I731264

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I731264 B**

**(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日**

(21)申請案號：107131619　(22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.：　*C07D471/04 (2006.01)*　*A61K31/519 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/09/08　美國　62/556,223

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC.　(US)

美國

(72)發明人：蘭門　布萊恩 艾倫 LANMAN, BRIAN ALAN (US)；桑　布克 BOOKER, SHON (US)；古德曼　克里福特 GOODMAN, CLIFFORD (US)；萊德　安瑟尼 B REED, ANTHONY B. (US)；洛　強那森　D LOW, JONATHAN D. (US)；汪惠玲 WANG,HUI-LING (TW)；陳　寧 CHEN, NING (US)；米那提　安娜　艾蓮娜 MINATTI, ANA ELENA (DE)；烏茲　萊恩　保羅 WURZ, RYAN PAUL (CA)；齊維多 J CEE, VICTOR J. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2015/054572A1　WO　2015/075483A1

WO　2017/087528A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：74 項　圖式數：0　共 158 頁

(54)名稱

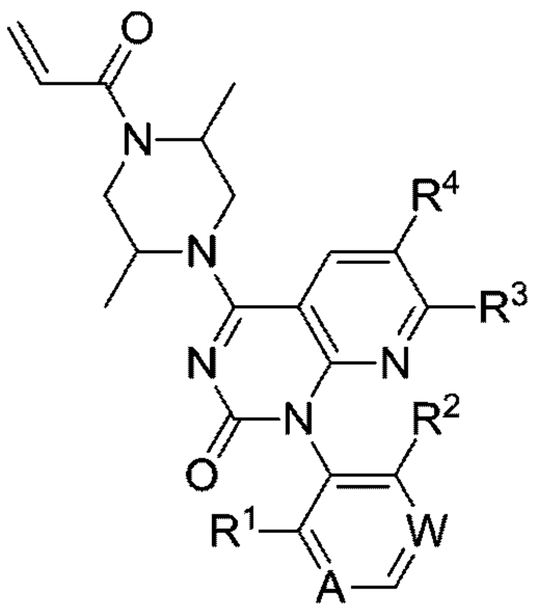
KRAS G12C 抑制劑以及其使用方法

(57)摘要

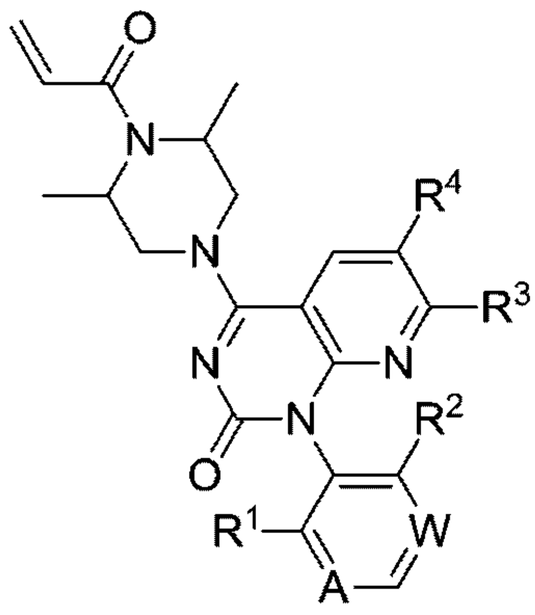
本文提供 KRAS G12C 抑制劑、其組合物及其使用方法。該等抑制劑可用於治療多種病症，包括胰腺癌、結腸直腸癌及肺癌。

Provided herein are KRAS G12C inhibitors, composition of the same, and methods of using the same. These inhibitors are useful for treating a number of disorders, including pancreatic, colorectal, and lung cancers.

特徵化學式：



(I) 、



(II)

公告本

I731264

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

KRAS G12C抑制劑以及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF KRAS G12C AND METHODS OF USING THE SAME

【中文】

本文提供KRAS G12C抑制劑、其組合物及其使用方法。該等抑制劑可用於治療多種病症，包括胰腺癌、結腸直腸癌及肺癌。

【英文】

Provided herein are KRAS G12C inhibitors, composition of the same, and methods of using the same. These inhibitors are useful for treating a number of disorders, including pancreatic, colorectal, and lung cancers.

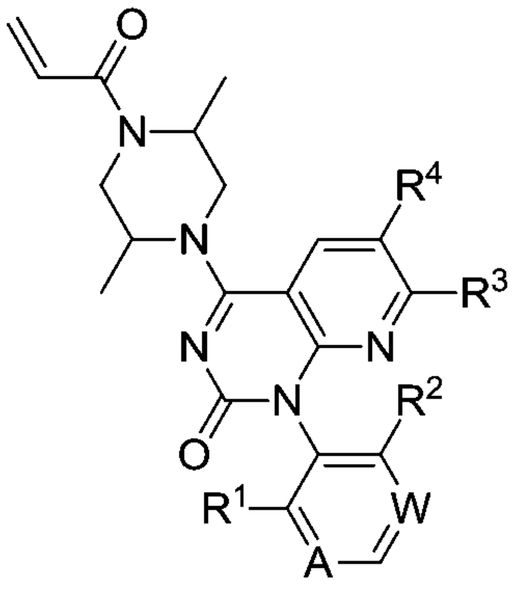
【指定代表圖】

無

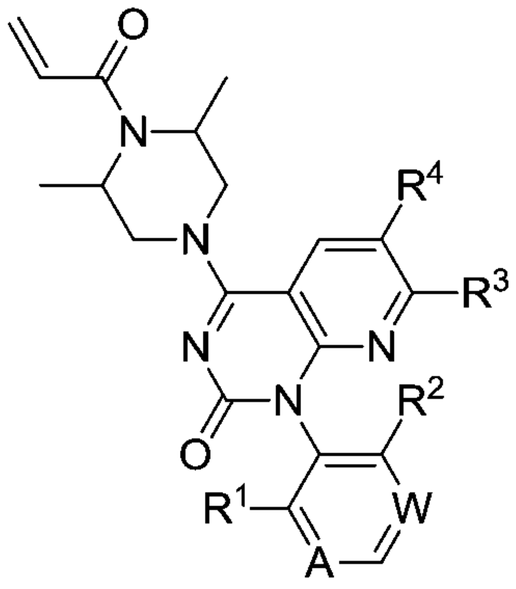
【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)、



(II)

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

KRAS G12C抑制劑以及其使用方法

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF KRAS G12C AND METHODS OF USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明係關於能夠用作KRAS G12C突變體抑制劑之化合物及包括作為KRAS G12C突變體抑制劑之化合物的組合物。該等化合物及該等組合物可用於使KRAS G12C突變體不活化且用於治療各種疾病病況。其中該等化合物可使用之一個領域之實例係用於治療腫瘤性病況。

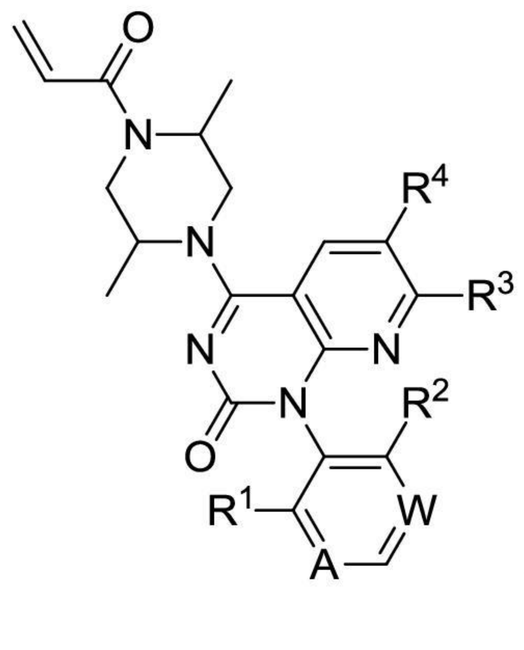
【先前技術】

【0002】 KRAS基因突變在胰腺癌、肺腺癌、結腸直腸癌、膽囊癌、甲狀腺癌及膽管癌中常見。在約25%患有NSCLC之患者中亦觀察到KRAS突變，且一些研究已指示KRAS突變在患有NSCLC之患者中係陰性預後因子。最近，已發現V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同系物(KRAS)突變可賦予結腸直腸癌中表皮生長因子受體(EGFR)靶向之療法抗性；因此，KRAS之突變狀態可在處方TKI療法之前提供重要資訊。總之，需要用於患有胰腺癌、肺腺癌或結腸直腸癌之患者、尤其經診斷患有特徵在於KRAS突變之該等癌症的彼等患者且包括在化學療法之後已進展之彼等患者之新的醫學治療。

【發明內容】

【0003】 在本發明之一個態樣中，一個實施例包含具有式(I)之結構

之化合物



(I)；

其中

A獨立地係N或CH；

W獨立地係N或CH；

其中A及W中之一者或二者係N；

$R^1$及$R^2$獨立地係具支鏈或直鏈$C_{1-6}$烷基；

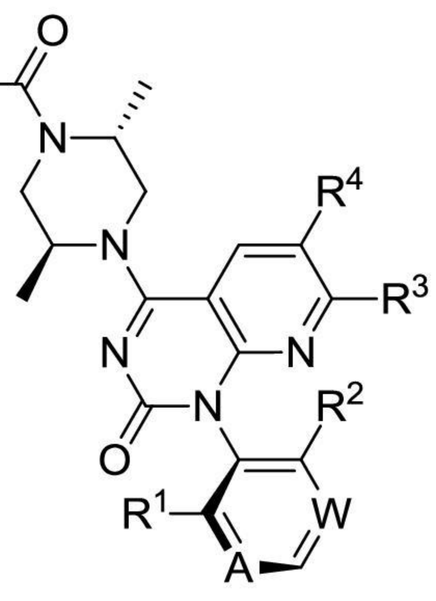
$R^3$係由1或2個$R^5$取代基取代之苯基；

$R^5$獨立地選自一或多個鹵基、-OH或$NH_2$；

$R^4$係鹵基；或

其立體異構物；其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽。

【0004】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有式(Ia)之結構之實施例1之化合物



(Ia)；或

其醫藥學上可接受之鹽。

【0005】 如實施例1或2之化合物，其中A係N。

【0006】 如實施例1或2之化合物，其中A係CH。

【0007】 如實施例1或2之化合物，其中W係N。

【0008】 如實施例1或2之化合物，其中W係CH。

【0009】 如實施例1至6中任一項之化合物，其中R1係CH3。

【0010】 如實施例1至6中任一項之化合物，其中R1係CH(CH3)2。

【0011】 如實施例1至8中任一項之化合物，其中R2係CH3。

【0012】 如實施例1至8中任一項之化合物，其中R2係CH(CH3)2。

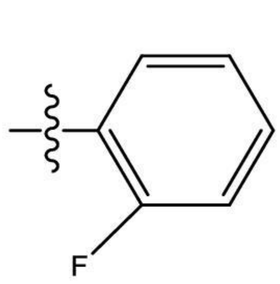
【0013】 如實施例1至10中任一項之化合物，其中R5係鹵基。

【0014】 如實施例11之化合物，其中R5係F。

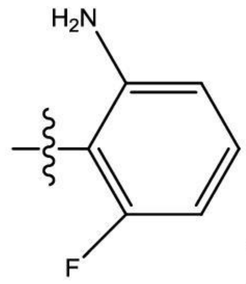
【0015】 如實施例1至10中任一項之化合物，其中R5係-OH。

【0016】 如實施例1至10中任一項之化合物，其中R5係-NH2。

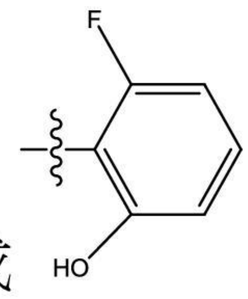
【0017】 如實施例1至10中任一項之化合物，其中R3係




、

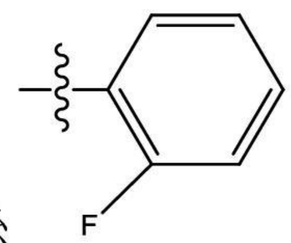



或



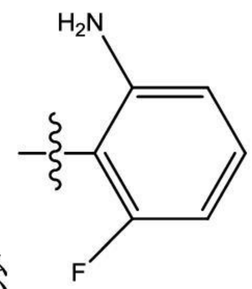

。

【0018】 如實施例15之化合物，其中R3係



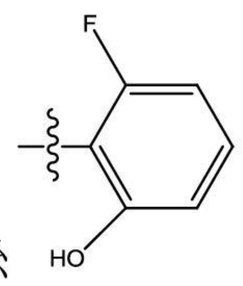

。

【0019】 如實施例15之化合物，其中R3係




。

【0020】 如實施例15之化合物，其中R3係



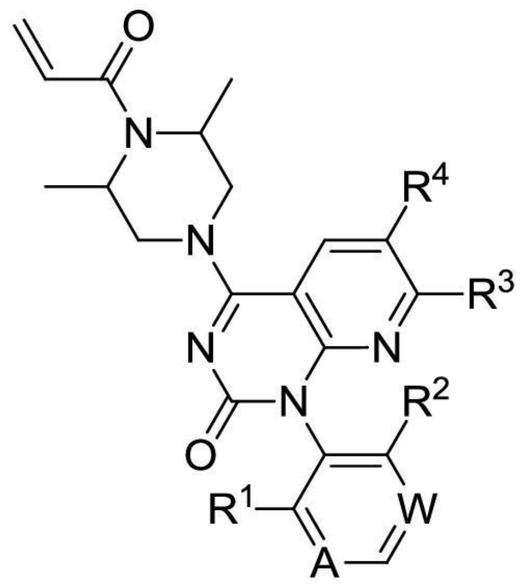

。

【0021】 如實施例1至18中任一項之化合物，其中R4係鹵基。

【0022】 如實施例19之化合物，其中R4係Cl。

【0023】 如實施例19之化合物，其中R4係F。

【0024】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有式(II)之結構之化合物



(II)

