D	D	
16	C	C	
17	D	D	
18	C	C	A
19		D	A
20	D	D	
21	D	D	A
22	C	D	
23		D	A
24		D	
25	D	D	
26	D	D	
27	D	D	
28	D	D	
29		D	
30		D	
31	D	D	
32	C		
33	D	D	

化合物編號	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
34		D	
35	D	D	
36	D	D	
37	D	C	
38		D	
39	D	D	
40	A	A	
41	A	A	
42		D	
43	B	B	
44		D	
45	D	D	
46		D	
47		D	
48		D	
49	D	D	A
50		D	A
51	D	D	A
52	D	D	A
53	D	D	A
54	B	C	A
55	B	D	A
56		C	A
57		B	
58	D	D	
59		D	A
60	D	C	A
61	D		
62	D	D	A
63	D	D	B
64	D	D	A
65	D	D	
66		B	
67	C	D	
68	B	C	
69	B	C	
70	B	B	
71	B	B	
72	B	A	
73	B	B	
74	A	B	
75	B	C	
76		D	
77		B	
78	D	D	
79		D	
80	C	D	

化合物編號	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
81	B	B	
82	B	A	
83	B	B	
84	B	C	
85	D	D	
86	B	B	
92		D	
93		D	
94	D	C	
95	D	D	
96	D	D	
97	C		
98		C	
99		A	
100	B	D	

【0643】

細胞增殖分析

將Ba/F3細胞以1,000個細胞/孔(40 μL)或者將NCI-H1781或A431細胞以2,000個細胞/孔(40 μL)塗鋪於384孔盤中後保持1天。接著使用TECAN EVO200液體處置器按3倍稀釋系列添加測試化合物(40 nL)，且培育48小時(「2天」)、72小時(「3天」)，或培育48小時之後更新化合物溶液且進一步培育72小時(「2天/3天」)。72小時分析對於生長緩慢之NCI-H1781細胞為必要的，且在第3天再供應新鮮化合物避免了在72小時內由於細胞培養基中之化合物降解產生的潛在干擾作用。將培養盤在室溫下平衡15分鐘，接著添加40 μL CellTiter-Glo試劑(Promega)。在盤讀取器上量測發光。使用四參數邏輯回歸由抑制百分比及抑制劑濃度計算半最大抑制濃度(IC_{50})。A431及NCI-H1781顯示具有兩個拐折點之兩階段生長抑制特性：第一個拐折點與中靶抑制相關，而第二個拐折點與脫靶毒性相關。在此等情況下，僅繪製第一拐折之回歸曲線以準確量測中靶生長抑制作用。化合物效力可藉由對IC_{50}值進行分組來說明：A組為高效力，IC_{50}

< 100 nM；B組為中等效力，100 nM ≤ IC_{50} < 500 nM；C組為低效力，500 nM ≤ IC_{50} < 1,000 nM；且D組為極低效力，IC_{50} ≥ 1,000 nM。例示性資料在**表12**中給出。

【0644】 Ba/F3、NCI-H1781及A431增殖由致癌基因驅動，其驅動方式與人類中之癌細胞增殖由等效致癌基因之表現驅動的方式相同。因此，亦預期強力抑制中靶細胞(Ba/F3s及NCI-H1781)之增殖的化合物抑制表現等效致癌基因之人類癌症，從而支持此類化合物之潛在臨床功效。類似地，預期未強力抑制具有野生型EGFR擴增之脫靶A431細胞的化合物不充分地抑制人類中之野生型EGFR，且因此避免了由野生型EGFR抑制引起的臨床毒性。

表12：細胞增殖分析IC_{50}概述

A < 100 nM ≤ B < 500 nM ≤ C < 1000 nM ≤ D

化合物編號	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
1	A	A
2	A	A
5	A	B
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	
11	A	B
12	A	A
13	A	A
14	B	
15	A	B
16	A	B
17	A	A
18	A	A
19	B	
20	A	A
21	B	B
22	A	A
23	C	
24	C	
25	B	

化合物編號	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
26	A	A
27	B	
28	B	
29	A	A
30	B	
31	D	D
32	A	A
33	B	
34	B	B
35	A	B
36	B	B
37	A	A
38	B	B
39	B	C
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	A	A
44	B	B
45	A	B
46	B	
47	B	
48	B	
49	A	A
50		B
51	A	
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	
56	A	
57	A	
58	A	
59	C	
60	A	
61	B	
62	A	
63	C	
64	B	
65	B	
66	A	
67	A	
68	A	
69	A	
70	A	
71	B	
72	A	
73	A	

化合物編號	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
74	A	
75	A	
76	B	
77	A	
78	B	
79	C	
80	A	
81	A	
82	A	
83	A	
84	A	
85	A	
86	A	
92	A	
93	A	
94	A	
95	A	
96	B	
97	A	
98	A	
99	A	
100	A	

【0645】

藥物動力學分析

大鼠藥物動力學研究：在適合媒劑(例如，含20% HP-b-CD之DI水)中向雄性Han Wistar大鼠以IV投與方式給與1 mg/kg之測試化合物及/或以經口管飼方式給與10 mg/kg之測試化合物。在給藥後之多個時間點，自頸靜脈收集血液樣品。在各時間點收集大約0.2 mL血液，且將其轉移至含有EDTA-K2之塑膠微量離心管中。將具有血液樣品及抗凝血劑之收集管倒轉若干次以適當混合，且在離心之前將其置放於濕冰上。在攝氏4度下將血液樣品以4000 g離心5分鐘以分離血漿。在分析之前將血漿儲存在攝氏-75度下。使用LC-MS/MS方法分析血漿樣品中之測試化合物之濃度。使用WinNonlin (PhoenixTM，版本8.3)或其他類似軟體來進行藥物動力學計算。可由血漿濃度與時間資料計算的例示性藥物動力學參數如下：

IV彈丸注射投與：T1/2、C0、AUClast、AUCinf、MRTlast、Cl、Vss、回歸點數目。

PO投與：F、T1/2、Cmax、Tmax、MRTlast、AUCinf、AUClast、回歸點數目。

【0646】小鼠藥物動力學研究：在適合媒劑(例如，含20% HP-b-CD之DI水)中向雌性Balb/C小鼠IV給與1 mg/kg之測試化合物及/或經口給與10 mg/kg之測試化合物。在給藥後之多個時間點自頦背靜脈或心臟穿刺收集血液樣品。在各時間點收集大約0.03 mL血液樣品，且將其轉移至含有肝素-Na之塑膠微量離心管中。將具有血液樣品及抗凝血劑之收集管倒轉若干次以適當混合，且在離心之前將其置放於濕冰上。在攝氏4度下將血液樣品以4000 g離心5分鐘以獲得血漿。在分析之前將血漿儲存在攝氏-75度下。使用LC-MS/MS方法分析血漿樣品中之化合物之濃度。使用WinNonlin (PhoenixTM，版本8.3)或其他類似軟體來進行藥物動力學計算。可由血漿濃度與時間資料計算的例示性藥物動力學參數如下：

IV彈丸注射投與：T1/2、C0、AUClast、AUCinf、MRTlast、Cl、Vss、回歸點數目。

PO投與：F、T1/2、Cmax、Tmax、MRTlast、AUCinf、AUClast、回歸點數目。

【0647】

NIH-MDCKII-MDR1細胞中之雙向滲透性

將來自國立衛生研究院(National Institutes of Health，NIH)之MDCKII-MDR1細胞接種至96孔Transwell盤中之膜上，以形成匯合細胞單層。在輸送緩衝液(HBSS、HEPES，pH 7.4)中製備1 μM之測試化合物

及參考化合物，且將其添加至頂端隔室(對於A→B)或底外側隔室(對於B→A)中。振盪該等盤且接著培育。自頂端及底外側兩者獲得等分試樣，且將其轉移至含有淬滅緩衝液之新盤中。將此等盤渦旋且離心，且將上清液之等分試樣與水混合且藉由LC/MS/MS分析。所有培育均一式兩份地進行。用標記物螢光黃(Lucifer Yellow)確認單層完整性。

[0648] 可使用以下等式計算以公分/秒為單位之表觀滲透係數(P_{app})，以用於MDCK-MDR1藥物輸送分析：

$$P_{app} = (V_A \times [藥物]_{受體})/(面積 \times 時間 \times [藥物]_{初始,供體})$$

其中V_A為受體孔中之體積(以mL為單位)，面積為膜之表面積(對於Transwell-96孔可滲透性支撐物為0.143 cm^2)，且時間為以秒為單位之總輸送時間。

[0649] 流出比率可使用以下等式測定：

$$流出比率 = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

其中Papp (B-A)指示底外側至頂端方向之表觀滲透係數，且Papp (A-B)指示頂端至底外側方向之表觀滲透係數。

[0650] 質量平衡(回收%)可使用以下等式測定：

$$回收\% = \frac{[藥物]_{受體} \times V_A + [藥物]_{供體} \times V_D}{[藥物]_{初始,供體} \times V_D} \times 100$$

其中VA為受體孔中之體積(以mL為單位) (0.235 mL，用於Ap→B1流動，及0.075 mL，用於B1→Ap)，VD為供體孔中之體積(以mL為單位) (0.075 mL，用於Ap→B1流動，及0.235 mL，用於B1→Ap)。

[0651] 可使用以下等式計算以百分比(%)為單位之螢光黃滲漏：

$$LY滲漏\% = 100 \times [LY]_{受體}/([LY]_{供體}+[LY]_{受體})$$

滲漏率<1%為可接受的，其指示非常合格的MDCK-MDR1單層。

【0652】

大鼠及小鼠中之Kp及Kpuu量測

在適合的調配物(例如，含20% HP-b-CD之DI水)中製備目標劑量(例如10 mg/kg)之測試化合物，且向雄性Wistar Han大鼠或BALB/c小鼠PO投與。在預先指定的時間量(例如1小時)之後，處死動物，且收集腦及血液樣品。使用LC/MS/MS分析血漿、腦勻漿及CSF樣品(僅針對大鼠)中之測試化合物之濃度。血漿及腦中之結合量測可使用快速平衡滲析裝置(Rapid Equilibrium Dialysis Device)進行。

【0653】 測試物品在血漿及腦勻漿中之未結合分數、在腦中之未結合分數以及在血漿及腦中之游離濃度可如下計算：

Fu mea (%) = 受體腔室峰面積比/供體腔室峰面積比*100%

Fu血漿(%) = Fu mea (%)

Fu腦(%) = 1/D / ((1/Fu mea - 1) + 1/D)*100%

D為勻漿之稀釋因數。

【0654】 替代地，可在分開的活體外實驗中量測血漿及腦勻漿中之未結合分數。對於腦結合，自經放血之大鼠或小鼠獲得腦組織，稱重，且用緩衝液以1:4之腦重量(g)與水體積(mL)比率使腦組織均質化。將腦勻漿及測試化合物添加至新塑膠盤或單獨塑膠管之各小瓶中且渦旋。移除等分試樣且轉移至96孔盤中以充當對照樣品。將剩餘樣品在CO_2培育箱中培育。在培育之後，將加標腦勻漿之等分試樣轉移至96孔盤中以用於分析。滲析細胞負載有腦勻漿樣品且相對於相同體積之滲析緩衝液(PBS)進行滲析。在滲析之後，將來自緩衝液及腦勻漿腔室之等分試樣添加至單獨的管中以用於分析。所有測試化合物在腦勻漿分析中均一式兩份地測試。

[0655] 對於血漿蛋白結合，遵循類似程序，使用來自大鼠或小鼠之血漿。將血漿及測試化合物添加至新型膠盤或單獨型膠管之各小瓶中且渦旋。移除等分試樣且轉移至96孔盤中以充當對照樣品。將剩餘樣品在CO_2培育箱中培育。在培育之後，將加標血漿之等分試樣轉移至96孔盤中以用於分析。滲析細胞負載有血漿樣品且相對於相同體積之滲析緩衝液(PBS)進行滲析。在滲析之後，將來自緩衝液及血漿腔室之等分試樣添加至單獨的管中以用於分析。所有測試化合物在血漿蛋白結合分析中均一式兩份地測試。

未結合% = (緩衝液腔室面積比/血漿或血漿腔室面積比) × 100%

結合% = 100% − 游離%

回收% = (緩衝液腔室面積比 + 血漿或血漿腔室面積比)/(總樣品面積比) × 100

剩餘% = 6小時面積比/0小時面積比 × 100%

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

腦未結合% =1/D/((1/(未結合%/100)−1)+1/D) × 100

D意謂製備腦勻漿時之稀釋因數。

游離血漿濃度 = 血漿濃度 * Fu血漿

游離腦濃度 = 腦濃度 * Fu腦

Kp = 腦濃度/血漿濃度

Kpuu = 游離腦濃度/游離血漿濃度

[0656]

激酶組同譜分析

使用PhosphoSens CSox Sensor平台(AssayQuant Technologies Inc)

在一組381種激酶中評估測試化合物。此分析平台使用生理學ATP濃度(1 mM)，且使用具有經最佳化之激酶識別模體的螢光受質來量測激酶活性。簡言之，將測試化合物與激酶、螢光肽受質及ATP在反應緩衝液中混合，且每2分鐘記錄螢光持續總共1.5至2小時。當未抑制時，激酶使受質磷酸化且隨時間推移誘發螢光信號，其速率可使用螢光相對於時間之初始斜率(亦稱為初始速度)來量測。激酶活性之抑制會使初始速度受到遏制。抑制活性計算為激酶在存在與不存在抑制劑情況下的初始速度之間的比率，且表示為抑制百分比。使用GraphPad Prism或GeneData Mechanistic Action軟體來處理資料。

【0657】

PDX研究

將來自模型CTG-2543 (Champions Oncology) (含有$HER2^{YVMA}$之NSCLC腫瘤模型)之腫瘤片段皮下植入雌性無胸腺裸-*Foxn1nu*小鼠之左側腹。在功效研究中，基於腫瘤體積將小鼠隨機分成5隻小鼠/組，且向該等小鼠投與媒劑或測試化合物。每週兩次量測腫瘤體積及體重。在最後一次給藥後，收集血漿樣品以用於PK分析。

【0658】 在單獨的PK/PD研究中，將CTG-2543腫瘤皮下植入小鼠中，且使其生長，隨後基於腫瘤體積將小鼠隨機分組且藉由經口管飼投與媒劑或測試化合物。在最後一次給藥後之多個時間點收集腫瘤及血液樣品以用於PK及PD分析。藉由LC-MS/MS測定血漿中之化合物濃度。藥效學量測包括西方墨點法、IHC分析及轉錄物生物標記分析。

【0659】

N87-Luc顱內功效研究

將穩定表現螢光素酶報導體之NCI-N87細胞立體定位地植入6至8週齡雌性Balb/c裸小鼠之右前腦中。在植入之後兩週，基於平均生物發光信號將小鼠隨機分為n = 10隻小鼠之組，且該等小鼠經口接受適當媒劑或不同劑量含量之測試化合物之治療。以規則時間間隔量測生物發光及體重，直至研究終點。在研究終點，將收集血液及腦樣品以用於PK量測。

【0660】

以引用方式併入

本文中提及之所有美國及PCT專利公開案以及美國專利皆在此以全文引用之方式併入，如同各個別公開案或專利專門且單獨地指示為以引用之方式併入一般。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0661】

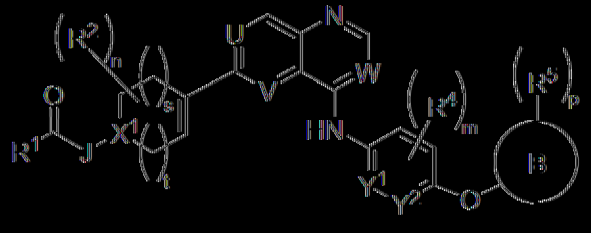
等效物

儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性的。熟習此項技術者在審閱本說明書及以下申請專利範圍後，將顯而易知本發明之許多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參考申請專利範圍確定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I-i)化合物：



(I-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

s為0、1或2；

t為1或2；

環 Ⓑ 為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烷基、烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；

R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

s為0、1或2；

t為1或2；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；其限制條件為U及V中之至少一者為N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至6員雜環；

W為N或CR^e；

R^e為氫、鹵基或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

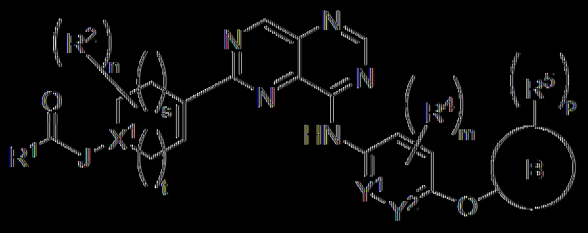
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a)：

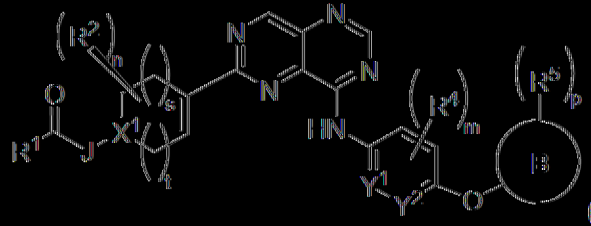


(I-i-a)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項3]

如請求項2之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a0)：

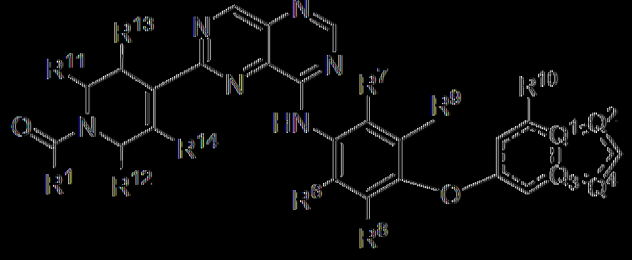


(I-i-a0)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項4]

如請求項2之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a1)：



(I-i-a1)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

R^6、R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^{10}為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

價數允許時，Q^1、Q^2、Q^3及Q^4各自獨立地為NR^f或CR^g，其限制條件為Q^1、Q^2、Q^3及Q^4中之至少一者為CR^g；

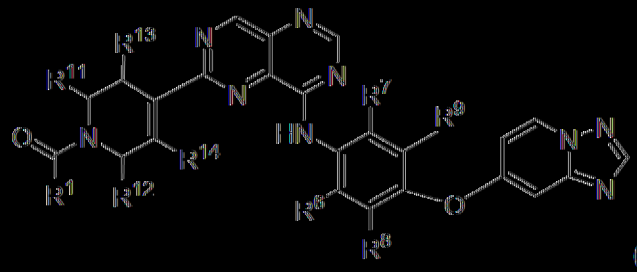
R^7在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；