其中

A獨立地係N或CH；

W獨立地係N或CH；

其中A及W中之一者或二者係N；

$R^1$及$R^2$獨立地係具支鏈或直鏈$C_{1-6}$烷基；

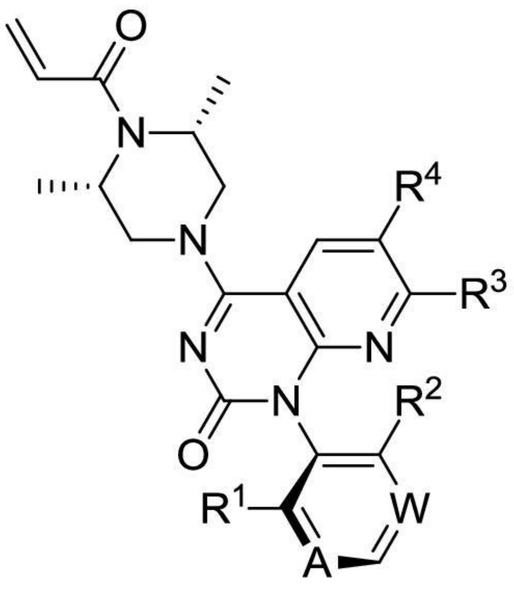
$R^3$係由1或2個$R^5$取代基取代之苯基；

$R^5$獨立地選自一或多個鹵基、-OH或$NH_2$；且

$R^4$係鹵基；或

或其立體異構物；其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 如實施例22之化合物，其具有式(IIa)之結構



(IIa)；或

其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 如實施例22或23之化合物，其中A係N。

【0027】 如實施例22或23之化合物，其中A係CH。

【0028】 如實施例22或23之化合物，其中W係N。

【0029】 如實施例22或23之化合物，其中W係CH。

【0030】 如實施例22至27中任一項之化合物，其中R1係CH3。

【0031】 如實施例22至27中任一項之化合物，其中R1係CH(CH3)2。

【0032】 如實施例22至29中任一項之化合物，其中R2係CH3。

【0033】 如實施例22至29中任一項之化合物，其中R2係CH(CH3)2。

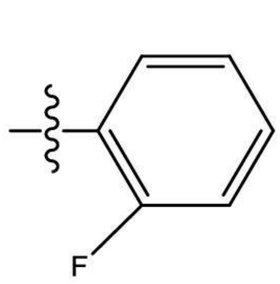
【0034】 如實施例22至31中任一項之化合物，其中R5係鹵基。

【0035】 如實施例32之化合物，其中R5係F。

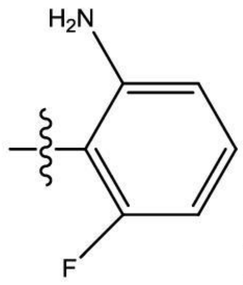
【0036】 如實施例22至31中任一項之化合物，其中R5係-OH。

【0037】 如實施例22至31中任一項之化合物，其中R5係-NH2。

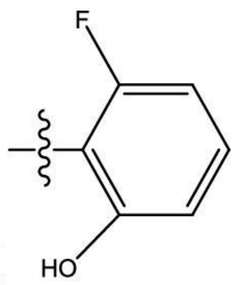
【0038】 如實施例22至31中任一項之化合物，其中R3係




、

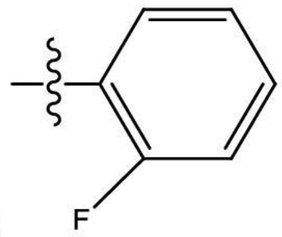



或



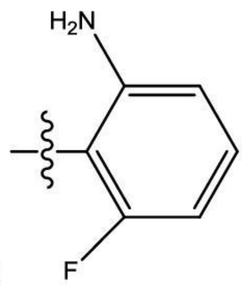

。

【0039】 如實施例36之化合物，其中R3係

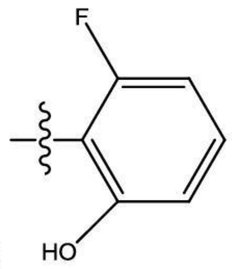



。

【0040】 如實施例36之化合物，其中R3係




。

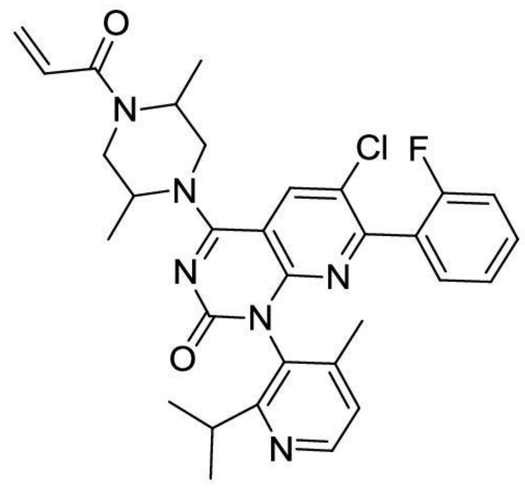
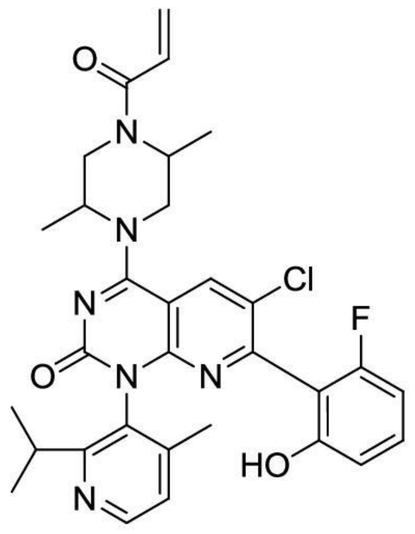
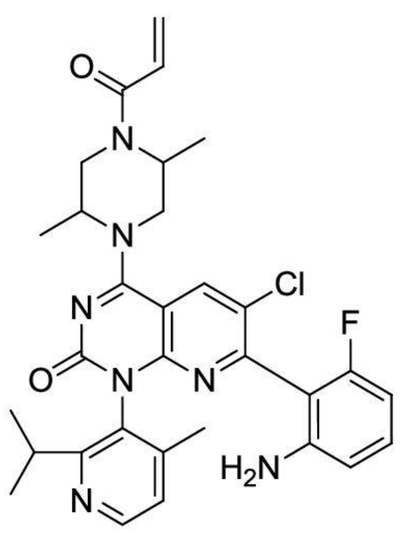
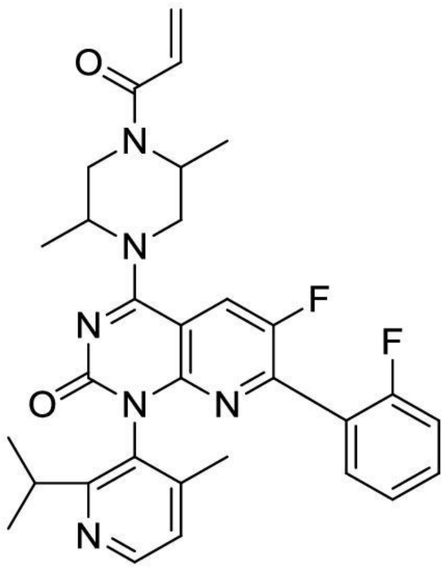
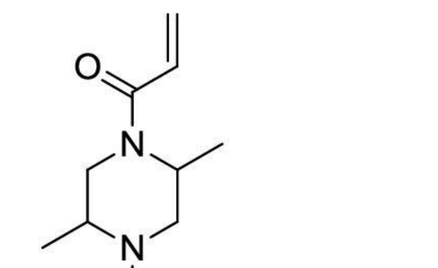
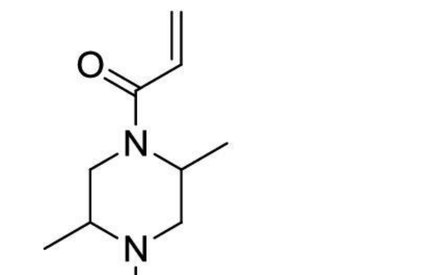
【0041】 如實施例36之化合物，其中R3係  。

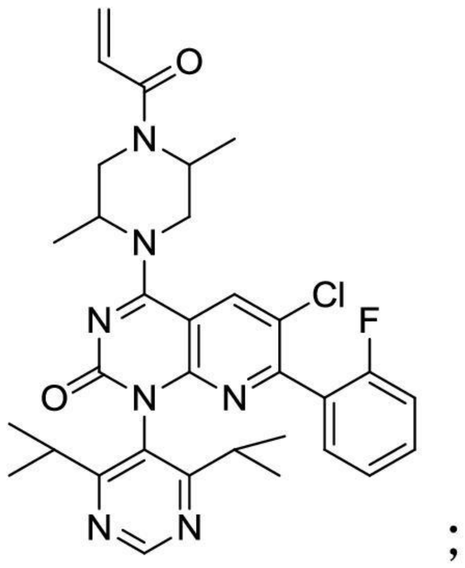
【0042】 如實施例22至39中任一項之化合物，其中R4係鹵基。

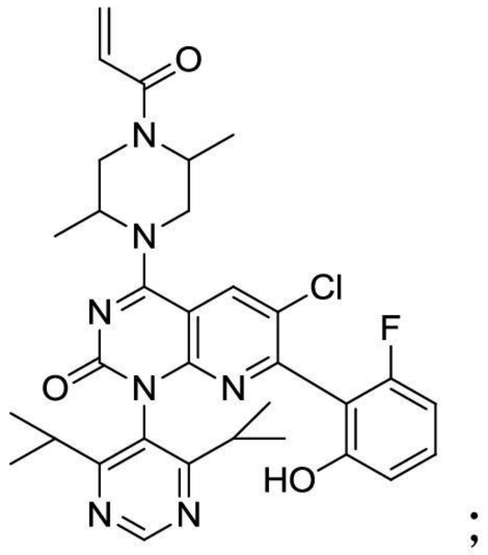
【0043】 如實施例40之化合物，其中R4係Cl。

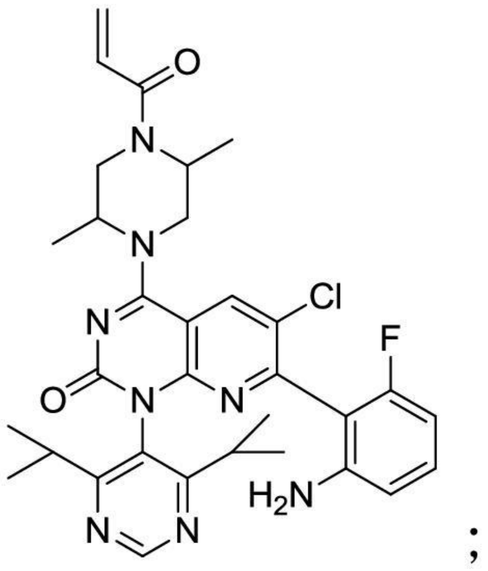
【0044】 如實施例40之化合物，其中R4係F。

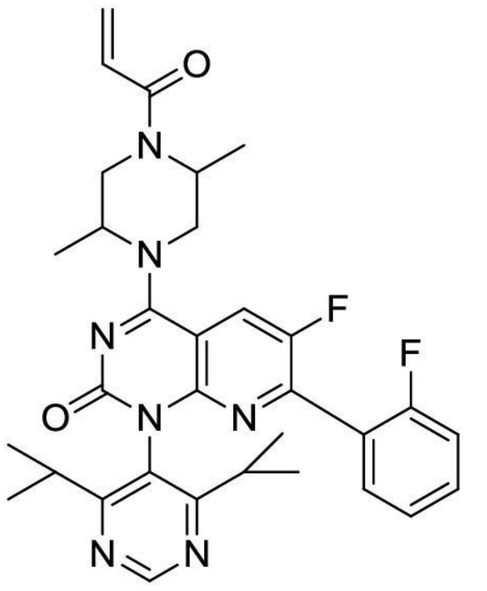
【0045】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有選自以下之結構之化合物：