R^8在每次出現時獨立地為氫、視情況經取代之C_{1-5}烷基或不存在；且

R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基，或R^{11}、R^{12}、R^{13}及R^{14}中之兩者一起形成C_{1-4}伸烷基橋。

|請求項5|

如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a2)：

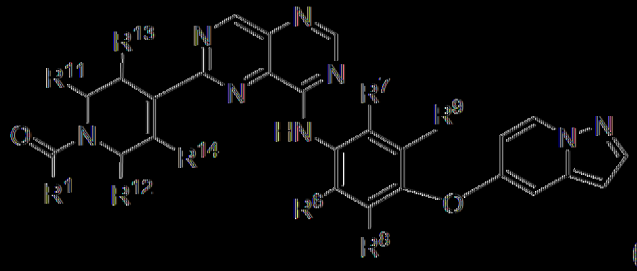


(I-i-a2)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

|請求項6|

如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a3)：

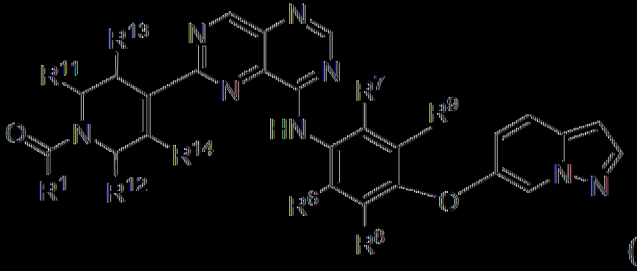


(I-i-a3)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

|請求項7|

如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a4)：

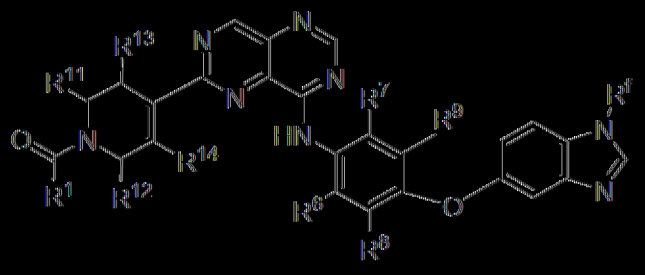


(I-i-a4)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項8]

如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a5)：

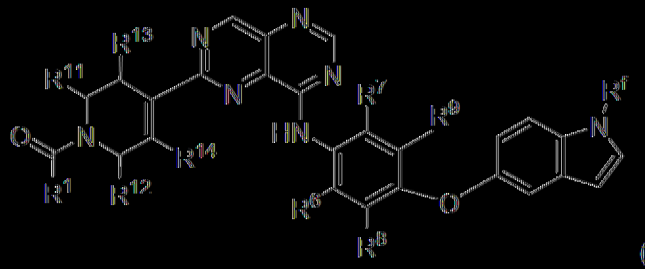


(I-i-a5)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項9]

如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(I-i-a6)：

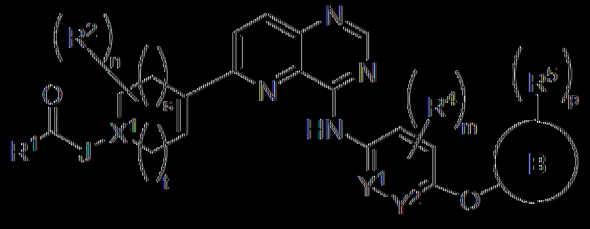


(I-i-a6)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項10]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-i-b)：

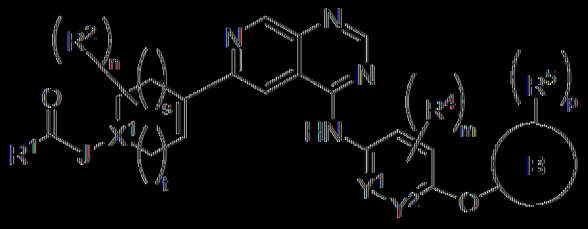


(I-i-b)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項11]

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-i-c)：



(I-i-c)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項12]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中s為0且t為1或2。

[請求項13]

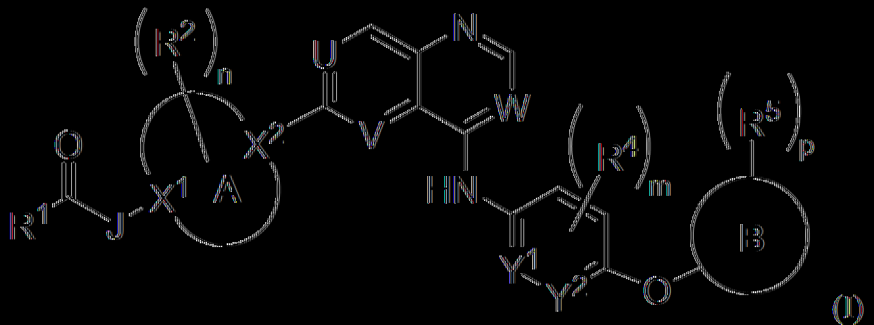
如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中s為1且t為1。

[請求項14]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中s為1且t為2。

[請求項15]

一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環 A 為6至10員雙環雜環其或3至5員或7至8員單環雜環其；

環 B 為6至10員芳其或5至10員雜芳其；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{n1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{1-5}伸烷基-O-C_{1-5}烷基、-CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個變位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非變位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；

W為N或CR^e；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至

少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

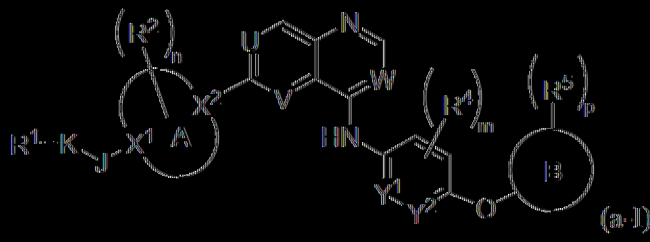
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項16]

一種式(a-I)化合物：



(a-I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

K為鍵或SO_2；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^m)_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-OC_{1-5}$烷基、$-OC_{1-5}$伸烷基$-OC_{1-5}$烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯

基；

R^{n1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4 (例如C_1-C_2)伸烷基橋；或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為-C=、-CH-或N；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；

W為N或CR^e；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

R^e為氫、鹵基(例如氟基)或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

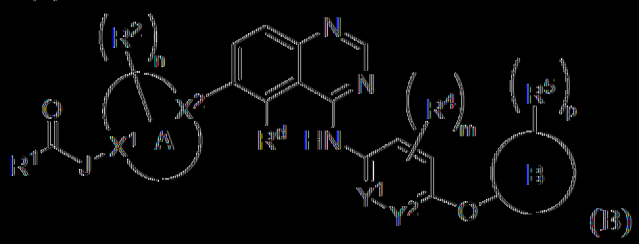
R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情

氘經取代之C1-5烷氧基；且

p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項17]

一種式(B)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R1為CN、C1-5烷基、C1-5鹵烷基、C2-5烯基、C2-5炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之Ra取代；

Ra在每次出現時獨立地為鹵基、CN、N(Rm1)2、視情況經取代之C1-5烷基、-O-C1-5烷基、-O-C1-5伸烷基-O-C1-5烷基、-CO2-C1-5烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個Ra一起形成視情況經取代之烯基；

Rm1之各例項獨立地為氫或C1-5烷基；

J為NRb且X1為CH；或J為鍵且X1為N；

Rb為氫或視情況經取代之C1-5烷基；

R2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C1-5烷基；或兩個孿位出現之R2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R2一起形成C1-C4(例如C1-C2)伸烷基橋；或Rd及出現一次之R2與插入原子一起形成

5至8員雜環；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C、CH或N；

R^d為鹵基、視情況經取代之C_{1-8}烷基或視情況經取代之C_{1-8}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-8}烷基或視情況經取代之C_{1-8}烷氧基；

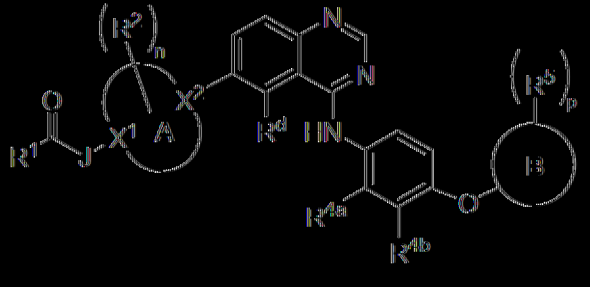
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-8}烷基或視情況經取代之C_{1-8}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項18]

如請求項16之化合物，其中該化合物具有式(B-i)：



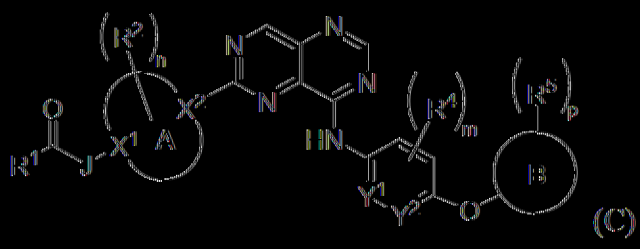
(B-i)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中R^{4a}及R^{4b}中之每一者獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-8}烷基或視情況經取代之C_{1-8}烷氧基。

[請求項19]

一種式(C)化合物：



(C)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環Ⓐ為3至10員雜環基；

環Ⓑ為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-OC_{1-5}$烷基、$-OC_{1-5}$伸烷基$-OC_{1-5}$烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個鄰位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非鄰位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)，其限制條件為當Ⓐ為具有一個或兩個N環原子之6員單環雜環基時，n為2或3；

X^2為C、CH或N；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至

少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

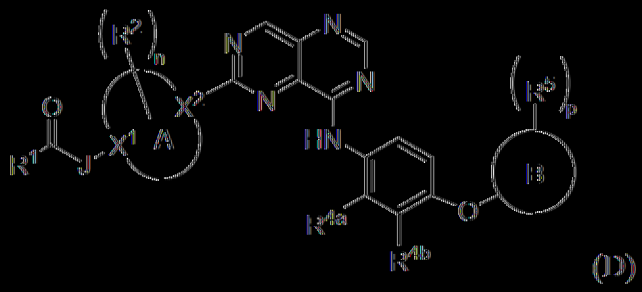
價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項20]

一種式(D)化合物：



(D)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{a1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基；或兩個geminal出現之R^2一起為側氧基部分；或兩個非geminal出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

X^2為C、CH或N；

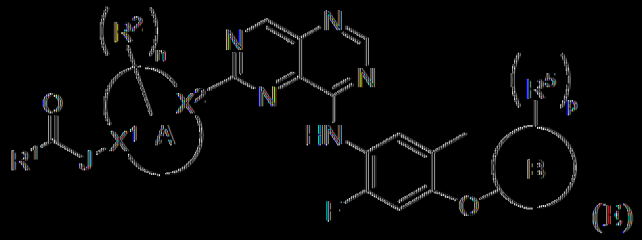
R^{4a}及R^{4b}中之每一者獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項21]

一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環A為3至10員雜環基；

環B為6至10員芳基或5至10員雜芳基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜

環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-OC_{1-5}$烷基、$-OC_{1-5}$伸烷基$-OC_{1-5}$烷基、$-CO_2C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_{1-4}伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數(包括本數)；

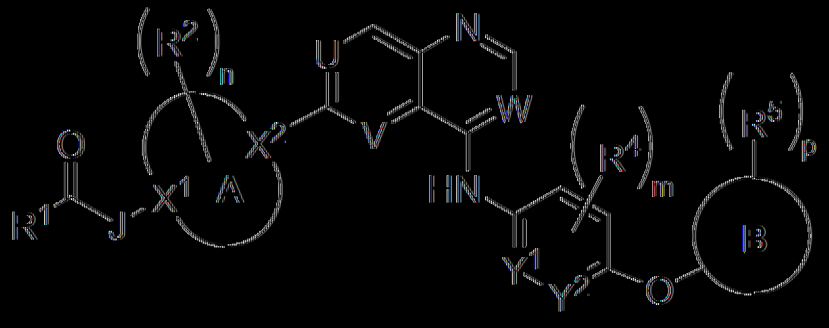
X^2為C、CH_2或N；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項22]

一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，

其中：

環Ⓐ為部分不飽和的3至8員單環雜環基；

R^1為CN、C_{1-5}烷基、C_{1-5}鹵烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基或3至6員雜環基，其中該烯基、炔基或雜環基視情況經出現一或多次之R^a取代；

R^a在每次出現時獨立地為鹵基、CN、$N(R^{a1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、$-O-C_{1-5}$烷基、$-O-C_{1-5}$伸烷基$-O-C_{1-5}$烷基、$-CO_2-C_{1-5}$烷基或視情況經取代之3至6員雜環基，或兩個R^a一起形成視情況經取代之烯基；

R^{a1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基；

J為NR^b且X^1為CH；或J為鍵且X^1為N；

R^b為氫或視情況經取代之C_{1-5}烷基；

R^2在每次出現時獨立地為視情況經取代之C_{1-5}烷基；或兩個孿位出現之R^2一起形成側氧基部分；或兩個非孿位出現之R^2一起形成C_1-C_4（例如C_1-C_2）伸烷基橋；

價數允許時，n為0或1至3之整數（包括本數）；

X^2為C、$-CH-$或N；

U為CR^c或N；

V為CR^d或N；其限制條件為U及V中之至少一者為N；

R^c為氫、鹵基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

R^d為氫、鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成3至6員雜環；

W為N或CR^c；

R^c為氫、鹵基（例如氟基）或氰基；

Y^1及Y^2各自獨立地為CH、CR^4或N，其限制條件為Y^1及Y^2中之至少一者為CH或CR^4；

R^4在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；

價數允許時，m為0或1至4之整數(包括本數)；

R^5在每次出現時獨立地為鹵基、視情況經取代之C_{1-5}烷基或視情況經取代之C_{1-5}烷氧基；且

價數允許時，p為0或1至3之整數(包括本數)。

[請求項23]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環Ⓐ為包含至少一個氮原子之4至7員單環雜環基。

[請求項24]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環Ⓐ為6至10員螺雙環雜環基或稠合雙環雜環基。

[請求項25]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環Ⓐ包含有一個且僅有一個雙鍵。

[請求項26]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環Ⓐ為氮雜環丁烷基、螺環雙氮雜環丁烷基、吡咯啶基、吡咯啉基、哌啶基、哌啉基、四氫吡啶基、氮雜環庚烷基或四氫氮呯基。

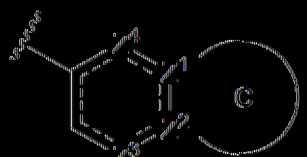
[請求項27]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環 為5員至10員雜芳基。

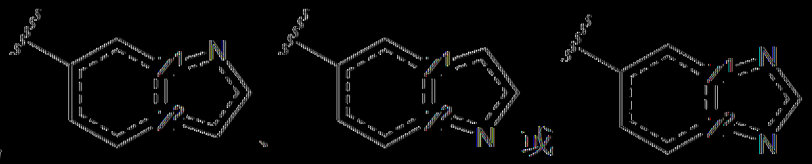
[請求項28]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環為9員雙環雜芳基。

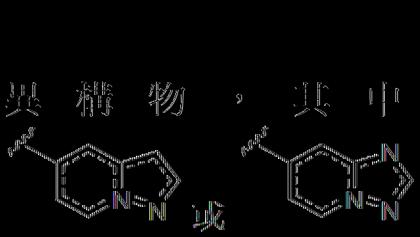
[請求項29]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環為  ，(包括Z^1及Z^2)為5或6員雜芳基；價數允許時，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地為C或N；且價數允許時，環之任一原子可經R^5取代。

[請求項30]

如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環為  ，且價數允許時，環之任一原子可經R^5取代。

[請求項31]

如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中環為  ，且價數允許時，環之任一原子可經R^5取代。

[請求項32]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{1-5}烷基。

【請求項33】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{2-5}烯基。

【請求項34】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1為視情況經出現一或多次之R^a取代的C_{2-5}炔基。

【請求項35】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1為乙烯基、乙炔基、甲基、乙基或環氧乙烷基。

【請求項36】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1經至少一個為CN、F、Cl、$-CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-CO_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$、(N-味啉基)甲基或吡咯啶基之R^a取代。

【請求項37】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1未經取代。

【請求項38】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中J為NR^b；且X^1為CH。

[請求項39]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中J為鍵且X^1為N。

[請求項40]

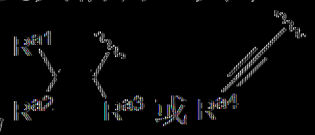
如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中K為SO_2。

[請求項41]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中J為鍵；K為鍵；且R1為CN。

[請求項42]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中

R^1為  ；

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}及R^{a4}各自獨立地為氫、鹵基、CN、$N(R^{m1})_2$、視情況經取代之C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CH_2O-$(CH_2)_{1-2}$-O-C_{1-5}烷基、視情況經取代之CO_2-C_{1-5}烷基或視情況經取代之3至6員雜環基；且

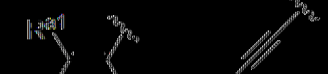
R^{m1}之各例項獨立地為氫或C_{1-5}烷基。

[請求項43]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^2在每次出現時獨立地為CH_3或CH_2F，或兩個

鍵位出現之R^2一起形成側氧基部分，或兩個非鍵位出現之R^2一起形成環中基或伸乙基橋，或R^d及出現一次之R^2與插入原子一起形成雜環。

[請求項44]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^1為  ；且R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}及R^{a4}為氫。

[請求項45]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中X^2為C。

[請求項46]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中X^2為N。

[請求項47]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中X^2為CH。

[請求項48]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中U為CR^c。

[請求項49]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^c為氫或氟基。

[請求項50]

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異

構物或互變異構物，其中U為N。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中V為CR^d。

【請求項52】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^d為氫、氟基、甲基或甲氧基。

【請求項53】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中V為N。

【請求項54】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中W為N。

【請求項55】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中W為CR^e。

【請求項56】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中W為CH或CF。

【請求項57】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中Y^1及Y^2為CR^4。

【請求項58】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異

構物或互變異構物，其中Y^1為CR^4；且Y^2為N。

【請求項59】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^4在每次出現時獨立地為氟基、氯基、甲基、甲氧基或二氟甲基。