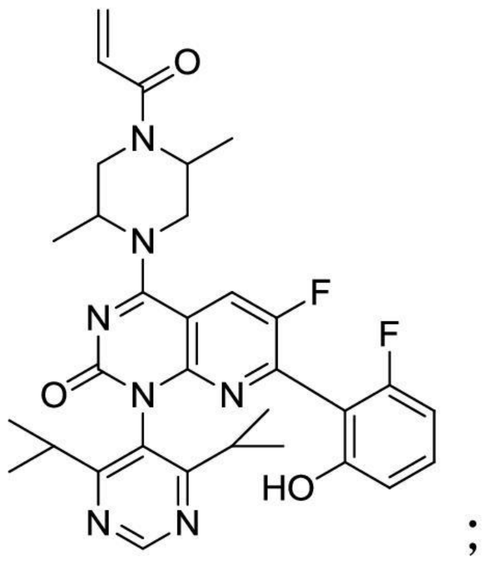
| | |
|---|---|
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |

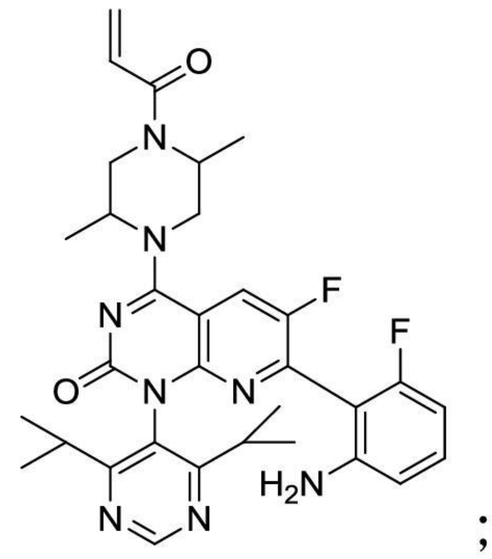

;

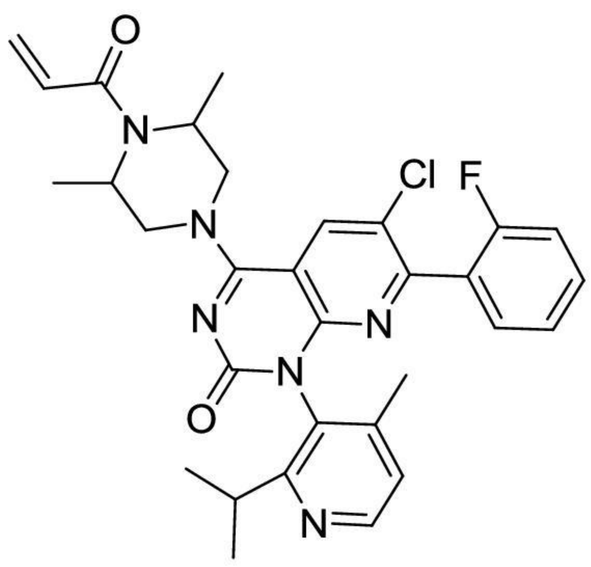

;

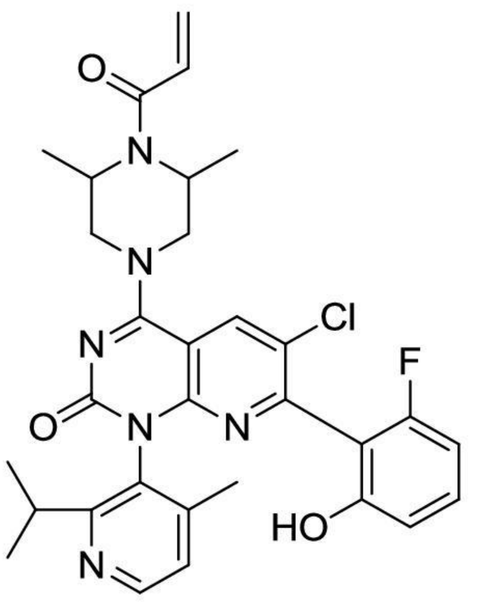

;

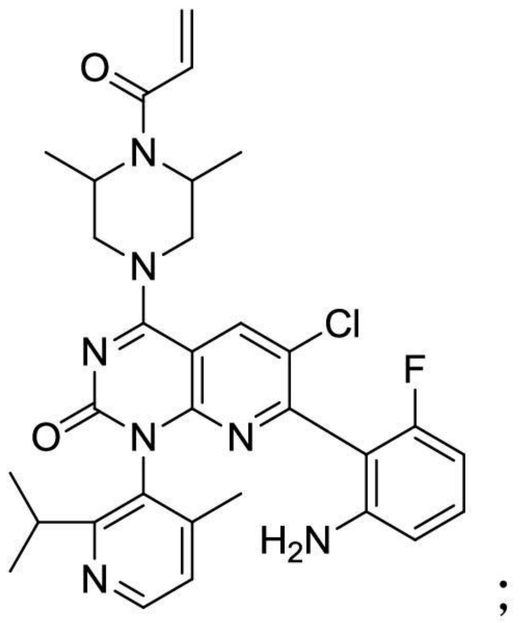

;

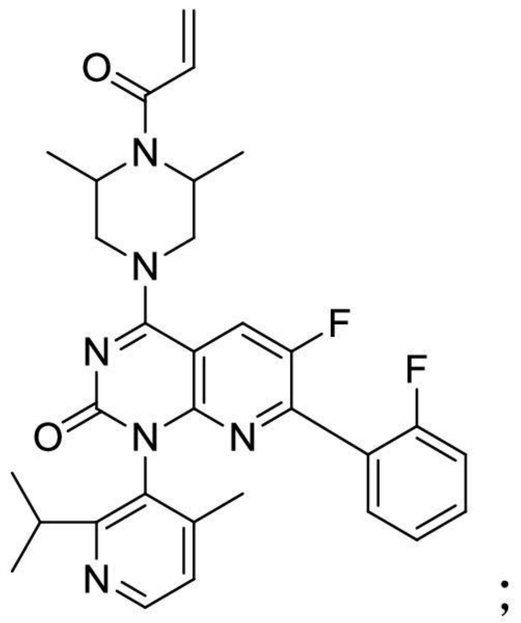

;

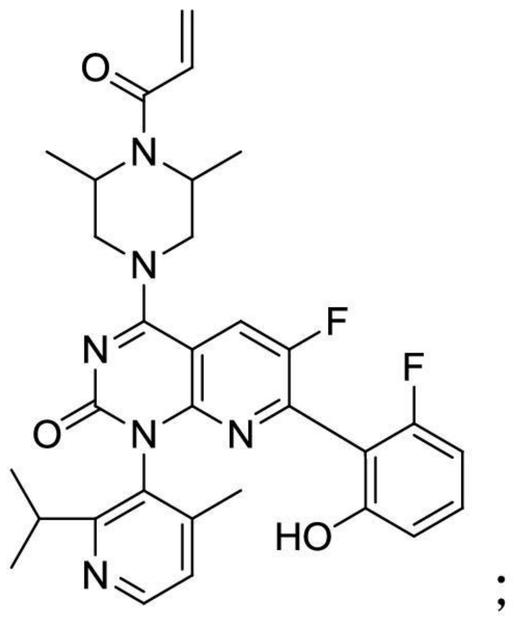

;

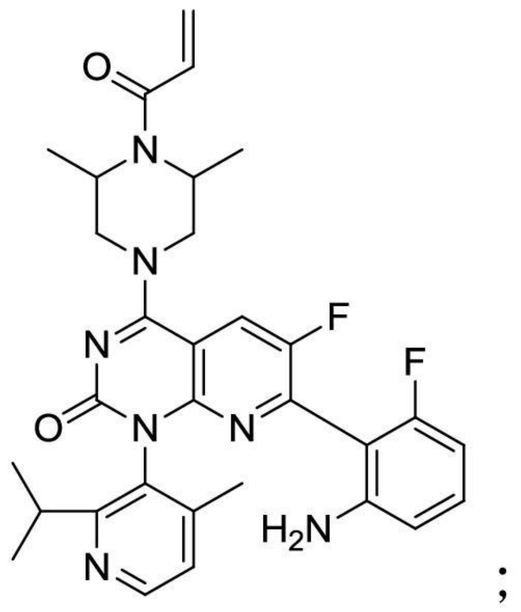

;

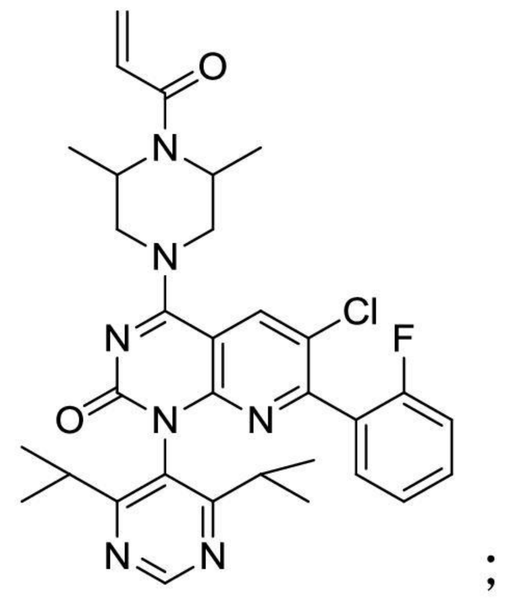

;

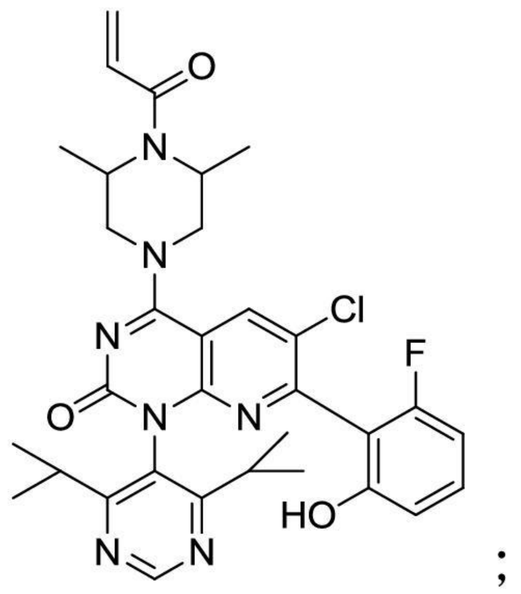

;

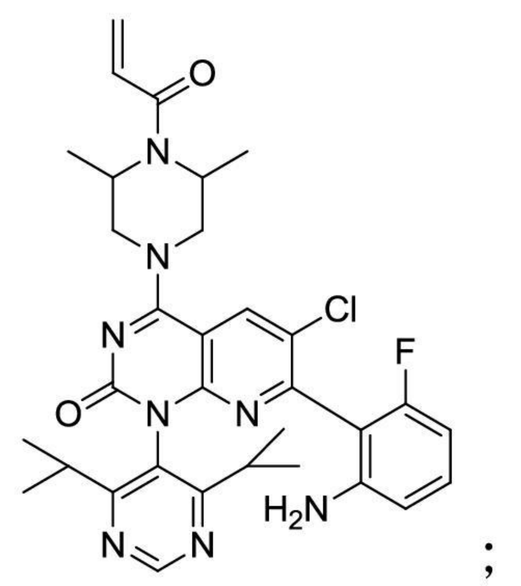

;