【請求項60】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中n為0。

【請求項61】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中n為1至2之整數。

【請求項62】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中m為0、1或2。

【請求項63】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中m為2。

【請求項64】

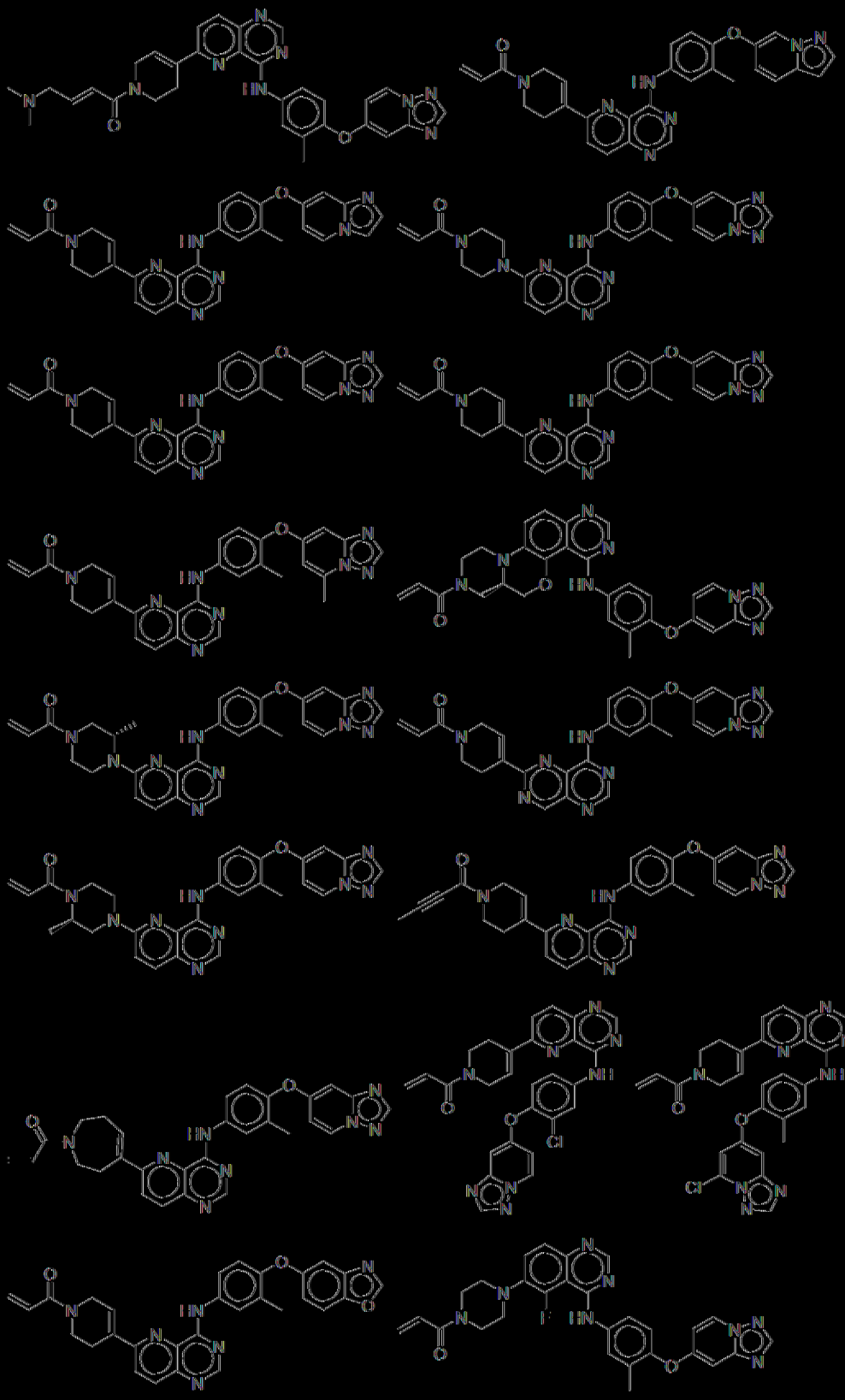
如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中R^5在每次出現時獨立地為氟基、氯基、甲基、乙基或甲氧基。

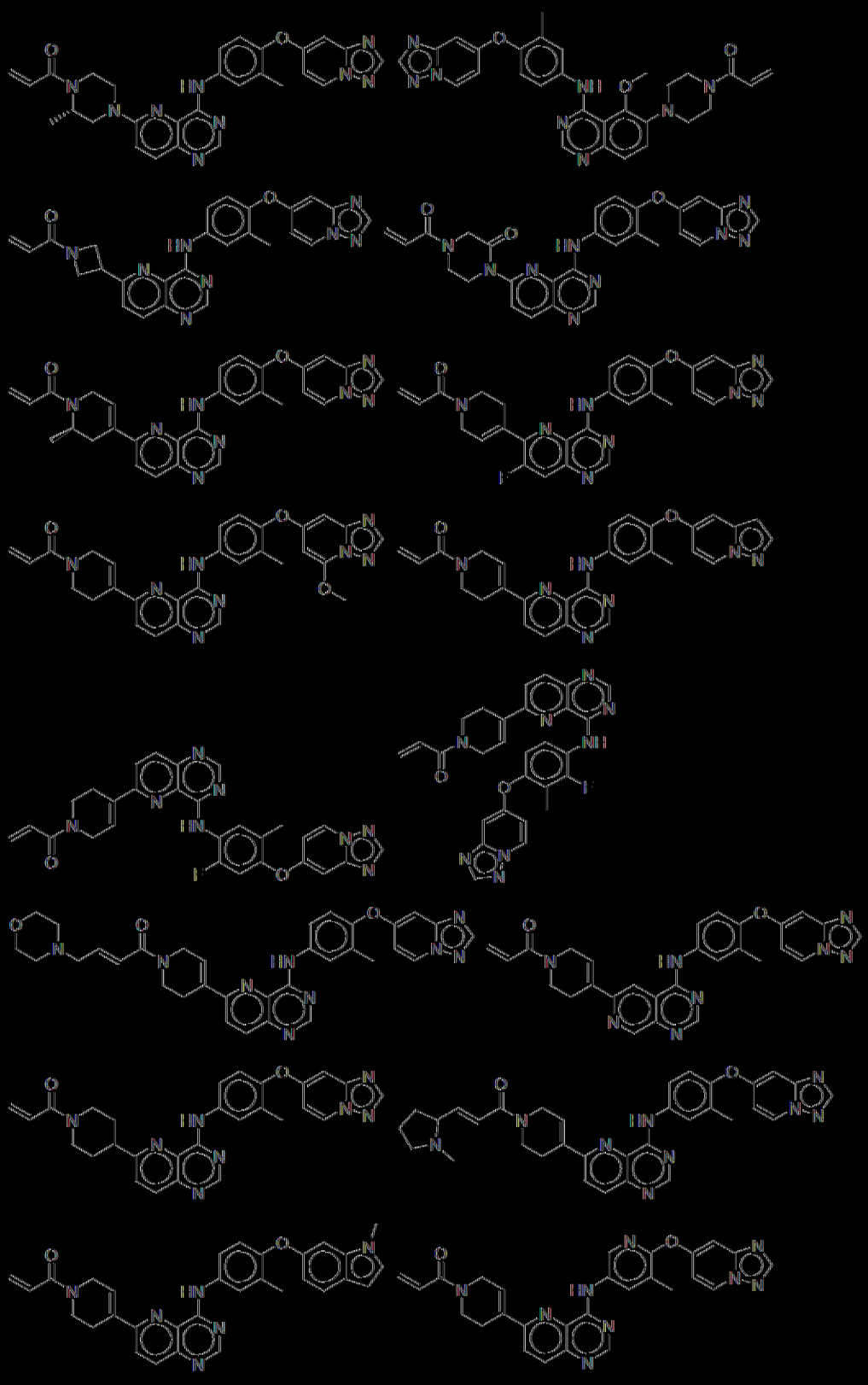
【請求項65】

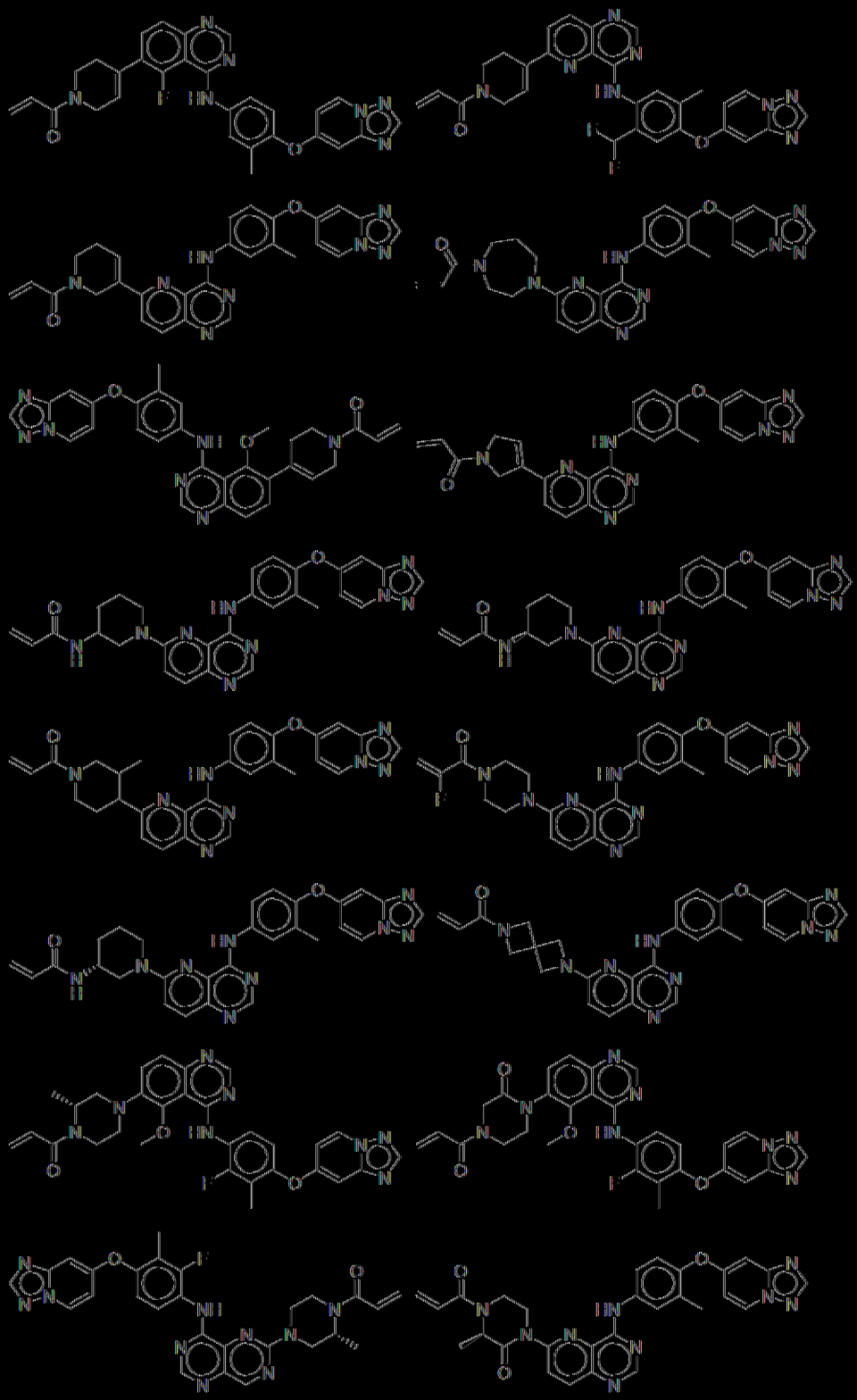
如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物，其中p為0。

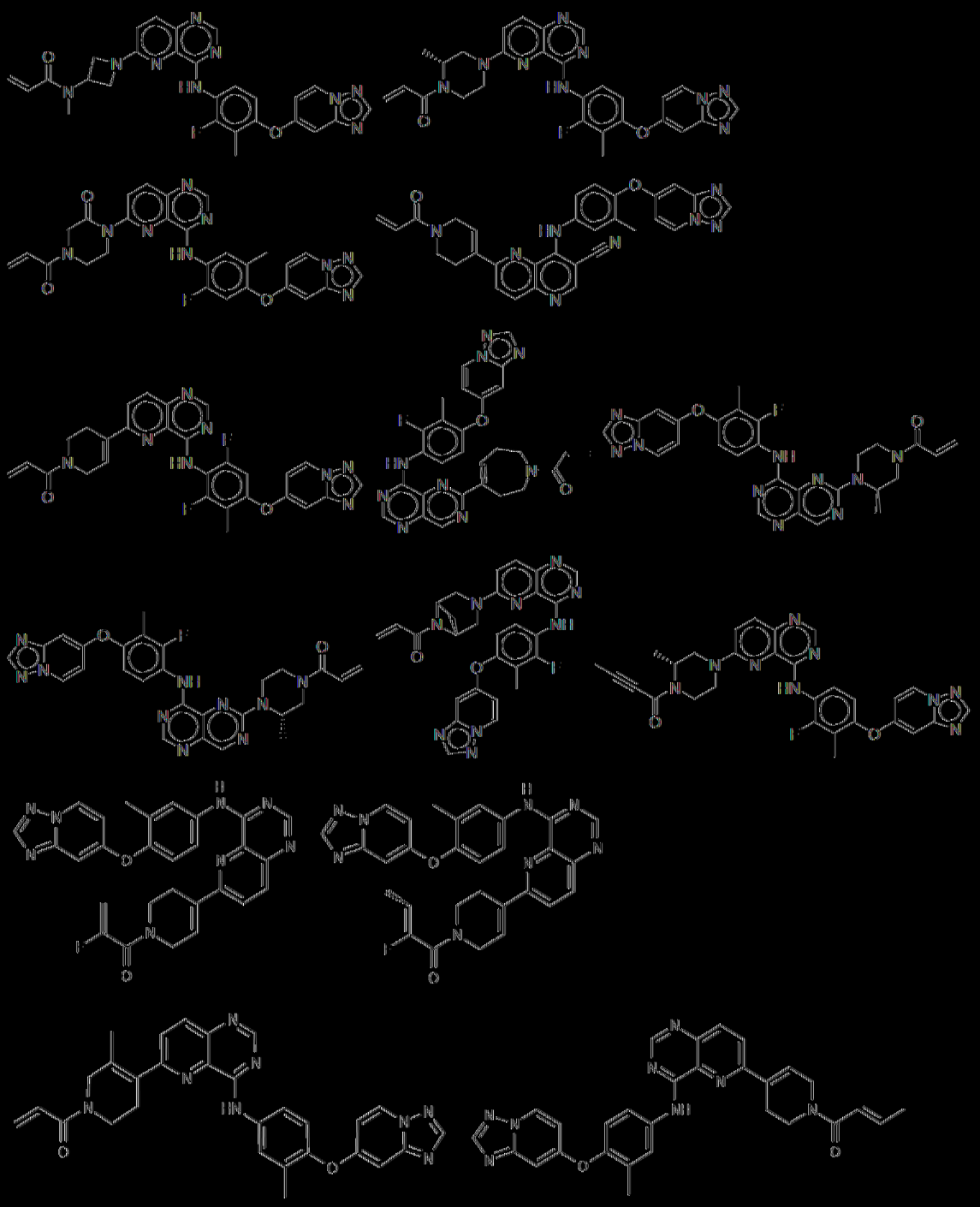
【請求項66】

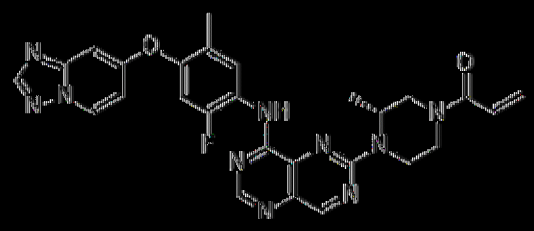
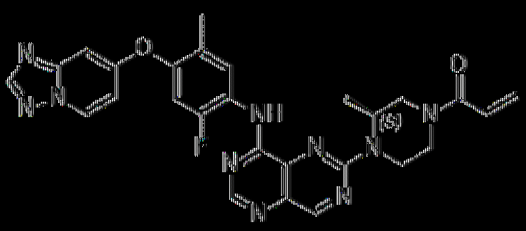
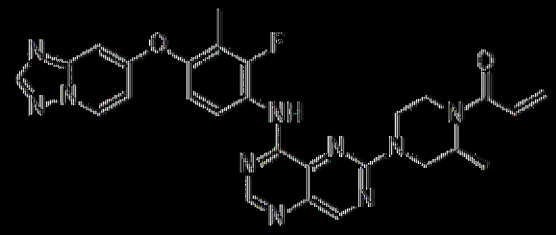
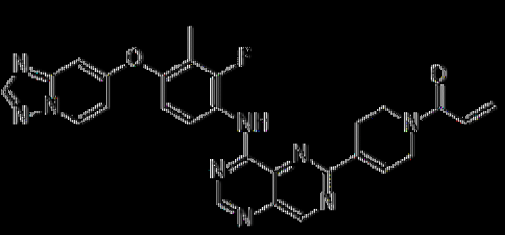
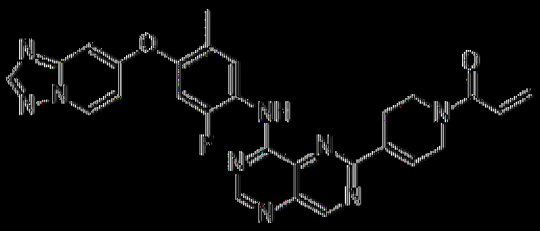
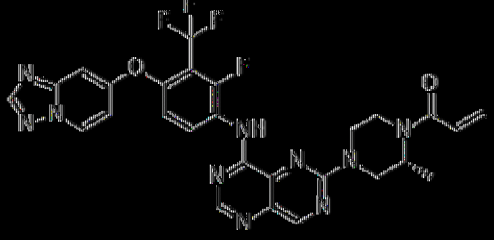
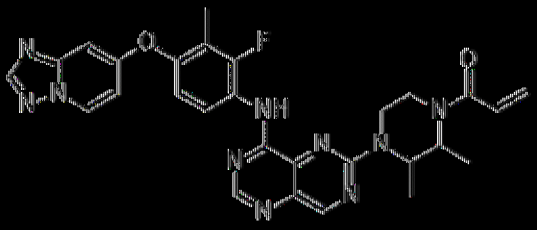
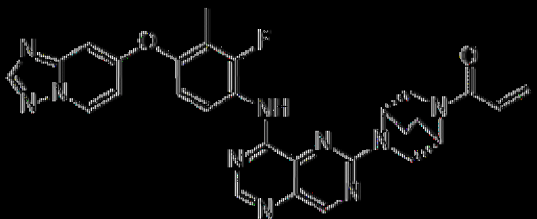
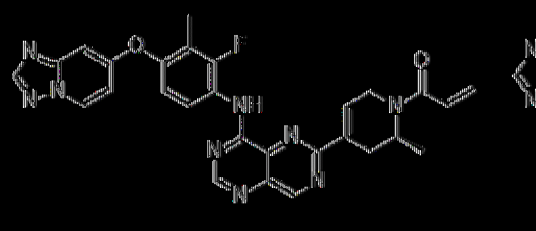
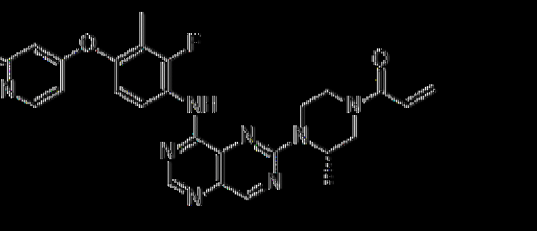
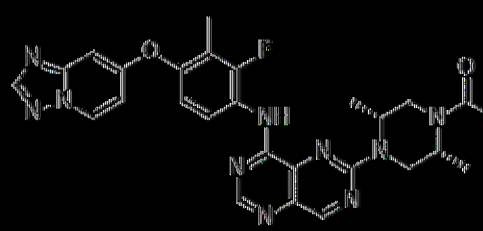
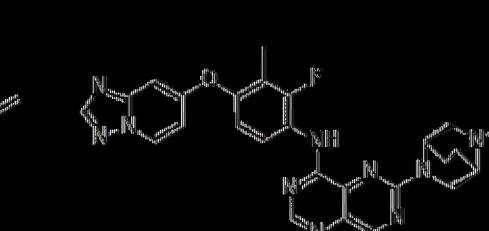
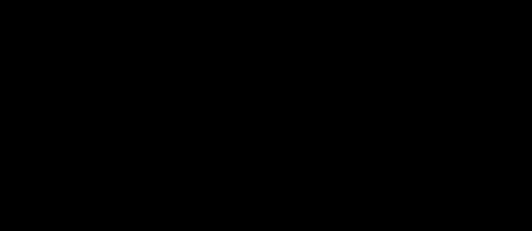
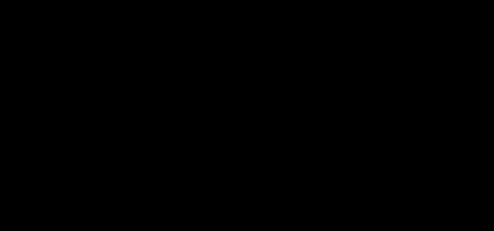
一種化合物，其係選自由以下組成之群：

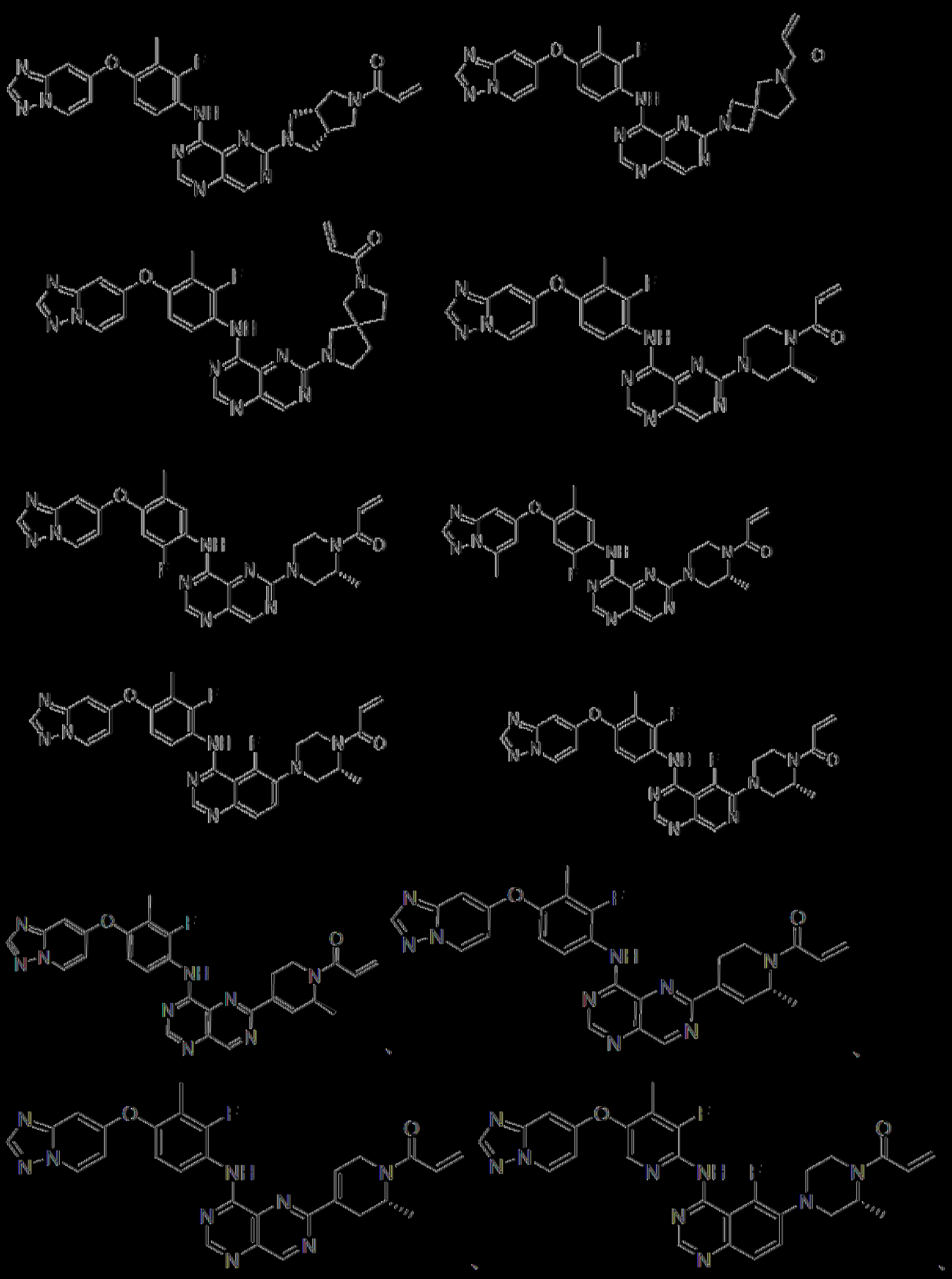


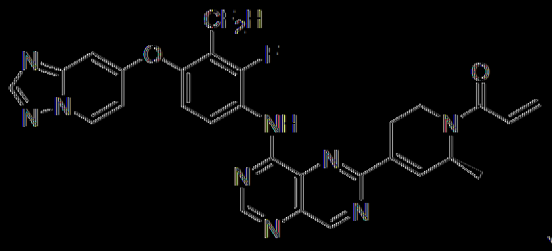


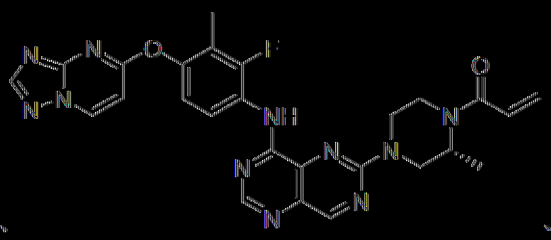


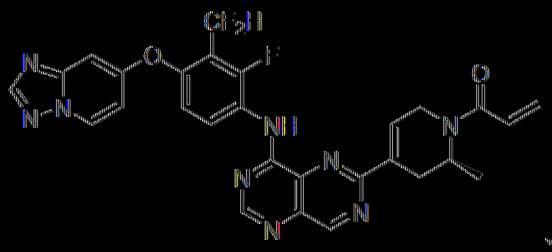


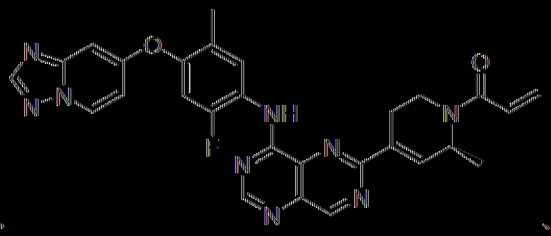















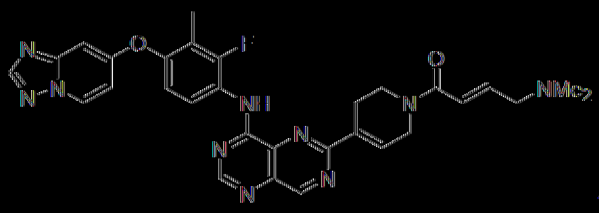


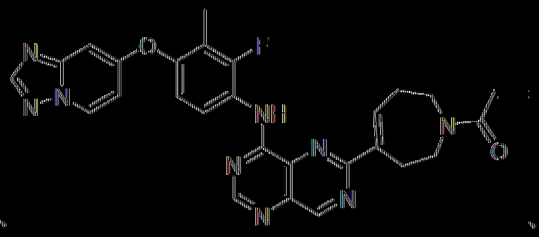


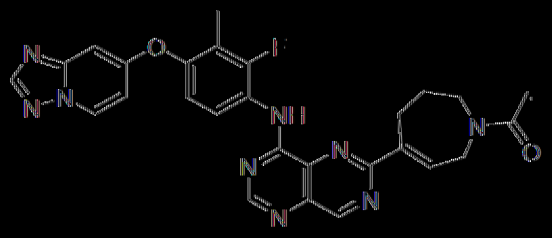


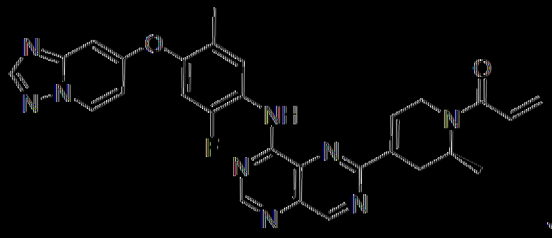


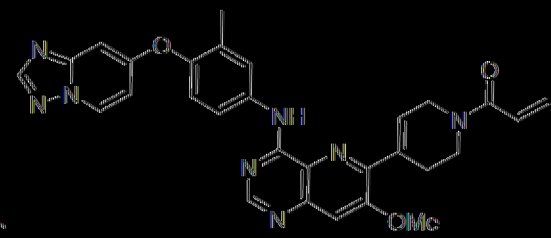


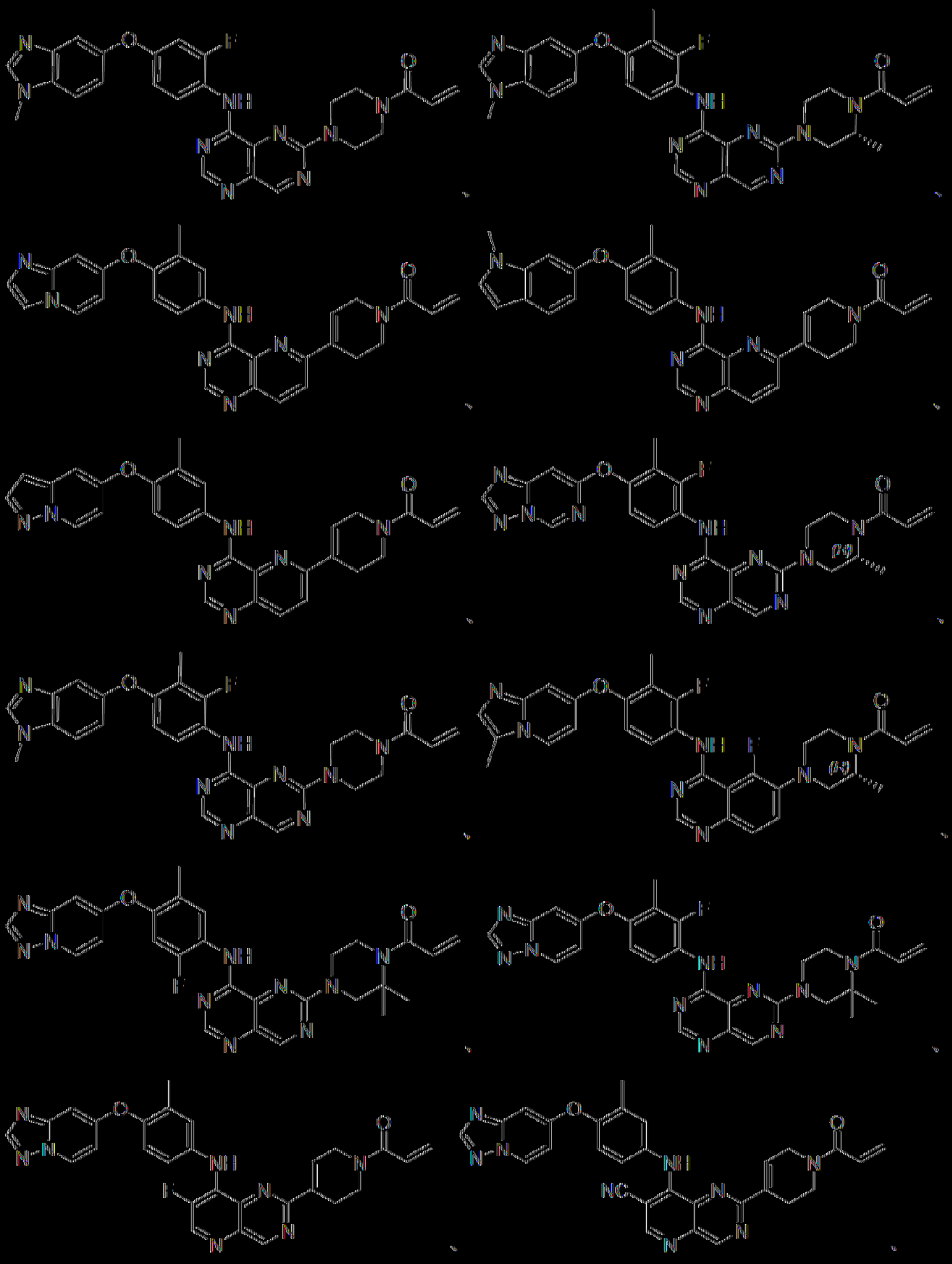


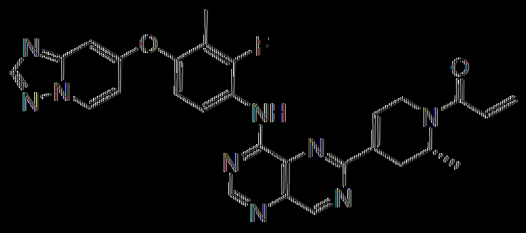
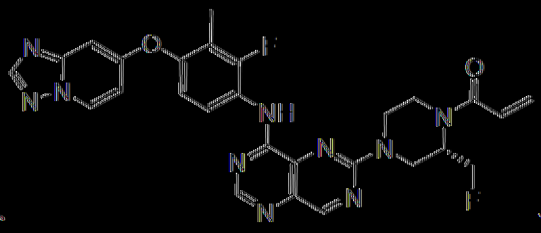
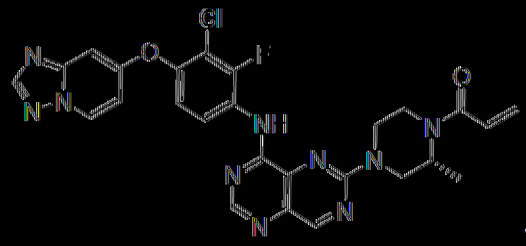
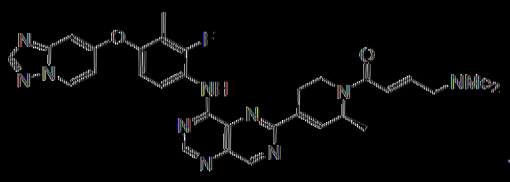
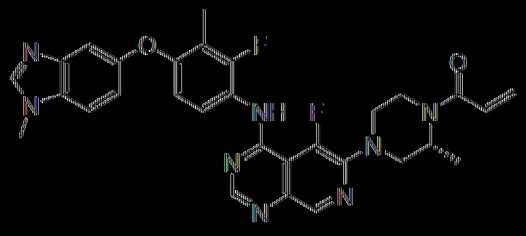
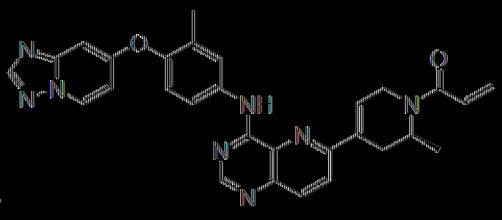
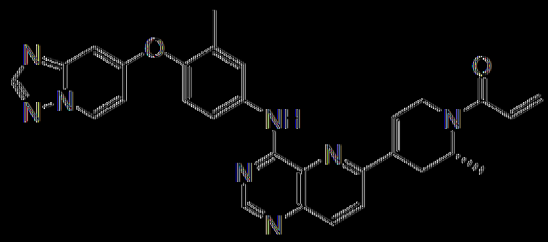
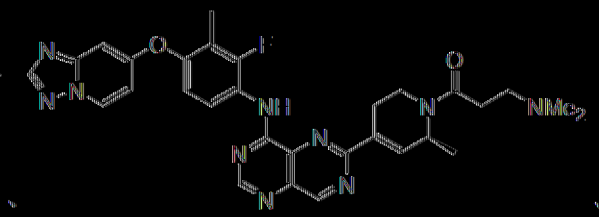
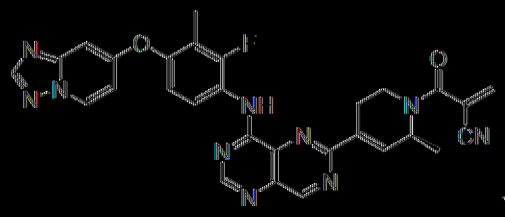
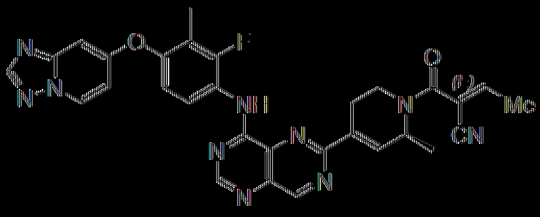
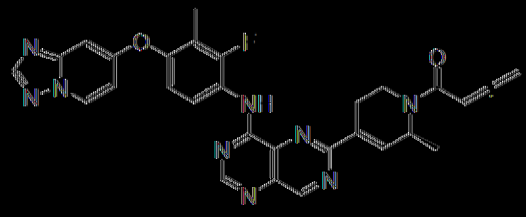
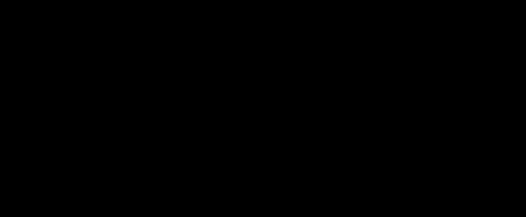
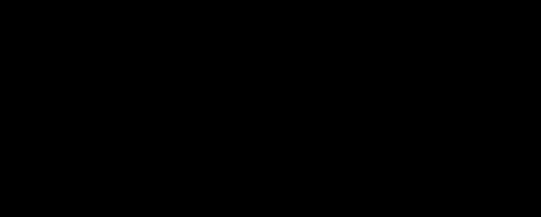