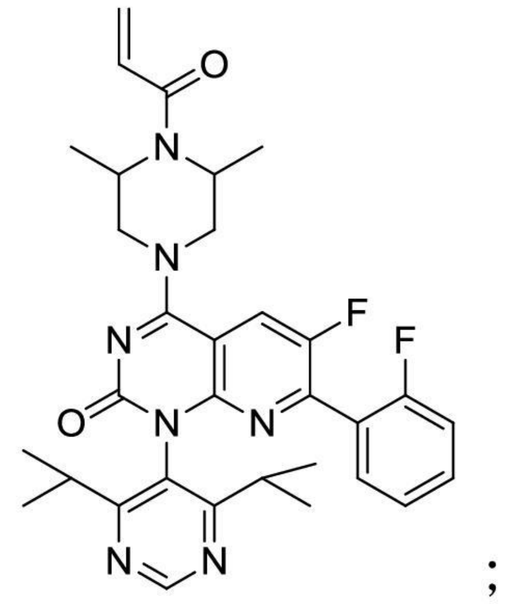

;

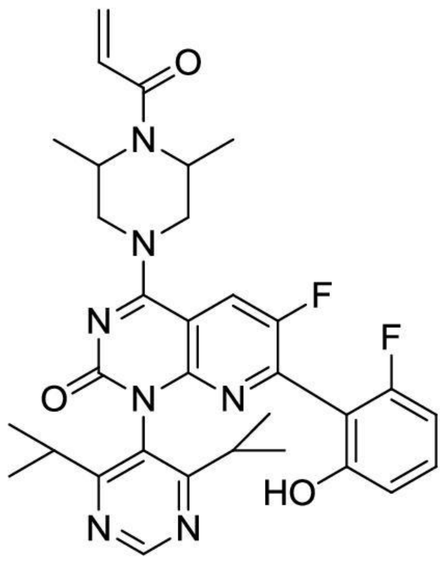
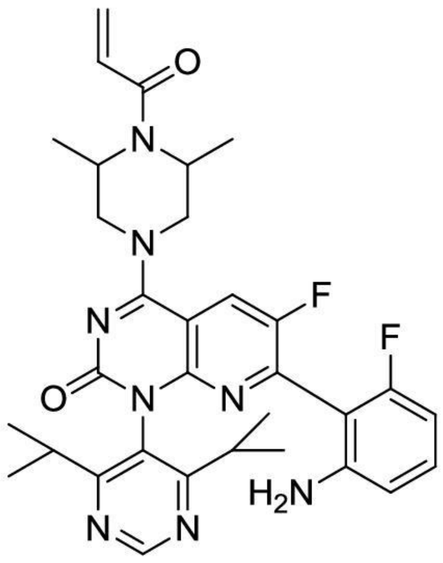

;


;


;

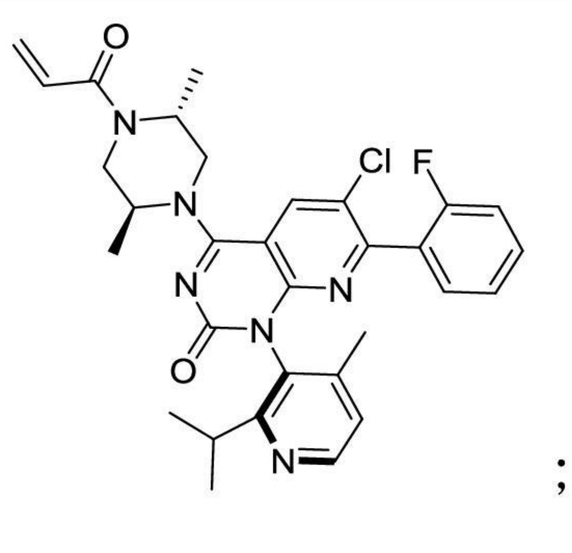
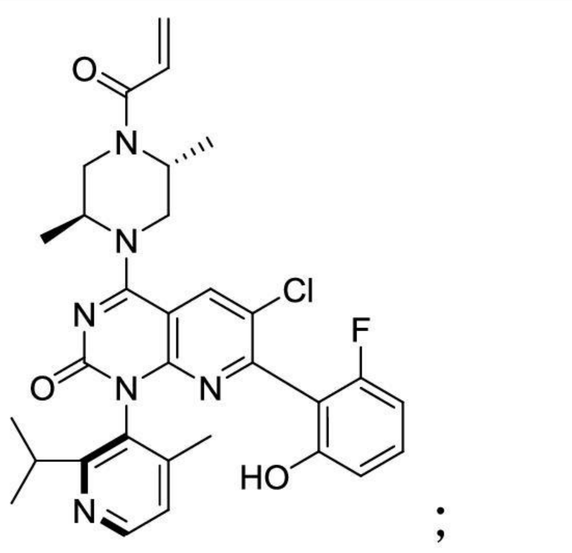
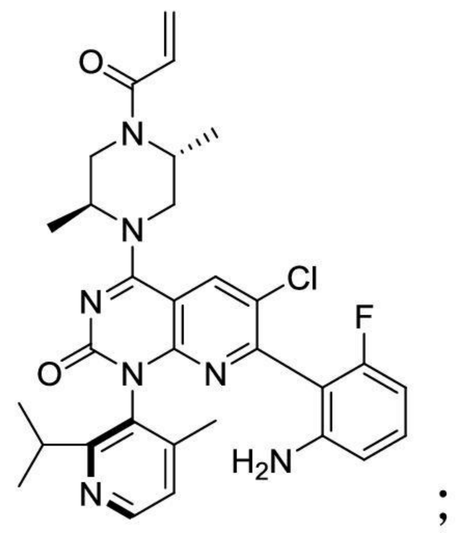
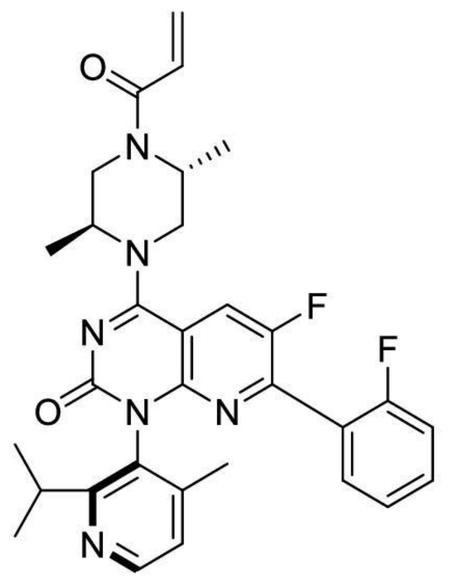
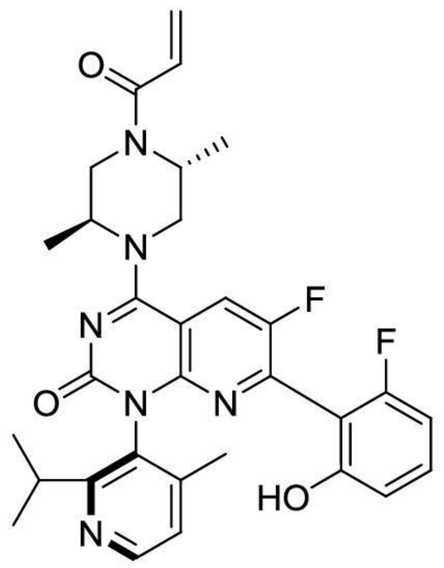
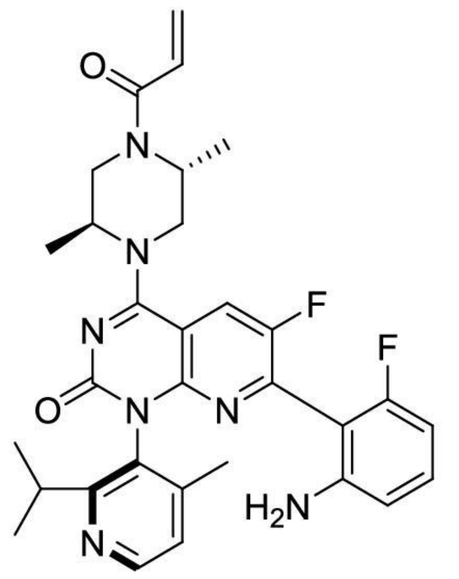

;

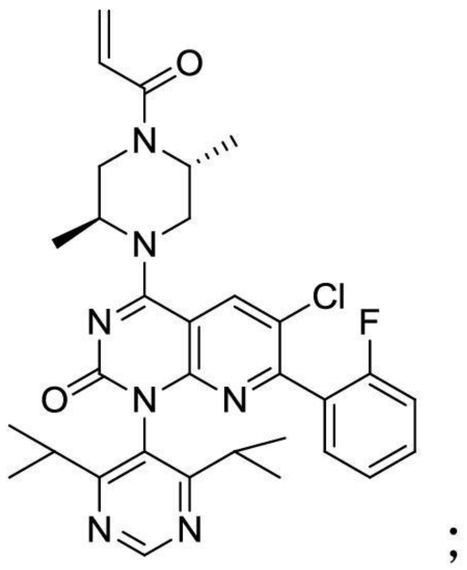

;

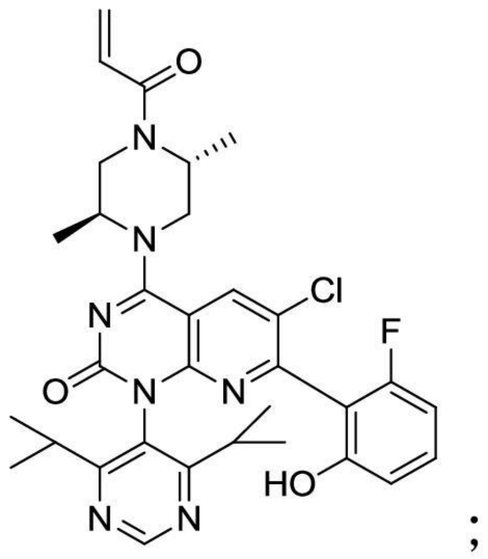
| | |
|---|---|
|  ；及 |  |

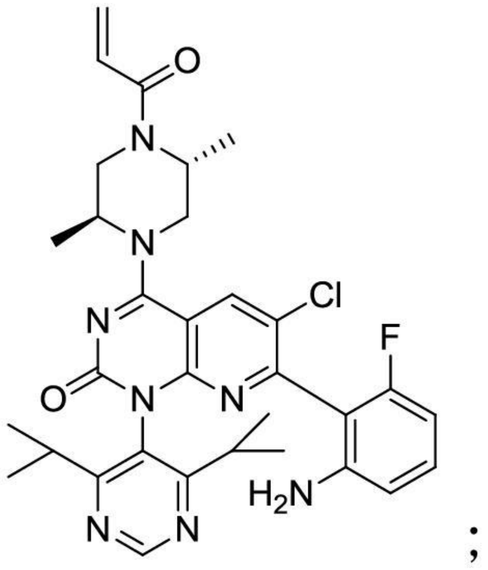
或其立體異構物；其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽。

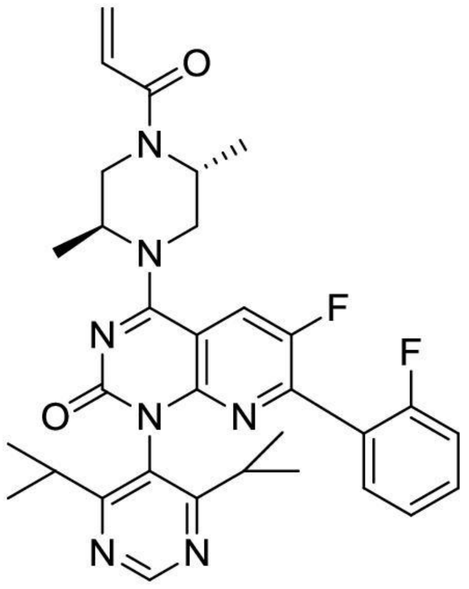
【0046】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有選自以下之結構之化合物：