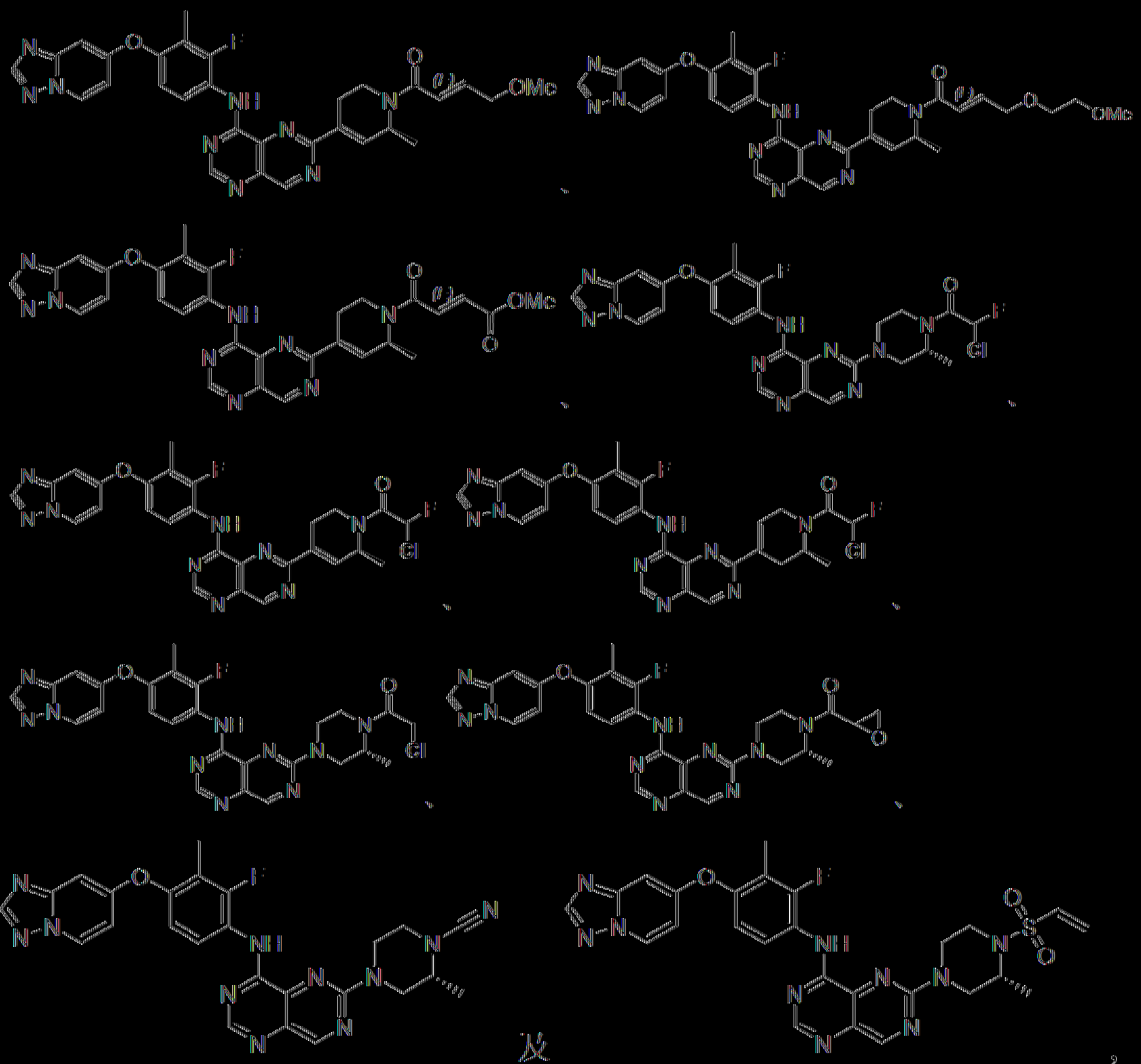










及

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物。

[請求項67]

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物；及醫藥學上可接受之賦形劑。

[請求項68]

一種治療癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物。

[請求項69]

一種治療人類表皮生長因子受體2 (epidermal growth factor receptor 2；HER2)相關癌症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量的如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物。

【請求項70】

如請求項68或請求項69之方法，其中該癌症與HER2過度表現及/或HER2擴增及/或一或多個HER2突變相關。

【請求項71】

如請求項70之方法，其中該癌症與一或多個HER2外顯子20突變相關。

【請求項72】

如請求項68至71中任一項之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌或頭頸鱗狀細胞癌。

【請求項73】

如請求項72之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中該非小細胞肺癌具有一或多個ErbB突變。

【請求項75】

如請求項73之方法，其中該非小細胞肺癌具有一或多個EGFR外顯子20插入突變。

【請求項76】

如請求項73之方法，其中該非小細胞肺癌具有一或多個HER2外顯子20插入突變。

【請求項77】

一種用於在患有癌症之哺乳動物(例如人類個體)中相對於野生型EGFR及/或EGFR突變體選擇性抑制野生型HER2的方法，其包含投與有效量的如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物。

【請求項78】

一種用於在患有癌症之哺乳動物(例如人類個體)中相對於野生型EGFR及/或EGFR突變體選擇性抑制HER2突變體的方法，其包含投與有效量的如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物。

【請求項79】

如請求項77或請求項78之方法，其中該HER2突變體具有外顯子20突變。

【請求項80】

如請求項79之方法，其中該HER2外顯子20突變為選自YVMA插入、VC插入及GSP插入之一或多者。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該HER2外顯子20插入突變為選自A775_G776insYVMA、P780_Y781insGSP、G776 > VC、G776 > IC、G776 > LC、G778_S779insCPG及G780_P781dupGSP之一或多者。

【請求項82】

如請求項77或請求項78之方法，其中該HER2突變體具有非外顯子20突變。

【請求項83】

如請求項82之方法，其中該非外顯子20突變為選自L755S、S310F、R678Q、V842I及V777X之一或多者。

【請求項84】

如請求項68至83中任一項之方法，其中該哺乳動物為經鑑別或診斷為患有HER2相關癌症之人類個體。

【請求項85】

如請求項68至84中任一項之方法，其進一步包含投與第二治療劑。

【請求項86】

如請求項85之方法，其中該第二治療劑為免疫調節劑或鉑類似物。

【請求項87】

一種調節細胞中之HER2含量的方法，其包含使該細胞與如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物接觸。

【請求項88】

一種增加細胞中之HER2含量的方法，其包含使該細胞與如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物接觸。

【請求項89】

一種減少細胞中之HER2磷酸化的方法，其包含使該細胞與如請求項1至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物或互變異構物或如請求項67之醫藥組合物接觸。

【請求項90】

如請求項87至89中任一項之方法，其中該細胞在哺乳動物中。

【請求項91】

如請求項87至89中任一項之方法，其中該細胞在人類個體中。

化學式(發明專利式)

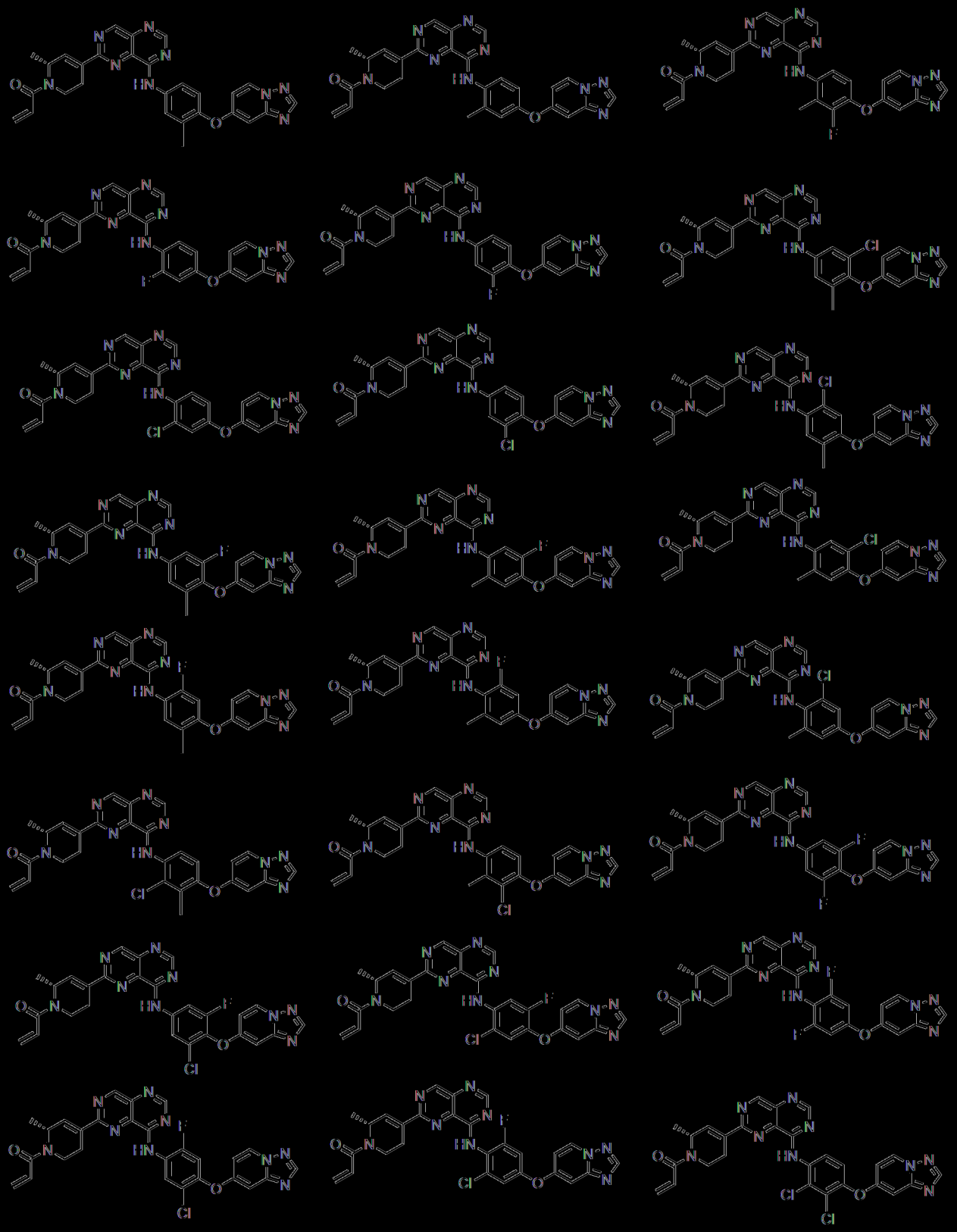
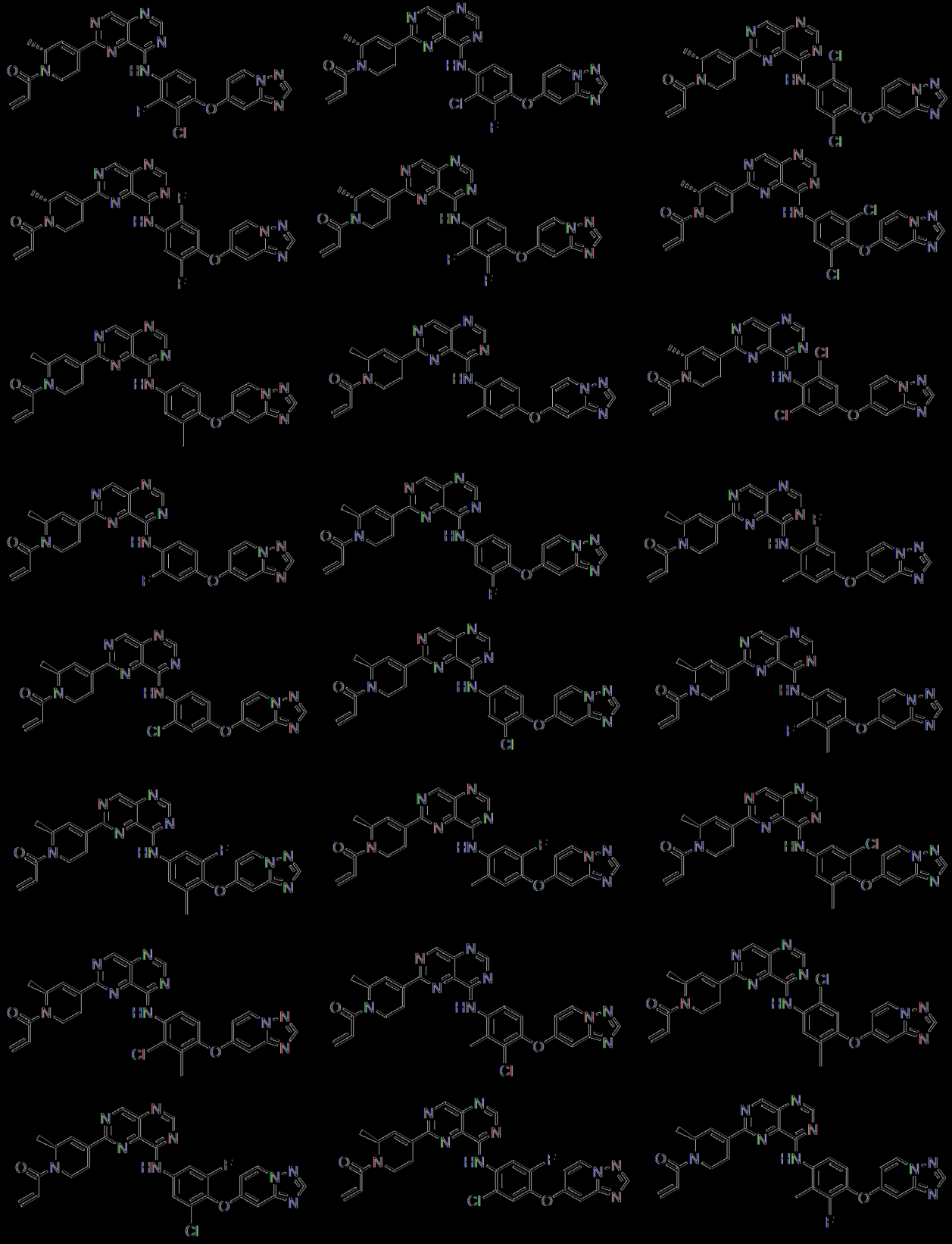
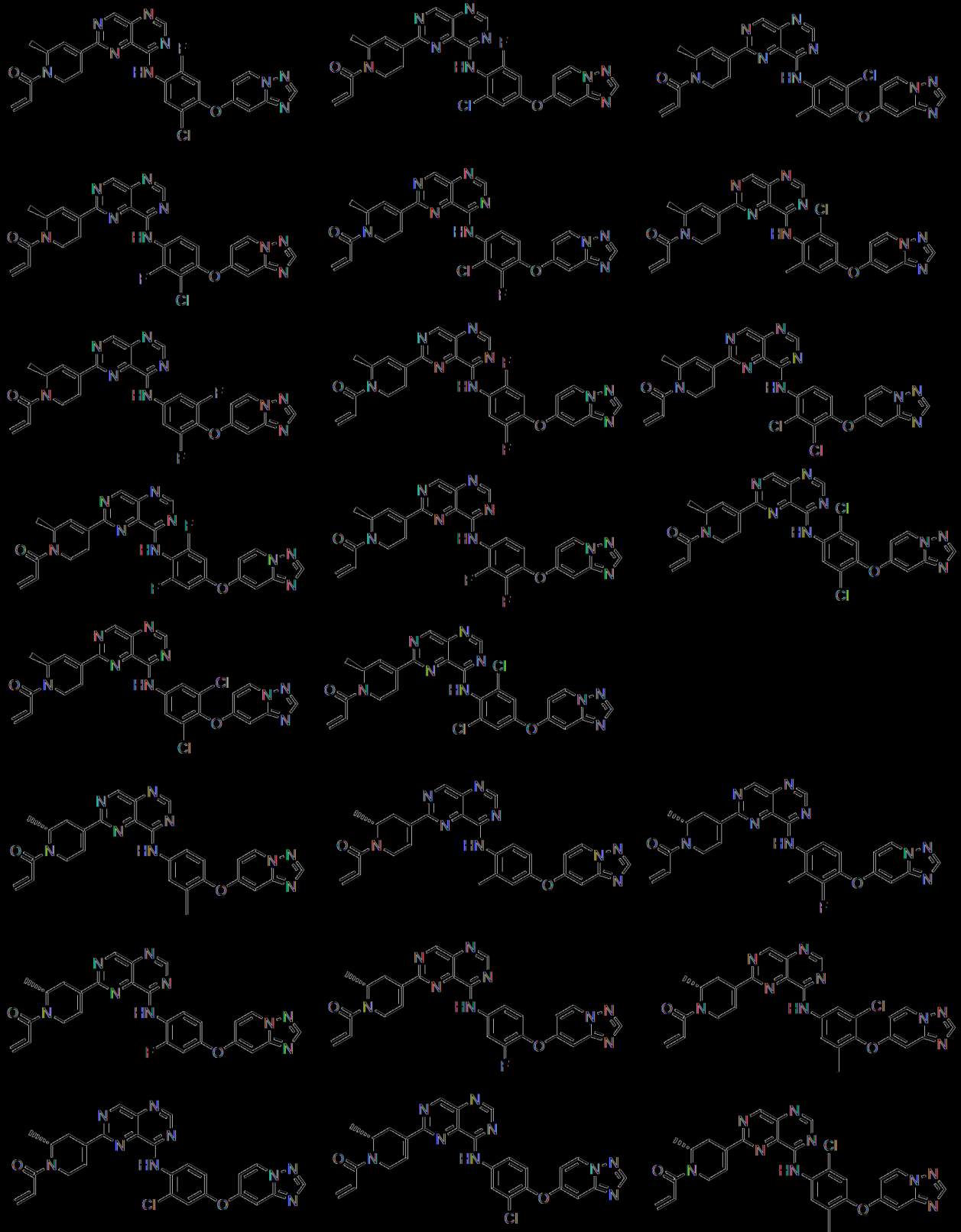


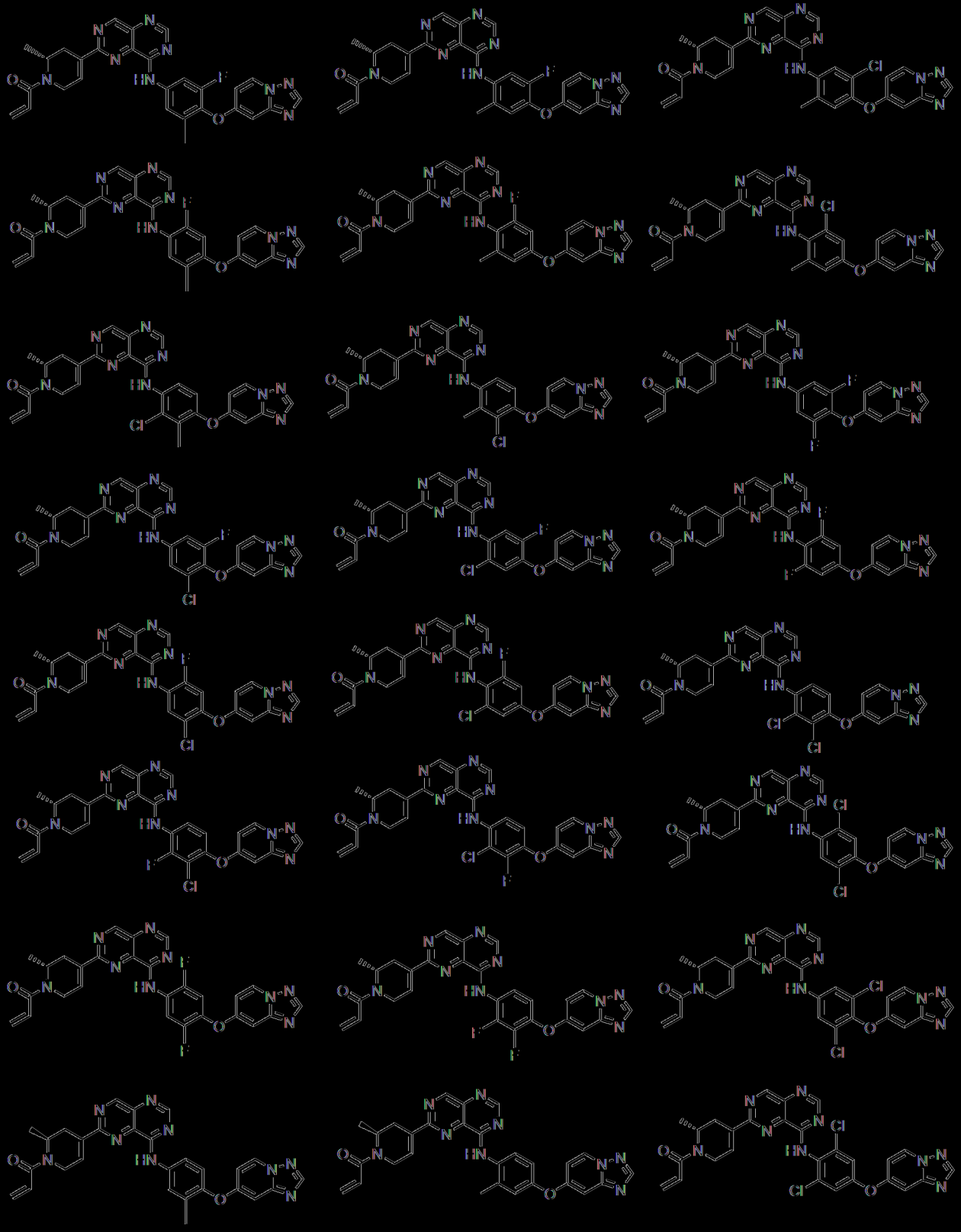
圖1

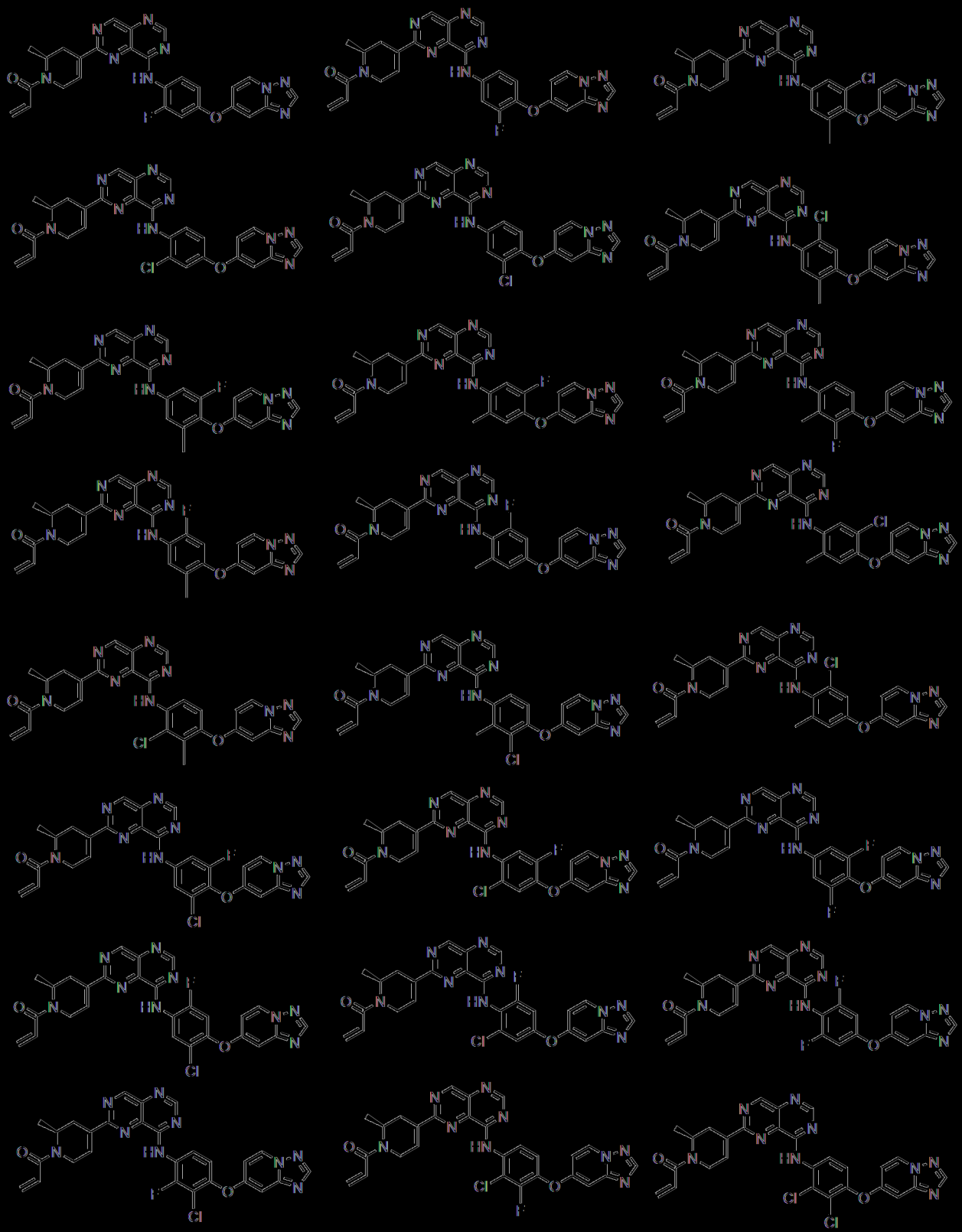


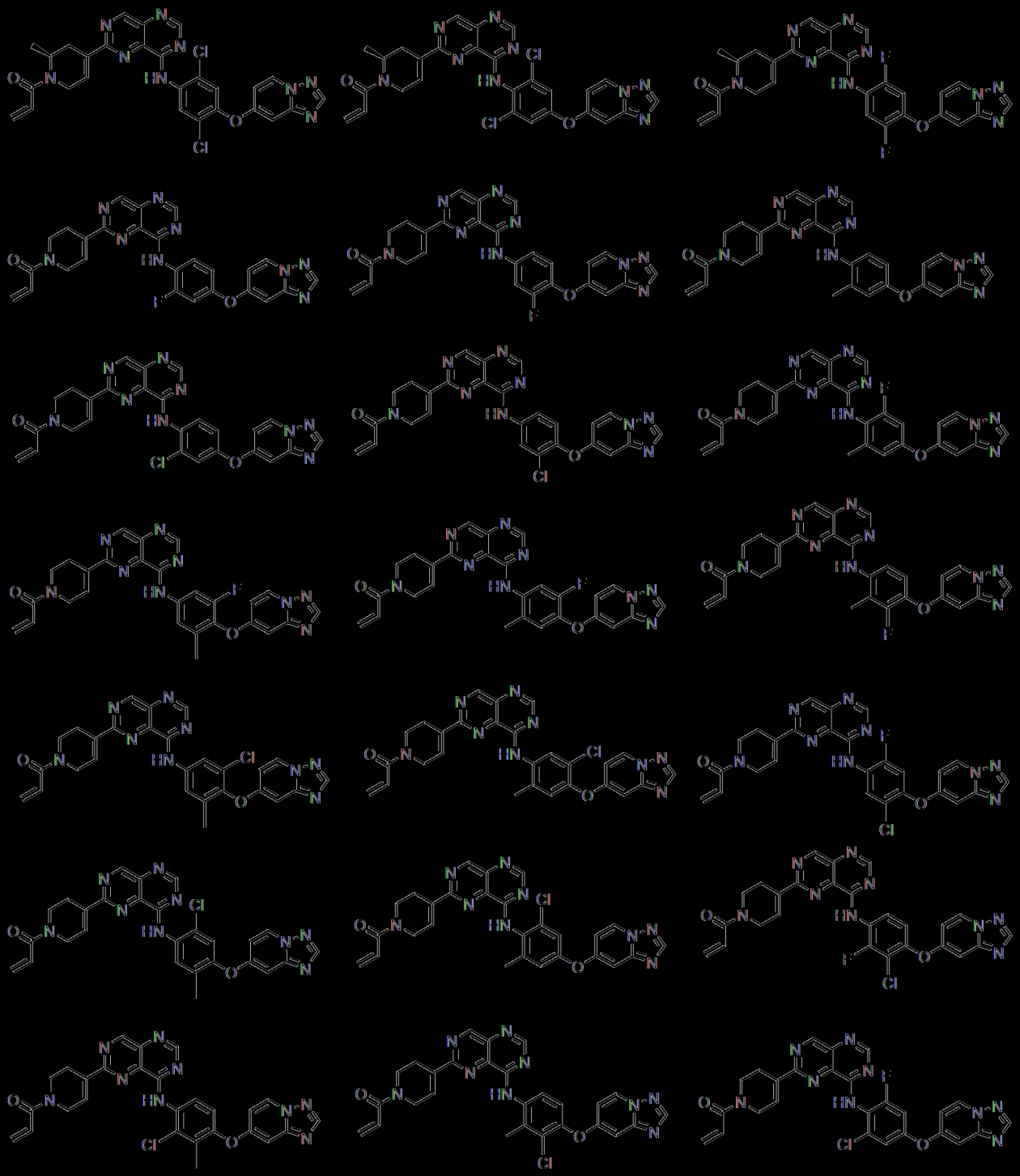
|(續2)|

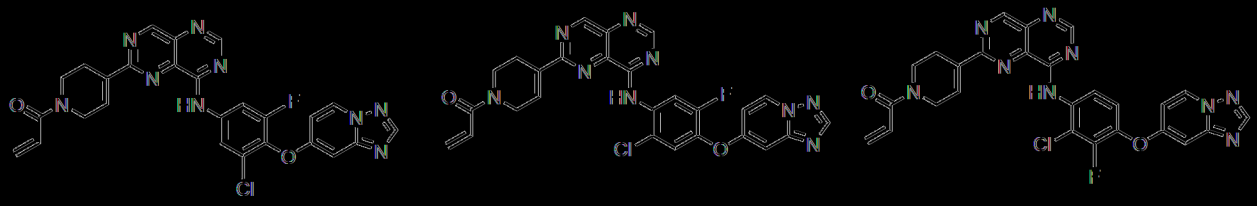


|(|式3)|

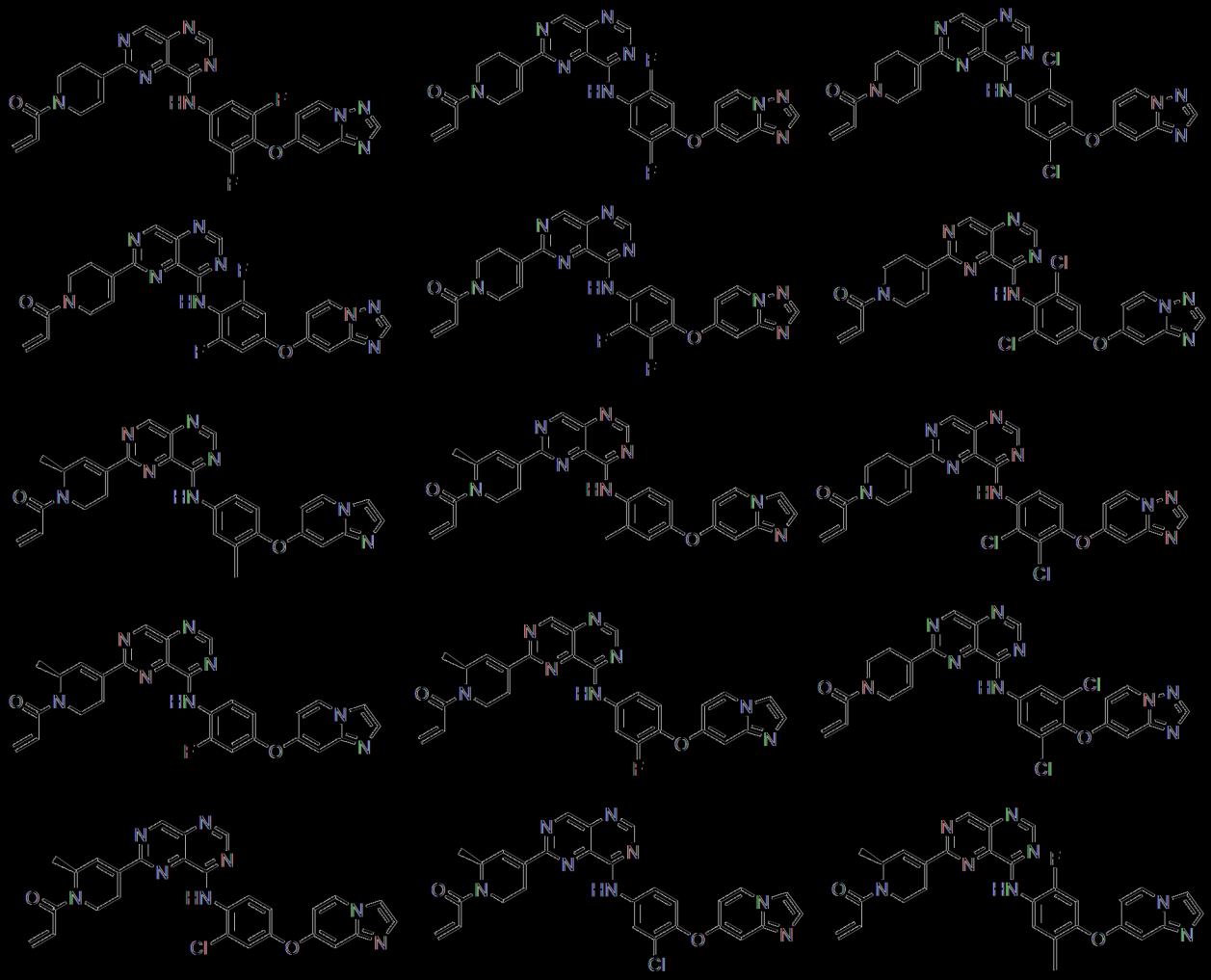




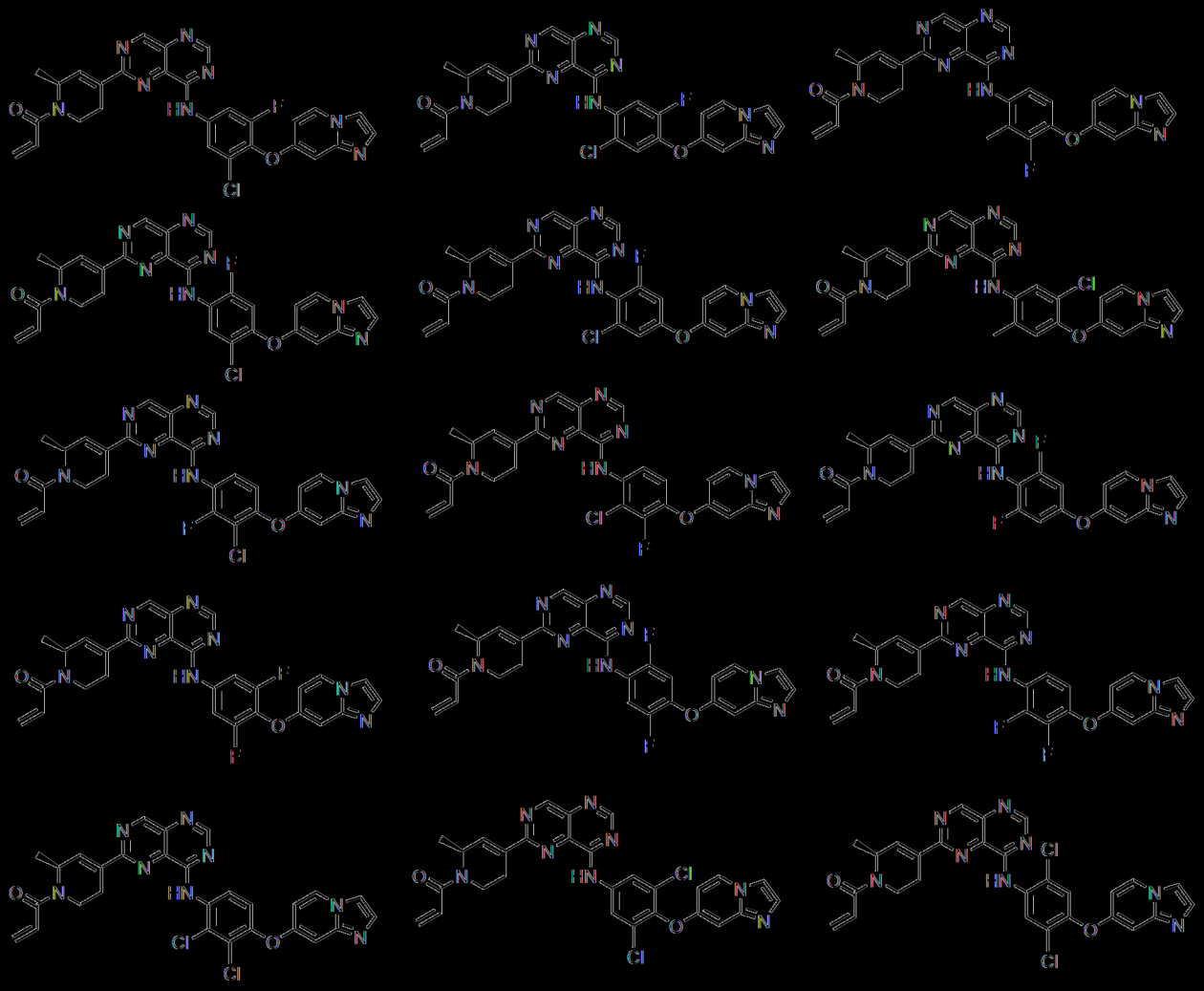