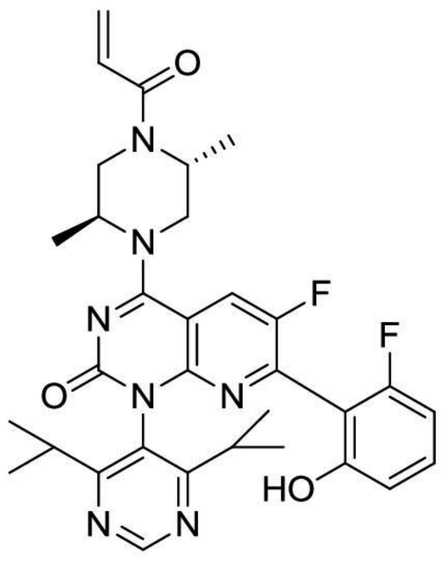
| | |
|---|---|
|  ； |  ； |
|  ； |  ； |
|  ； |  ； |

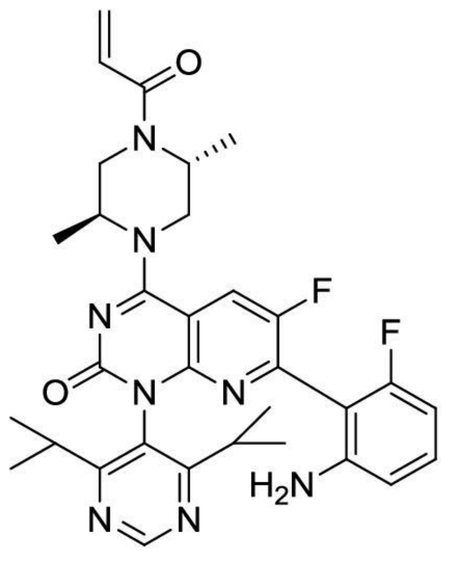

;

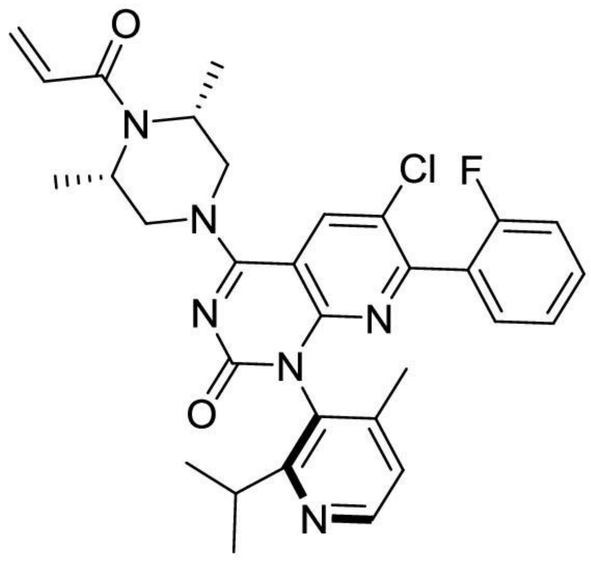

;

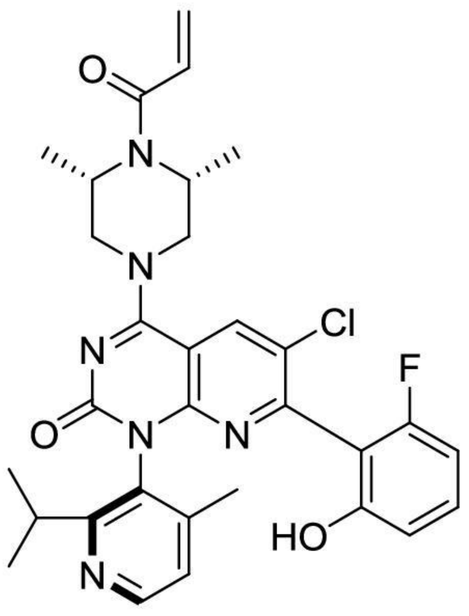

;

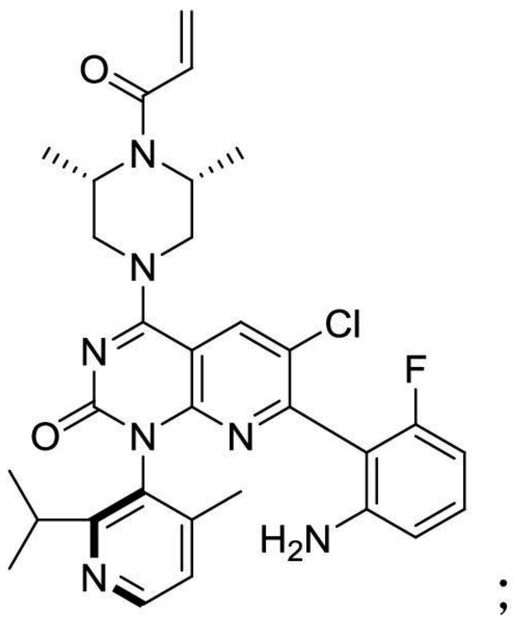

;

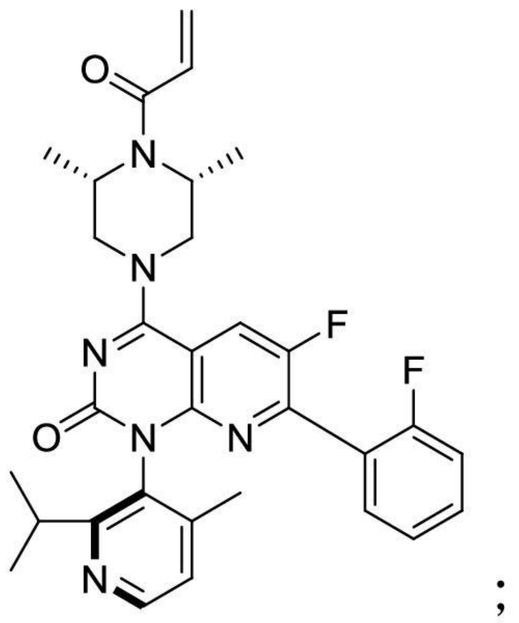

;

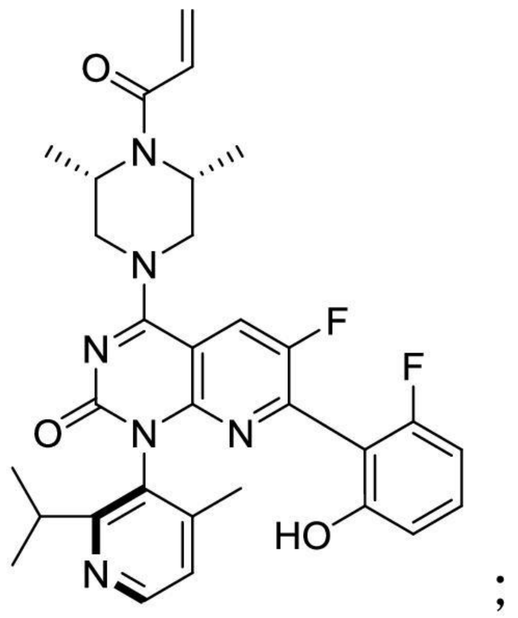

;

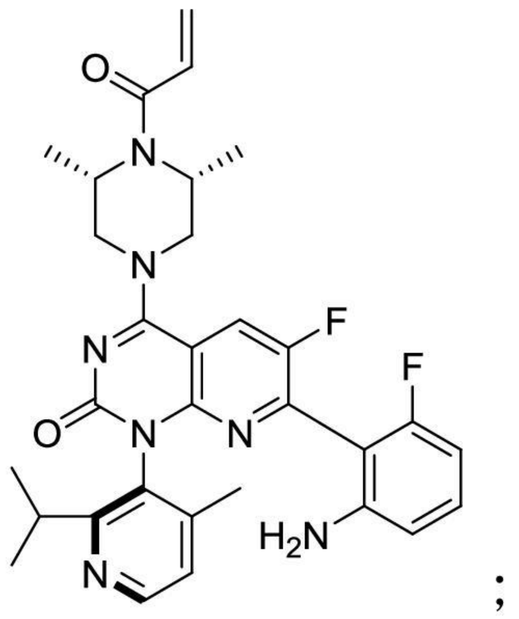

;

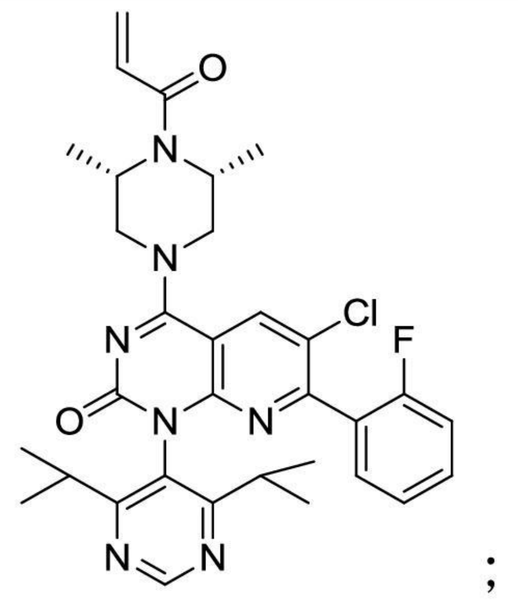

;

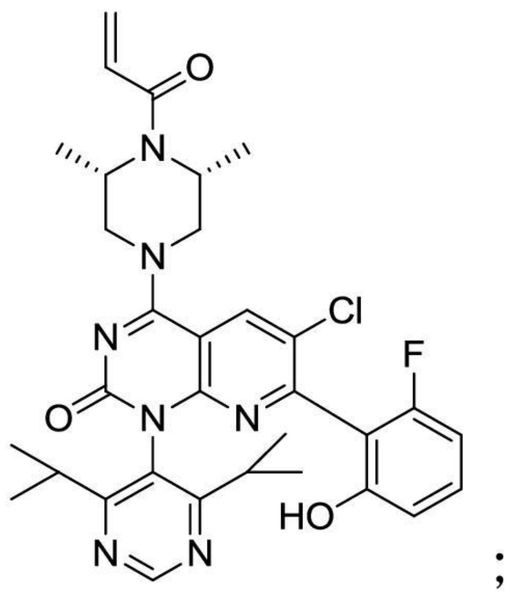

;

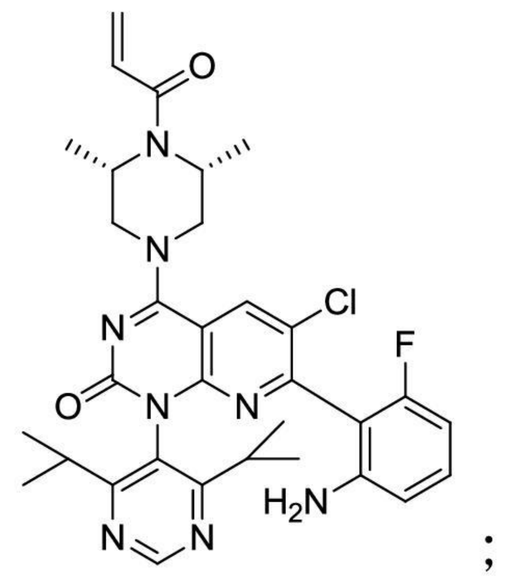

;

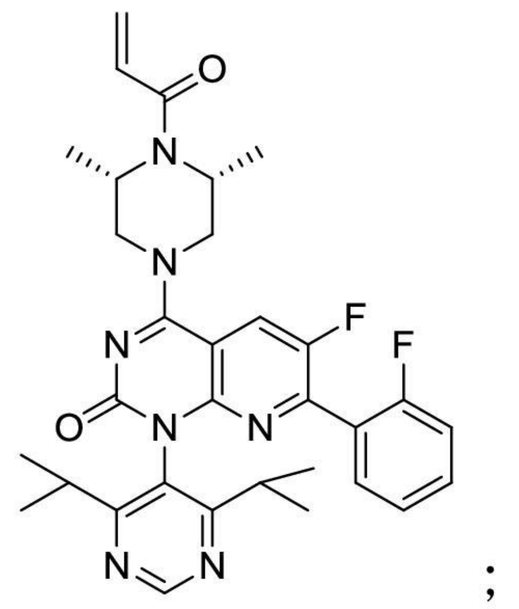

;