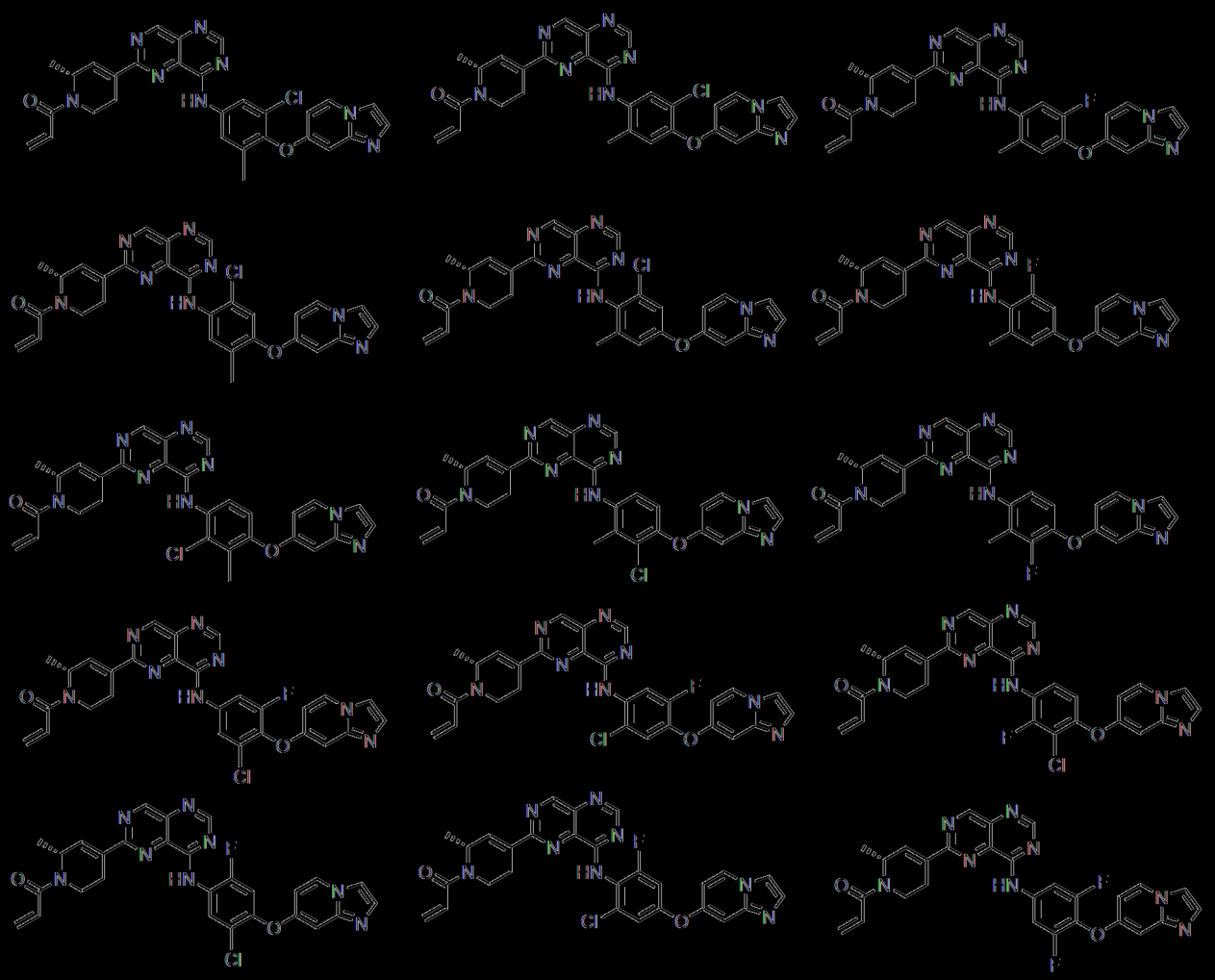
|(|[4]6)|

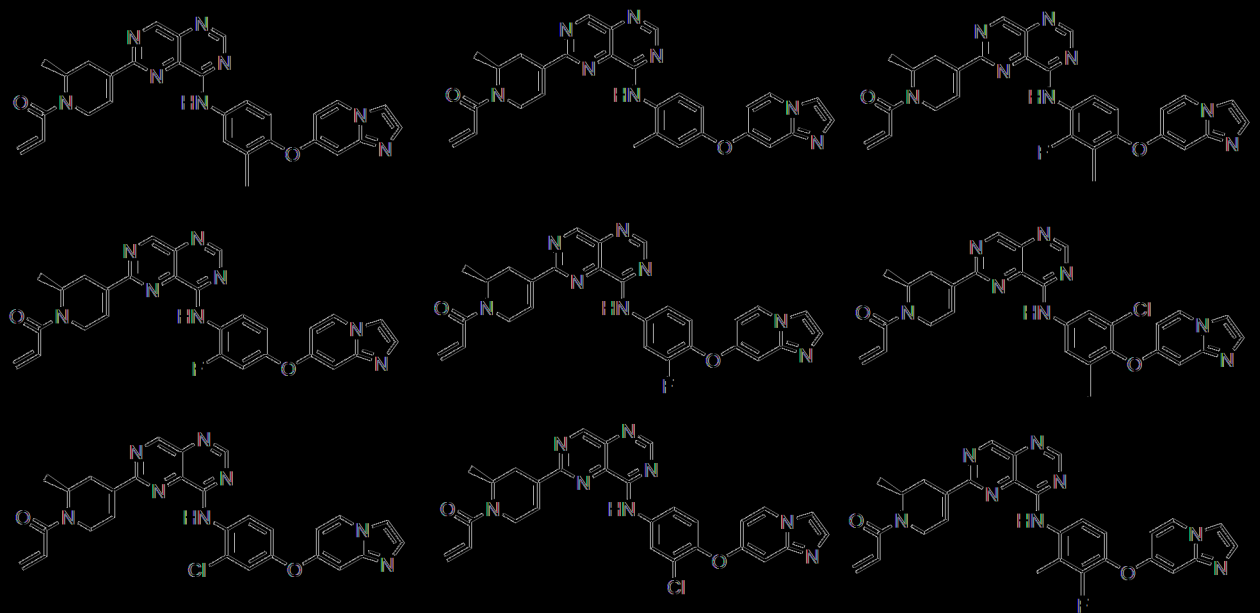


|(|式|7|)|

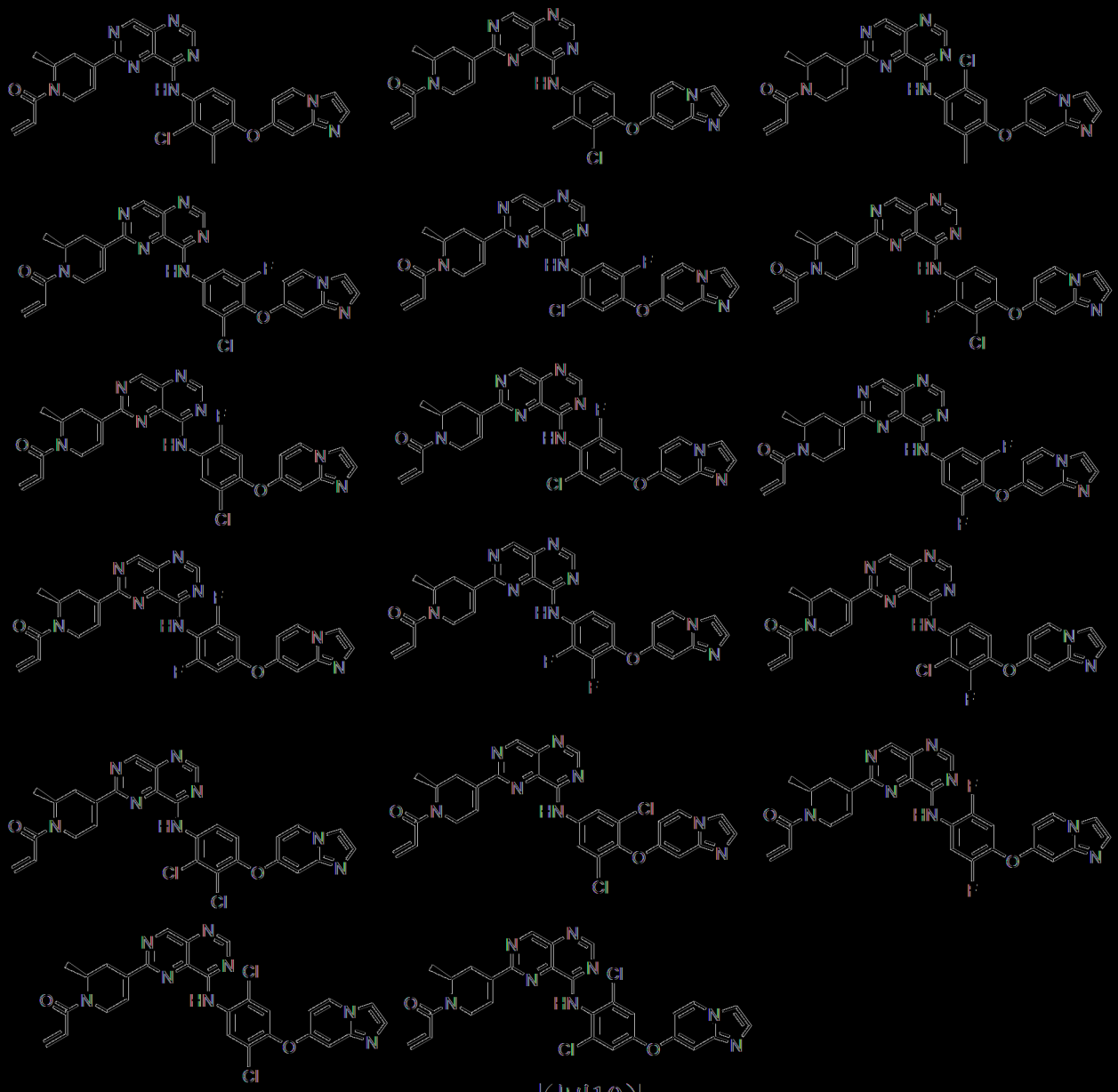


|(|R4|8)|

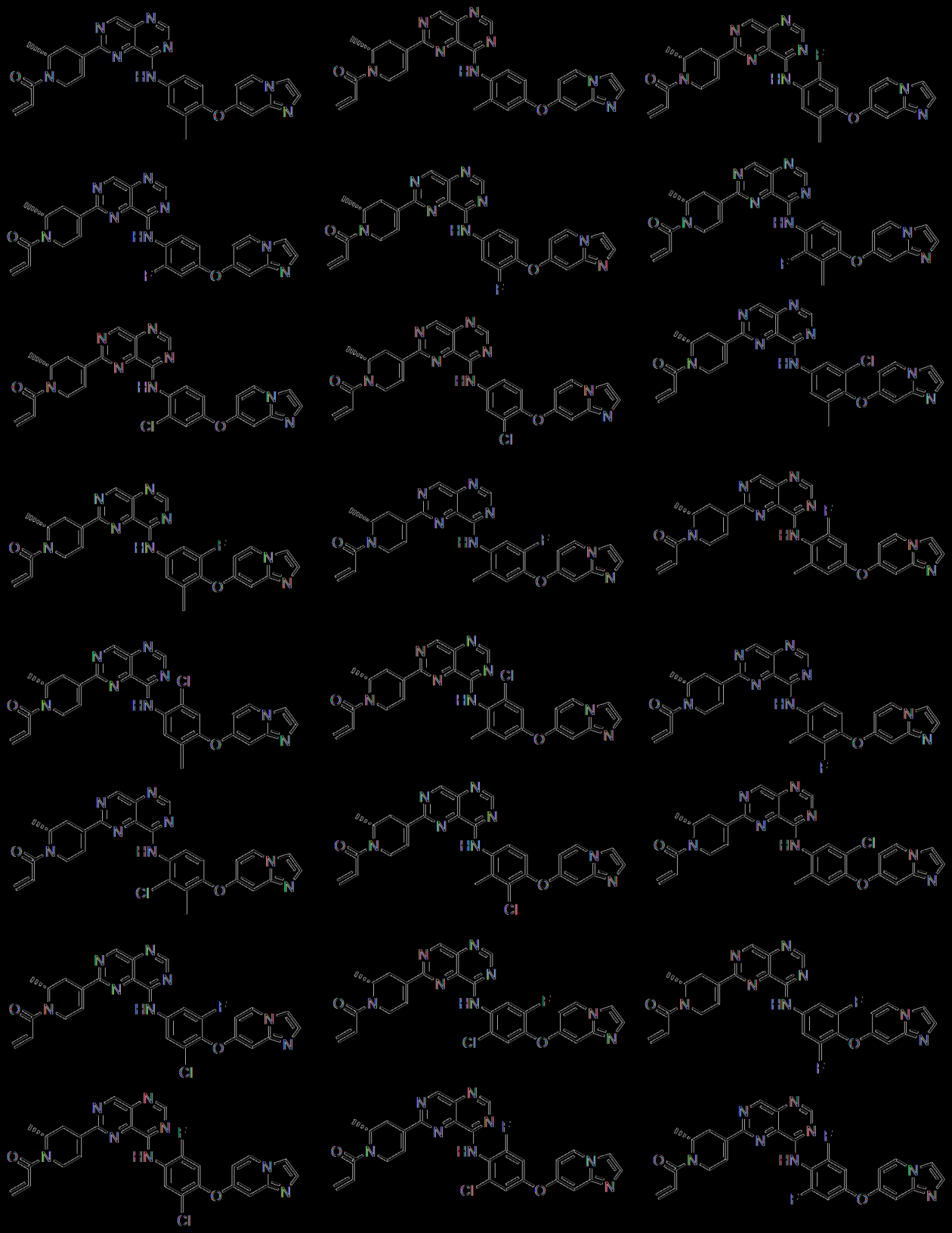




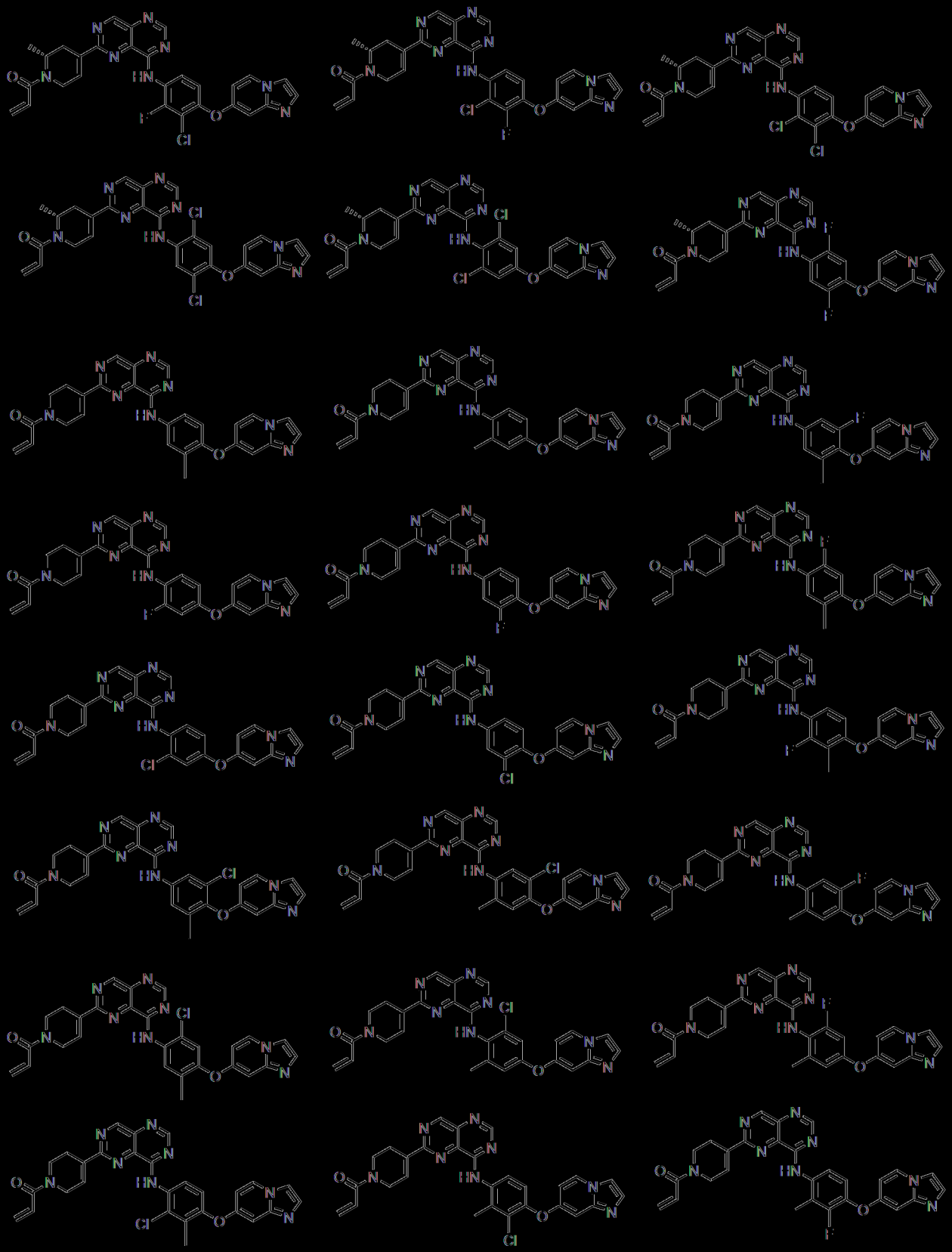
|(|[0049]|)|



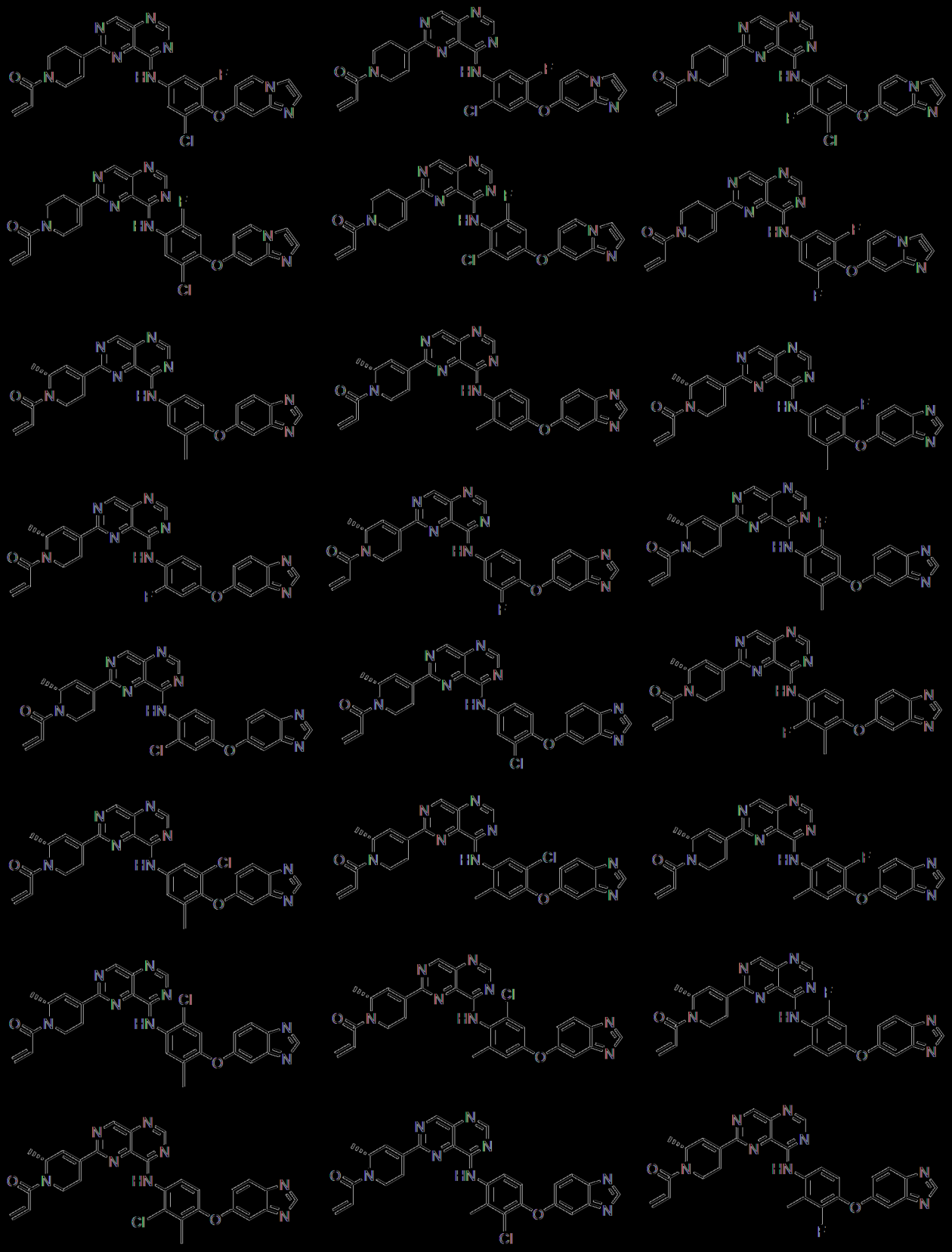