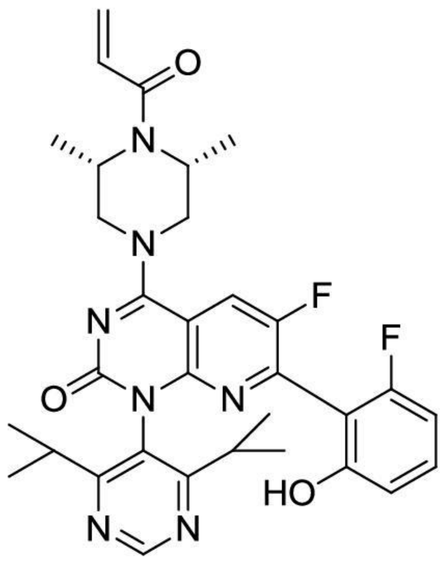
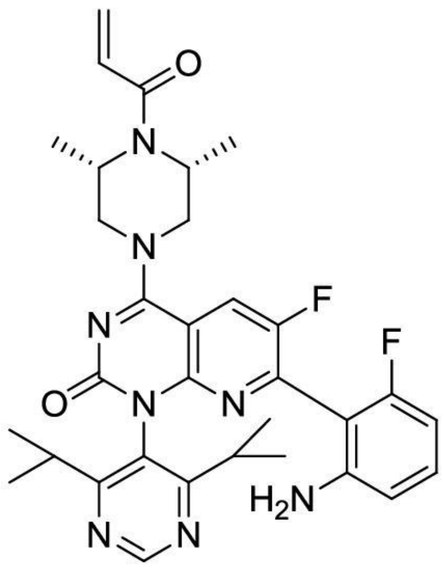

;


;


;

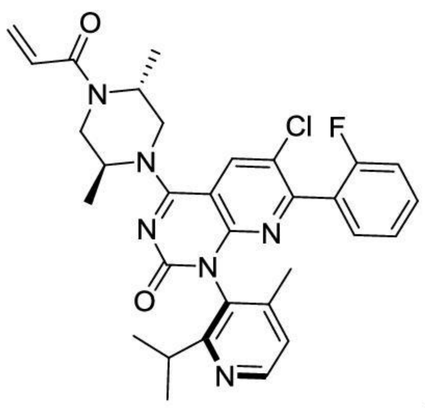

;

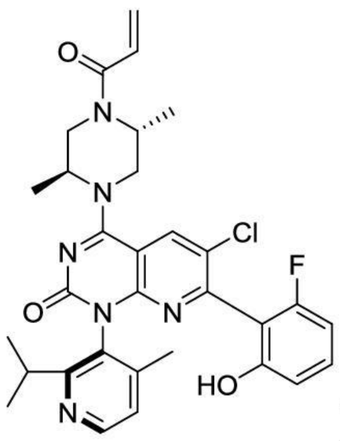

;

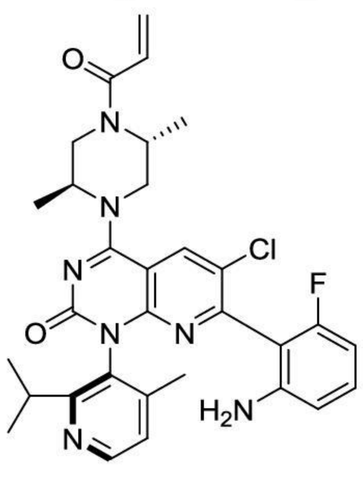
| | |
|---|---|
|  ；及 |  。 |

【0047】 如實施例44之化合物，其呈醫藥學上可接受之鹽形式。

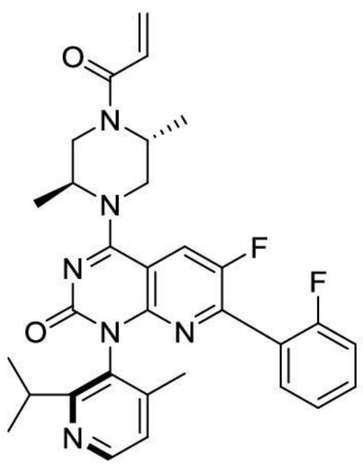
【0048】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例1至45中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

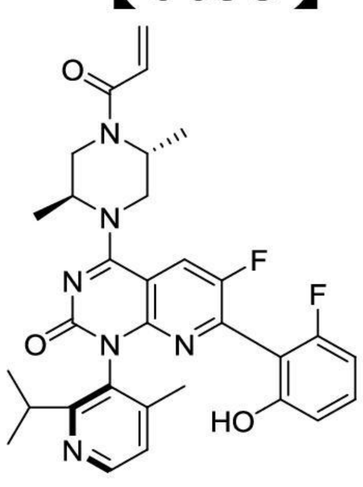
【0049】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

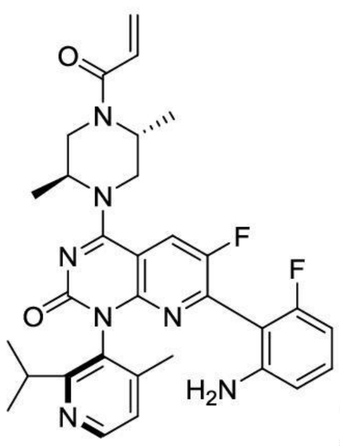
【0050】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

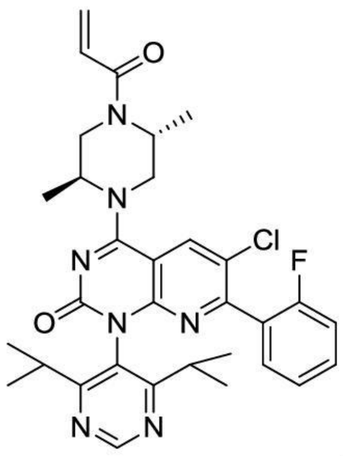
【0051】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

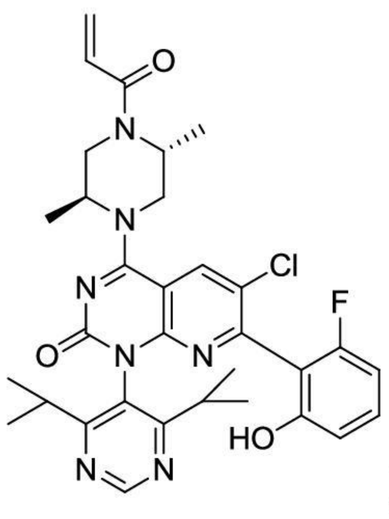
【0052】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結

構  之化合物。

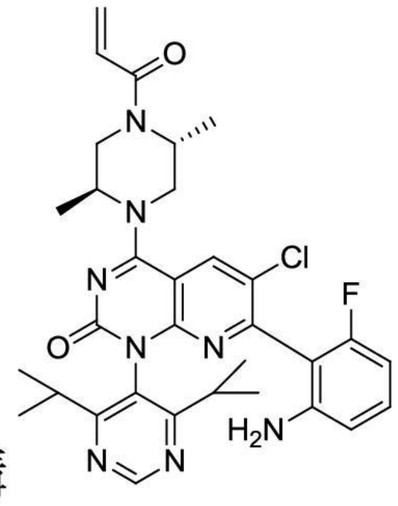
【0053】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

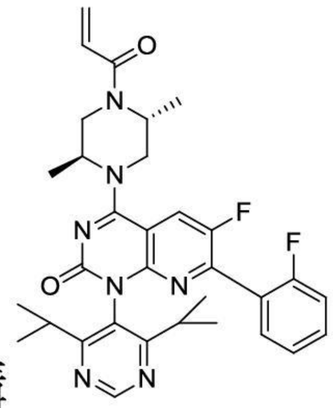
【0054】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

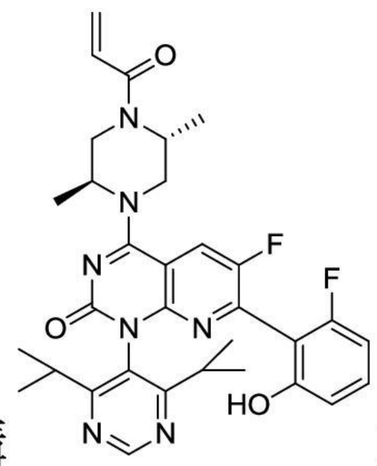
【0055】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

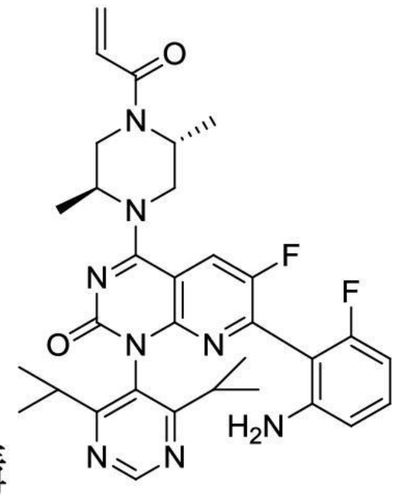
【0056】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

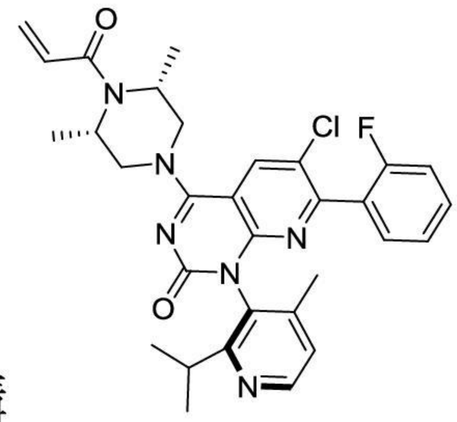
【0057】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結

構  之化合物。

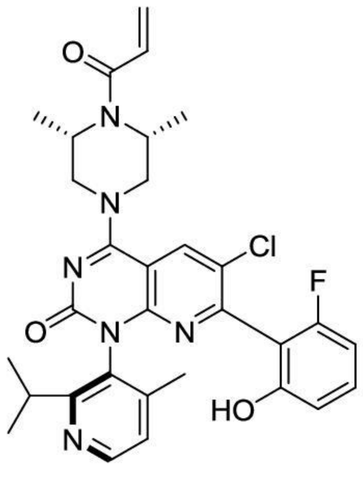
【0058】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

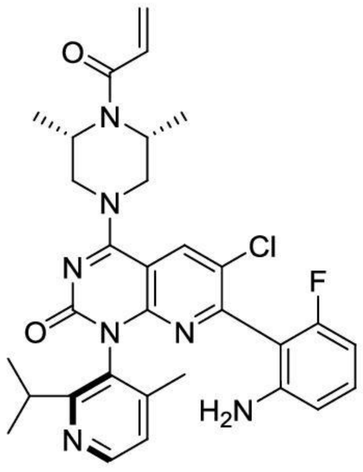
【0059】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

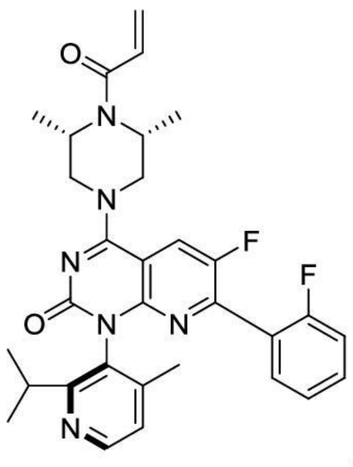
【0060】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

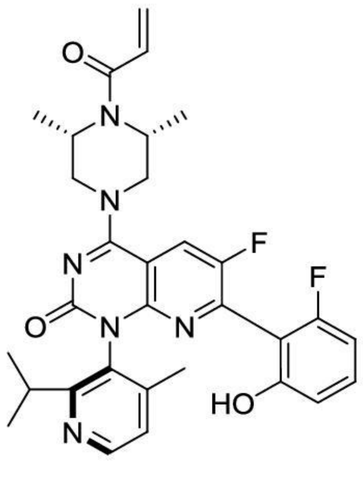
【0061】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

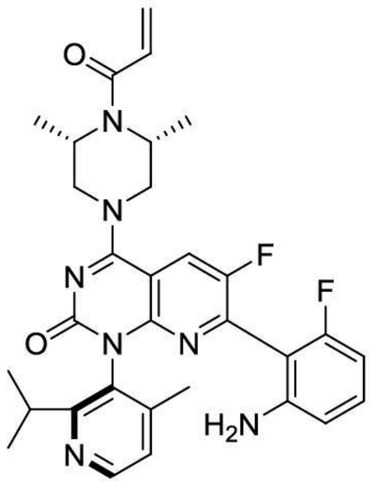
【0062】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結

構  之化合物。

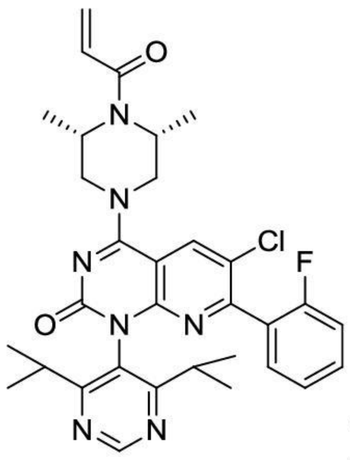
【0063】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

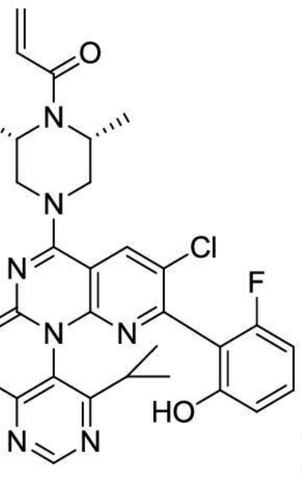
【0064】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

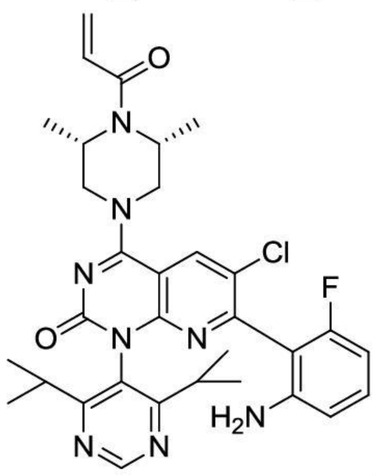
【0065】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

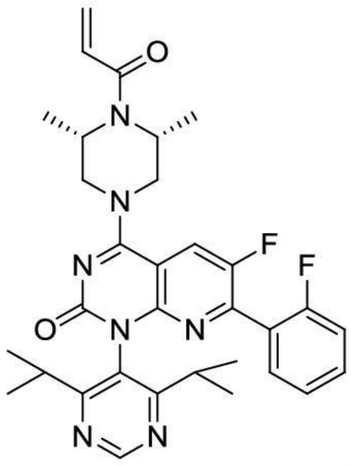
【0066】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

【0067】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結

構  之化合物。

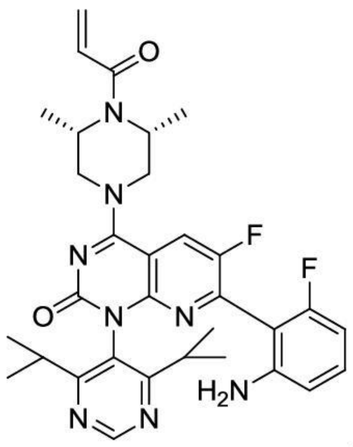
【0068】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

【0069】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

【0070】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

【0071】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結構  之化合物。

【0072】在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含具有結

構  之化合物。

【0073】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含如實施例47至70中任一項之化合物，其呈醫藥學上可接受之鹽形式。

【0074】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含醫藥組合物，該醫藥組合物包含如實施例1至45及47至71中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0075】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含抑制細胞中之KRAS G12C之方法，其包括使該細胞與如實施例1至45及47至71中任一項之化合物或如實施例46或72之組合物接觸。

【0076】 在本發明之另一態樣中，本發明之另一實施例包含治療個體之癌症之方法，其包括向個體投與治療有效量之如實施例1至45及47至71中任一項之化合物或如實施例46或72之組合物。

【0077】 如實施例74之方法，其中該癌症係肺癌、胰腺癌或結腸直腸癌。

【0078】 本文中闡述式I、Ia、II及IIa化合物之各種其他實施例。

【0079】 亦提供醫藥組合物，其包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑及根據任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其互變異構物、互變異構物之醫藥學上可接受之鹽、上述中任一者之立體異構物或其混合物。

【0080】 本文揭示之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式。可將提供之化合物調配成包含本文揭示之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫

藥調配物。

【0081】亦提供抑制細胞中之KRAS G12C之方法，其包括使該細胞與本文揭示之化合物或組合物接觸。進一步提供治療個體之癌症之方法，其包括向個體投與治療有效量之本文揭示之化合物或組合物。在一些實施例中，癌症係肺癌、胰腺癌或結腸直腸癌。

【0082】自以下說明及申請專利範圍，熟習此項技術者將明瞭本發明之其他目標、特徵及優點。

【實施方式】

**定義**

**縮寫：本文可使用以下縮寫：**

| | |
|---|---|
| AcOH | 乙酸 |
| aq或aq. | 水性 |
| BOC或Boc | 第三丁氧基羰基 |
| cpme | 環戊基甲醚 |
| DCE | 1,2-二氯乙烷 |
| DABCO | 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DMA | N,N-二甲基乙醯胺 |
| DMAP | 4-二甲基胺基吡啶 |
| DME | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| DMSO | 二甲基亞碸 |
| Dppf、DPPF或dppf | 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 |
| eq或eq.或equiv. | 當量 |
| ESI或ES | 電噴霧電離 |
| Et | 乙基 |
| $Et_2O$ | 二乙醚 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| g | 克 |
| h | 小時 |

| | |
|---|---|
| HPLC | 高效液相層析 |
| iPr | 異丙基 |
| $iPr_2NEt$或DIPEA | N-乙基二異丙胺(休格尼氏鹼(Hünig's base)) |
| KHMDS | 六甲基二矽烷胺化鉀 |
| KOAc | 乙酸鉀 |
| 勞氏試劑(Lawesson's reagent) | 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫酮-1,3,2,4-二噻二磷雜丁環、2,4-雙-(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷雜丁環2,4-二硫化物 |
| LC MS, LCMS, LC-MS或LC/MS | 液相層析質譜法 |
| LG | 脫離基(例如，鹵素、甲磺酸根、三氟甲磺酸根) |
| LHMDS或LiHMDS | 六甲基二矽烷胺化鋰 |
| m/z | 質量除以電荷 |
| Me | 甲基 |
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| Met | 用於交叉偶合之金屬物質(例如，MgX、ZnX、$SnR_3$、$SiR_3$、$B(OR)_2$) |
| mg | 毫克 |
| min | 分鐘 |
| mL | 毫升 |
| MS | 質譜 |
| NaHMDS | 六甲基二矽烷胺化鈉 |
| NBS | N-溴琥珀醯亞胺 |
| *n*-BuLi | 正丁基鋰 |
| NCS | N-氯琥珀醯亞胺 |
| NMR | 核磁共振 |
| $Pd_2(dba)_3$ | 參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) |
| $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ | [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物 |
| $Pd(PPh_3)_4$ | 四(三苯基膦)鈀(0) |
| Ph | 苯基 |
| PR或PG或Prot.基團 | 保護基團 |
| rbf | 圓底燒瓶 |

| | |
|---|---|
| RP-HPLC | 反相高壓液相層析 |
| RT或rt | 室溫 |
| sat.或satd. | 飽和 |
| SFC | 超臨界流體層析 |
| SPhos Pd G3或SPhos G3 | 甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯) [2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) |
| TBAF | 四-正丁基氟化銨 |
| TBTU | 四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)脲鎓 |
| *t*-BuOH | 第三丁醇 |
| TEA或$Et_3N$ | 三甲胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| UV | 紫外 |

【0083】 除非另外指示，否則在闡述本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)對術語「一(a、an)」及「該」及類似指示物之使用均應理解為涵蓋單數及複數兩者。除非本文另外指明，否則本文所列舉之數值範圍僅意欲作為個別提及此範圍內之每一單獨值之速記方法，且每一單獨值係如同在本文中個別列舉一般併入本說明書中。除非另外主張，否則本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如，「例如」)之使用意欲更好地闡釋本發明且並不對本發明範圍加以限制。本說明書中之任何語言均不應解釋為指示任何未主張要素對於本發明實踐係必需的。

【0084】 如本文所用術語「烷基」係指直鏈及具支鏈C1-C8烴基團，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及2-乙基丁基。術語Cm-n意指具有「m」至「n」個碳原子之烷基。術語「伸烷基」係指具有取代基之烷基。烷基(例如，甲

基)或伸烷基(例如，-CH2-)可經一或多個、且通常1至3個獨立地選自以下之取代基取代：例如，鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷氧基、硝基、氰基、烷基胺基、-C1-8烷基、-C2-8烯基、-C2-8炔基、-NC、胺基、-CO2H、-CO2C1-C8烷基、-OCOC1-C8烷基、-C3-C10環烷基、-C3-C10雜環烷基、-C5-C10芳基及-C5-C10雜芳基。術語「鹵代烷基」明確係指其中烷基之至少一個、例如1至6個或全部氫經鹵基原子取代之烷基。

【0085】 術語「烯基」及「炔基」指示分別進一步包括雙鍵或三鍵之烷基。

【0086】 如本文所使用，術語「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。術語「烷氧基」定義為-OR，其中R係烷基。

【0087】 如本文所用術語「胺基」或「胺」可互換地指-NR2基團，其中每一R係(例如) H或取代基。在一些實施例中，胺基進一步經取代以形成銨離子，例如NR3+。銨部分明確包括於「胺基」或「胺」之定義中。取代基可為(例如)烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、醯胺或羧酸根。R基團可進一步經(例如)一或多個、例如1至4個選自以下之基團取代：鹵基、氰基、烯基、炔基、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、尿素、羰基、羧酸根、胺及醯胺。「醯胺」或「醯胺基」可互換地指與胺或胺基類似之基團，但進一步包括-C(O)，例如-C(O)NR2。一些涵蓋之胺基或醯胺基(一些具有可選伸烷基，例如伸烷基-胺基或伸烷基-醯胺基)包括-CH2NH2、-CH(CH3)NH2、-CH(CH3)2NH2、-CH2CH2NH2、-CH2CH2N(CH3)2、-CH2NHCH3、-C(O)NHCH3、-C(O)N(CH3)2、-CH2C(O)NH苯基、-CH2NHC(O)CH3、-CH2NHCH2CH2OH、-

CH2NHCH2CO2H及-CH2NH(CH3)CH2CO2CH3。

【0088】 如本文所用術語「芳基」係指C6-14單環或多環芳香族基團，較佳C6-10單環或二環芳香族基團或C10-14多環芳香族基團。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、茀基、蒽基、蔥基、菲基、芘基、聯苯基及聯三苯基。芳基亦係指C10-14二環及三環碳環，其中一個環係芳香族且其他環係飽和、部分不飽和或芳香族，例如二氫萘基、茚基、二氫茚基或四氫萘基(tetrahydronaphthyl，tetralinyl)。除非另外指示，否則芳基可未經取代或經一或多個且具體而言1至4個獨立地選自以下之基團取代：例如，鹵基、-C1-8烷基、-C2-8烯基、-C2-8炔基、-CF3、-OCF3、-NO2、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、-CO2H、-CO2C1-C8烷基、-OCOC1-C8烷基、-C3-C10環烷基、-C3-C10雜環烷基、-C5-C10芳基及-C5-C10雜芳基。

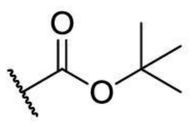
【0089】 如本文所用術語「環烷基」係指單環或多環非芳香族碳環，其中多環可稠合、橋接或螺接。碳環可具有3至10個碳環原子。涵蓋之碳環包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基。

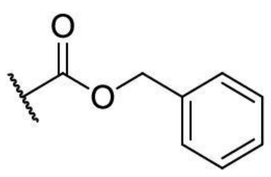
【0090】 如本文所用術語「雜環烷基」意指含有總計3個或更多個(例如，3至12、4至10、4至8或5至7個)原子之單環或多環(例如，二環)、飽和或部分不飽和環系統，該等原子中之1至5個(例如，1、2、3、4或5個)獨立地選自氮、氧及硫。雜環烷基之非限制性實例包括氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、二氫吡咯基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫吡啶基、氧雜環庚基、二氧雜環庚基、噻噻庚基及二氮雜環庚基。

【0091】 除非另外指示，否則環烷基或雜環烷基可未經取代或經一

或多個且具體而言1至4個基團取代。一些涵蓋之取代基包括鹵基、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-8}$烯基、-$C_{2-8}$炔基、-$OCF_3$、-$NO_2$、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、-$CO_2H$、-$CO_2C1$-$C_8$烷基、-$OCOC_1$-$C_8$烷基、-$C_3$-$C_{10}$環烷基、-$C_3$-$C_{10}$雜環烷基、-$C_5$-$C_{10}$芳基及-$C_5$-$C_{10}$雜芳基。