|(式10)|



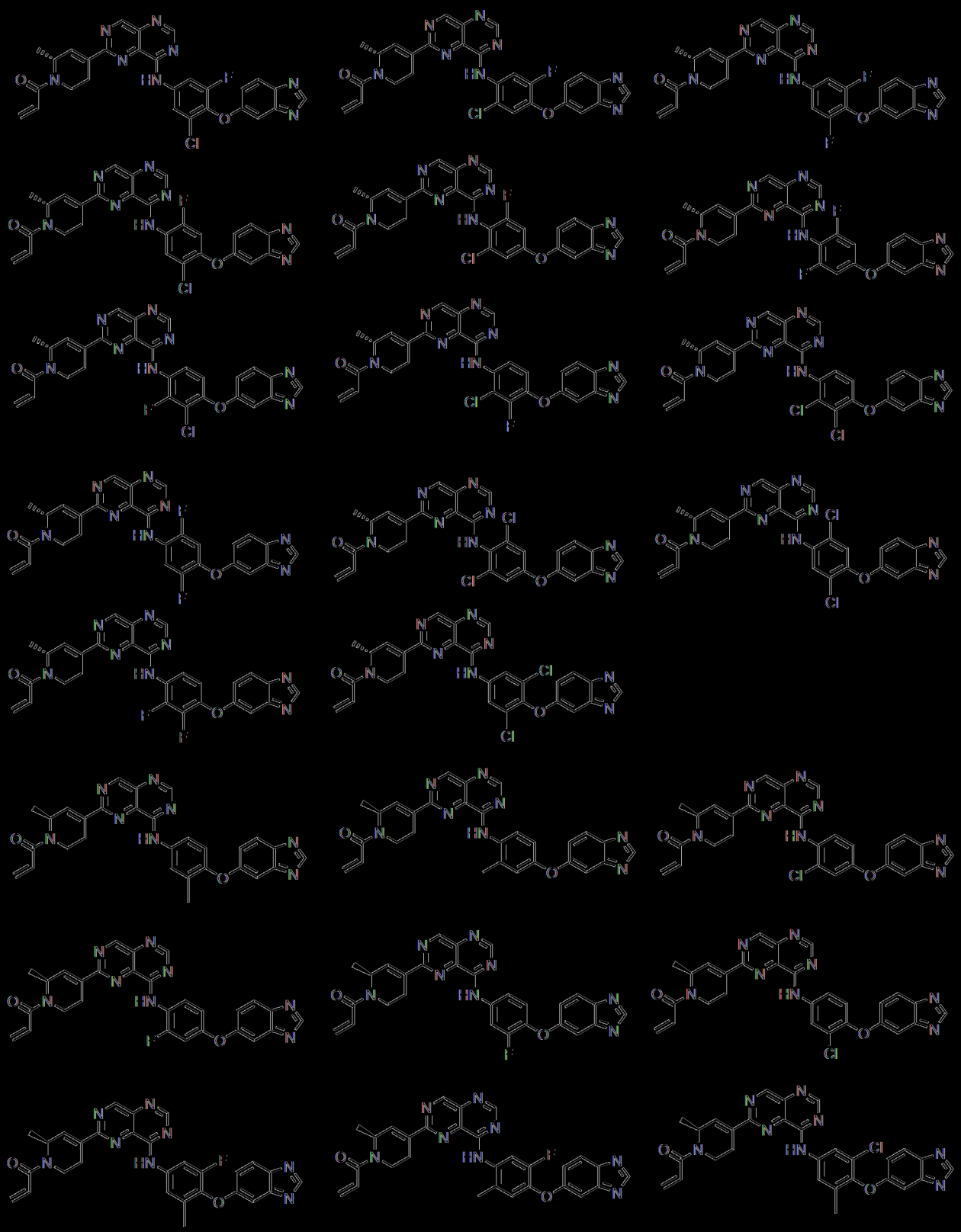
|(發明11)|



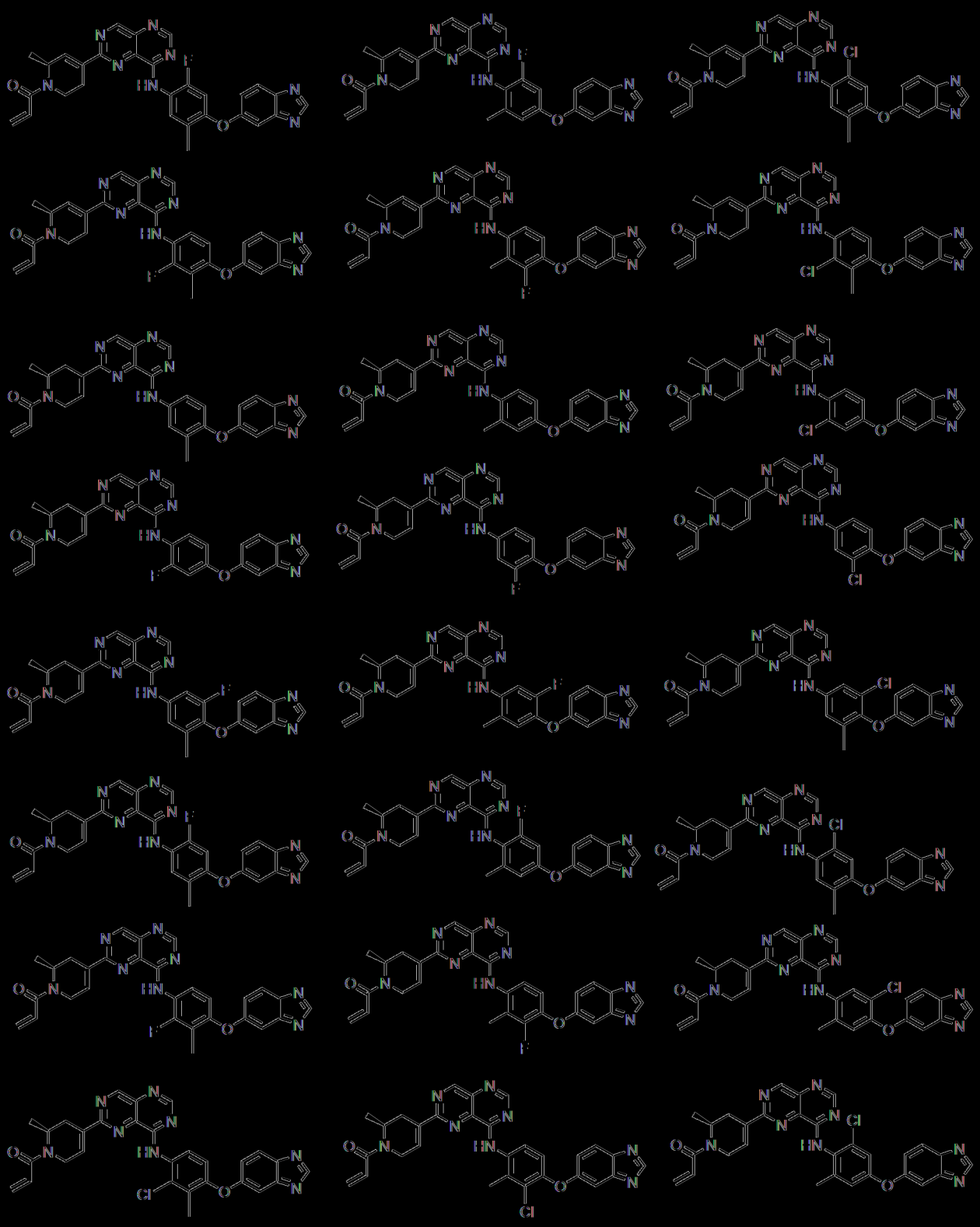
|(發明12)|



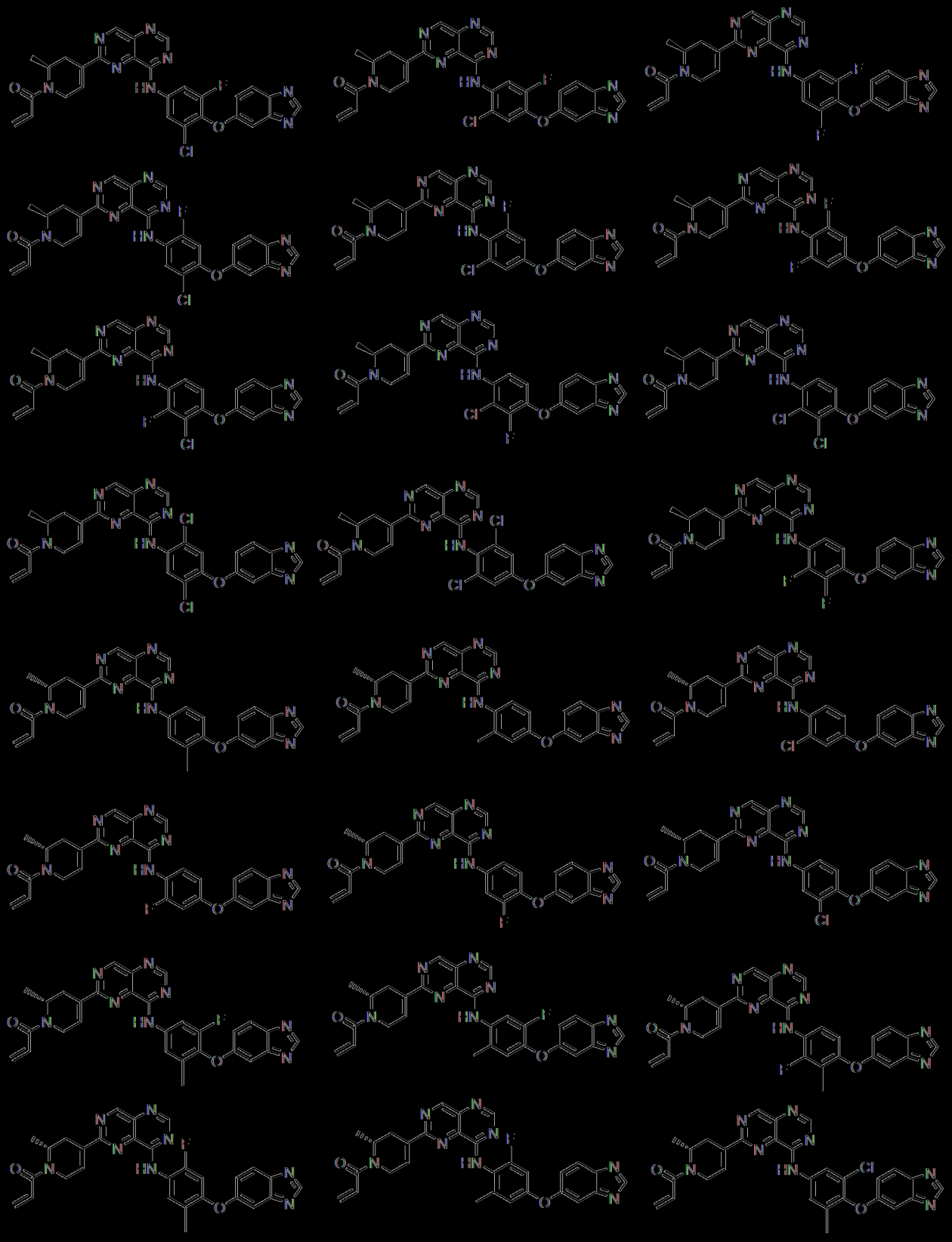
|(式13)|



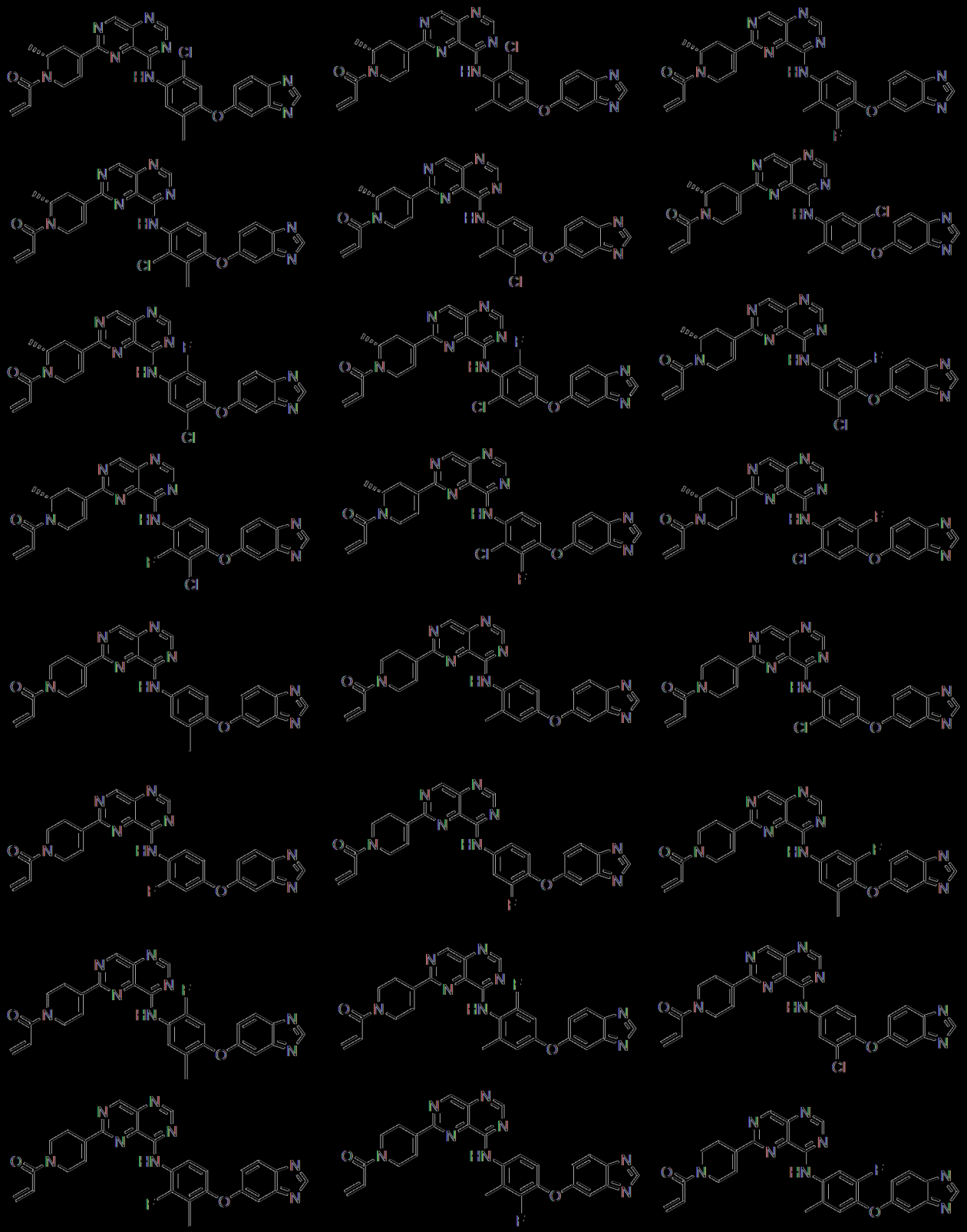
|(續)14|

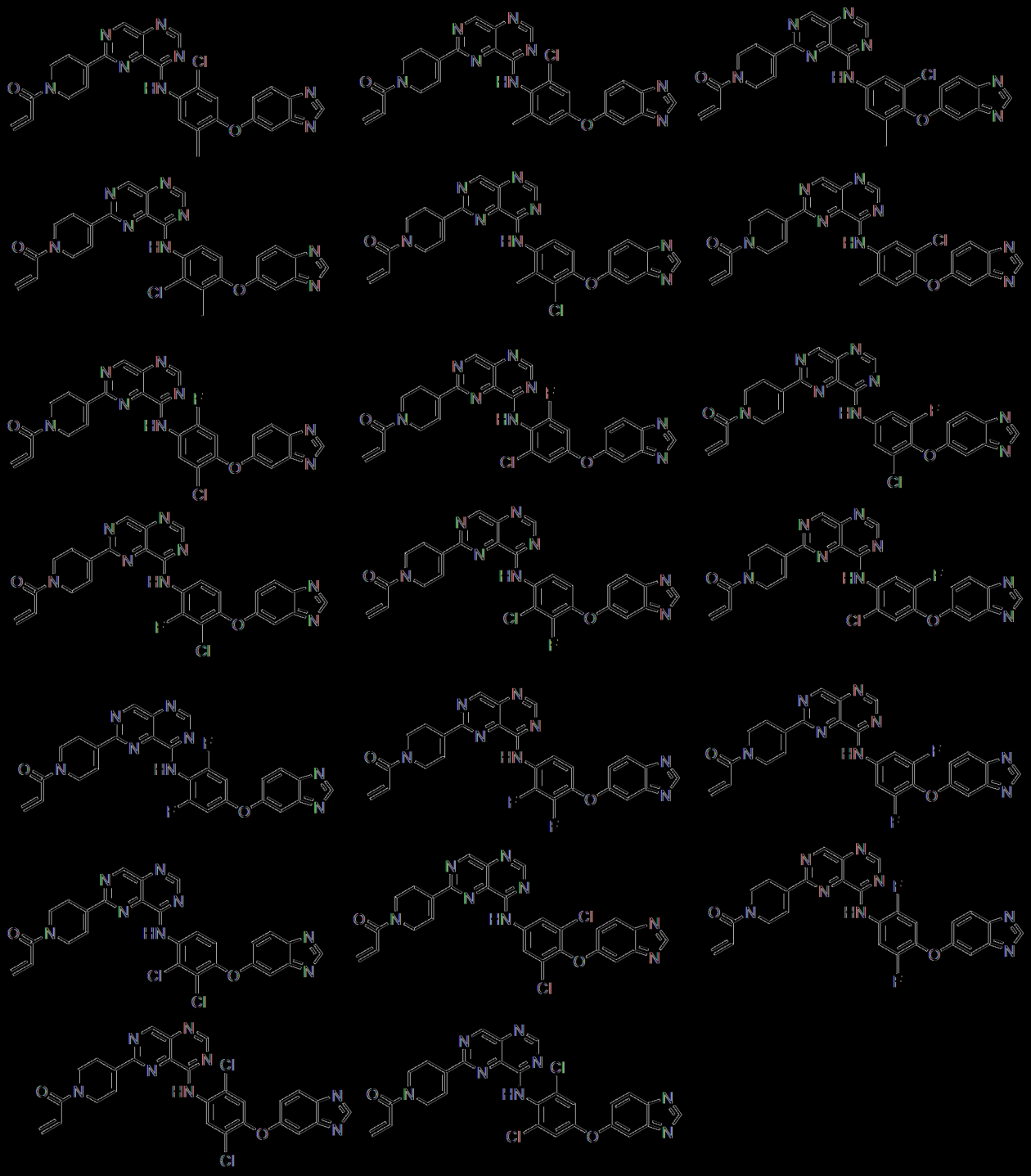


[圖15]



|(圖16)|





|(發明17)|