【0092】 如本文所用術語「雜芳基」係指單環或多環環系統(例如，二環)，其在芳香族環中含有1至3個芳香族環且含有1至4個(例如，1、2、3或4個)選自氮、氧及硫之雜原子。在某些實施例中，雜芳基具有5至20個、5至15個、5至10個或5至7個環原子。雜芳基亦係指C10-14二環及三環，其中一個環係芳香族且其他環係飽和、部分不飽和或芳香族。雜芳基之實例包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、嗒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基、三唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲嗪基、吲哚基、吲唑基、異苯并呋喃基、異苯并噻吩基、異吲哚基、異喹啉基、異噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基及噻吩并吡啶基。除非另外指示，否則雜芳基可未經取代或經一或多個且具體而言1至4個或1或2個取代基取代。涵蓋之取代基包括鹵基、-$C_1$-$_8$烷基、-$C_2$-$_8$烯基、-$C_2$-$_8$炔基、-$OCF_3$、-$NO_2$、-CN、-NC、-OH、烷氧基、胺基、-$CO_2H$、-$CO_2C_1$-$C_8$烷基、-$OCOC_1$-$C_8$烷基、-$C_3$-$C_{10}$環烷基、-$C_3$-$C_{10}$雜環烷基、-$C_5$-$C_{10}$芳基及-$C_5$-$C_{10}$雜芳基。

【0093】 如本文所用術語Boc係指結構  。

【0094】 如本文所用術語Cbz係指結構  。

**本揭示案之化合物**

【0095】 本文提供如下文詳細論述之具有式I、Ia、II及IIa中之一者之結構之KRAS抑制劑。

【0096】 本文揭示之化合物包括所有醫藥學上可接受之經同位素標記之化合物，其中本文揭示之化合物之一或多個原子由具有相同原子數但原子質量或質量數與在自然界中通常發現之原子質量或質量數不同的原子置換。可納入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，例如分別2H、3H、11C、13C、14C、13N、15N、15O、17O、18O、31P、32P、35S、18F、36Cl、123I及125I。該等放射標記之化合物可用於幫助藉由表徵(例如)作用位點或方式或與藥理學上重要之用作位點之結合親和性測定或量測化合物之有效性。本揭示案之某些同位素標記化合物(例如納入放射性同位素之彼等)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚(亦即3H)及碳-14(亦即14C)因易於納入且容易探測而尤其可用於此目的。

【0097】 用較重同位素(例如氘，亦即2H)進行取代具有更強之代謝穩定性從而能夠提供某些治療優勢，例如，活體內半衰期延長或劑量需求量減少，且因此在某些情形下較佳。

【0098】 用正電子發射同位素(例如11C、18F、15O及13N)進行取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用來檢查受質受體佔據情況。經同位素標記之結構(I)之化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與如下文製備及實例中所述之彼等類似之方法使用

經適當同位素標記之試劑代替先前採用之未標記試劑來製備。

【0099】 如本文揭示之同位素標記之化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習用技術或藉由與隨附實例及方案中所述之彼等類似之方法使用適當同位素標記試劑替代先前採用之未標記試劑來製備。

【0100】 如本文揭示之某些化合物可以立體異構物(亦即，僅原子之空間排列不同之異構物) (包括光學異構物及構象異構物(或構象異構物))形式存在。本文揭示之化合物包括所有立體異構物，呈純個別立體異構物製劑及該等立體異構物之每一及兩個外消旋混合物之富集製劑以及個別非鏡像異構物及鏡像異構物形式，其可根據熟習此項技術者已知之方法分離。另外，本文揭示之化合物包括化合物之所有互變異構物形式。

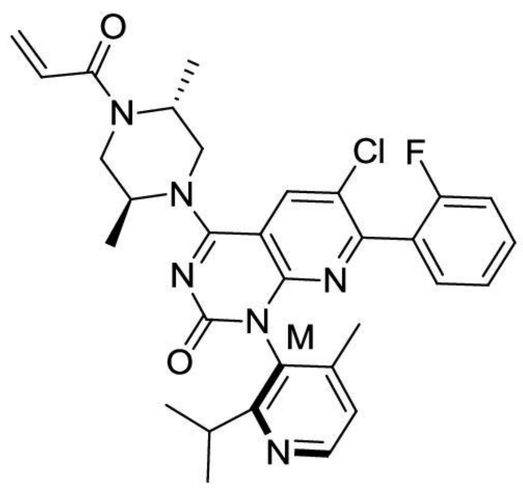
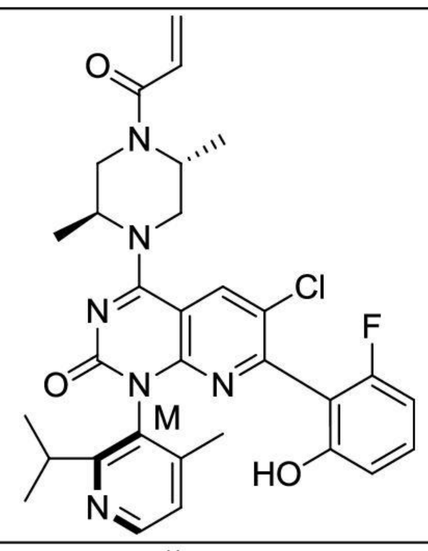
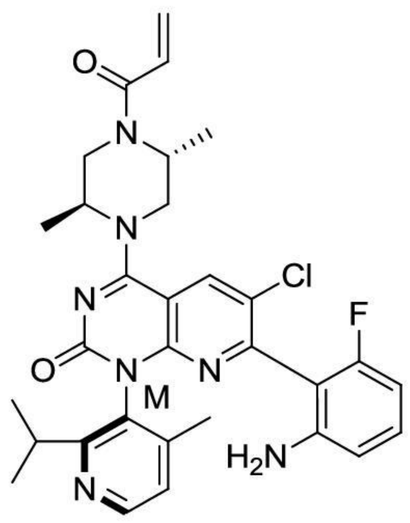
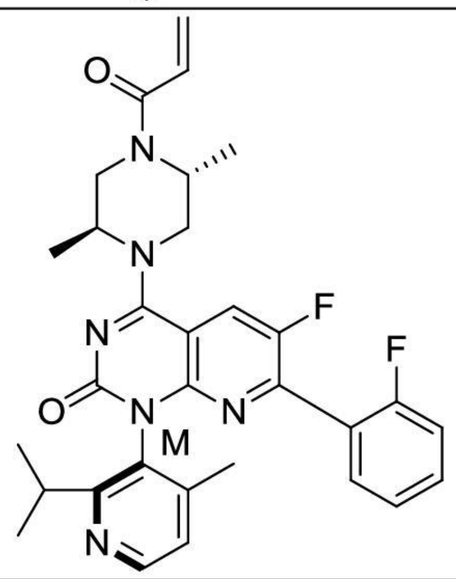
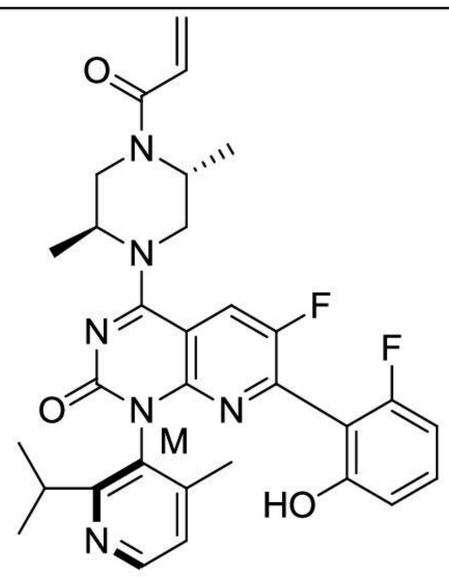
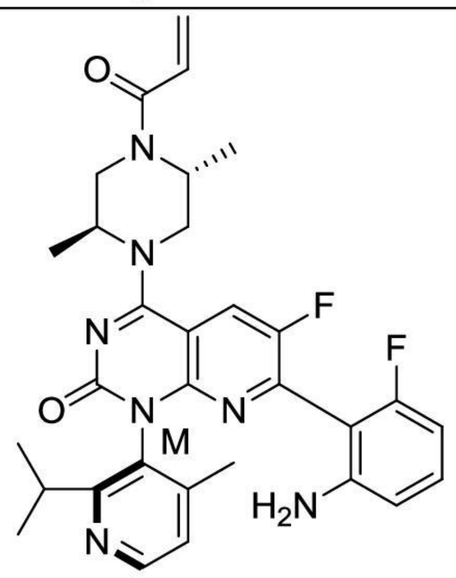
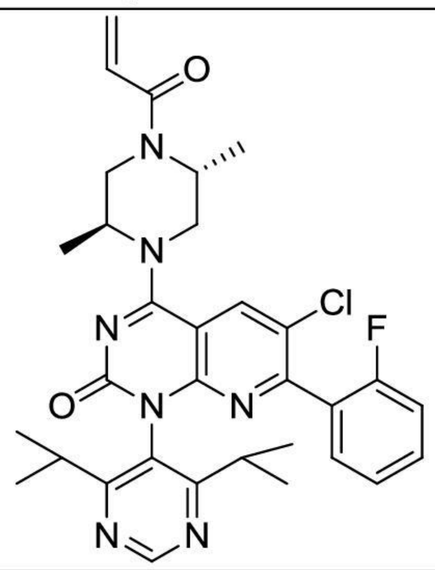
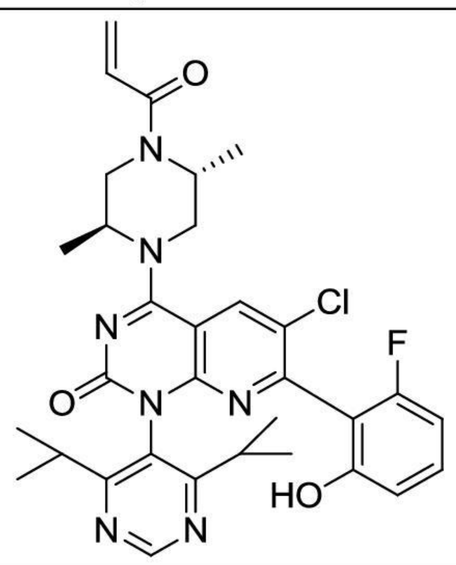
【0101】 本文揭示之某些化合物可以阻轉異構物形式存在，其係當由於與分子之其他部分之空間相互作用而阻止或大大減慢圍繞分子中單鍵旋轉時出現的構象立體異構物。本文揭示之化合物包括所有阻轉異構物，其呈純個別阻轉異構物製劑、每一或每一之非特異性混合物之富集製劑形式。若圍繞單鍵之旋轉勢壘足夠高，且構象間之互變足夠低，則可允許分離及分開異構物質。異構物質之分離及分開由熟知且已接受之符號「M」或「P」適當地命名。

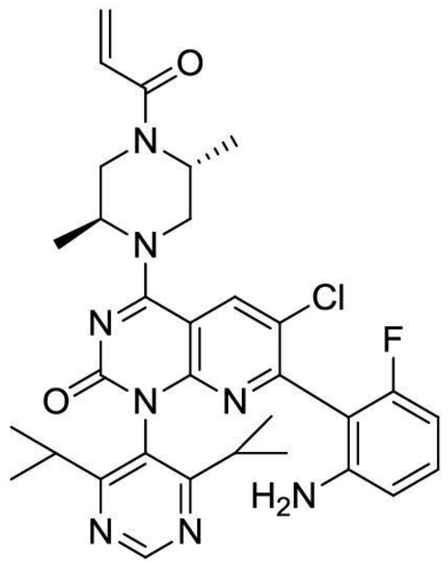
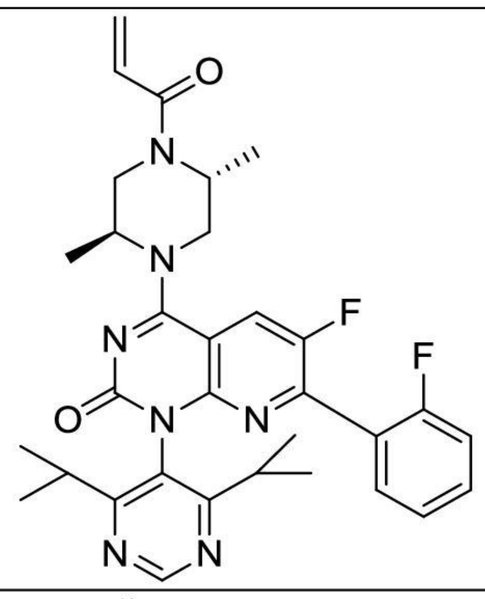
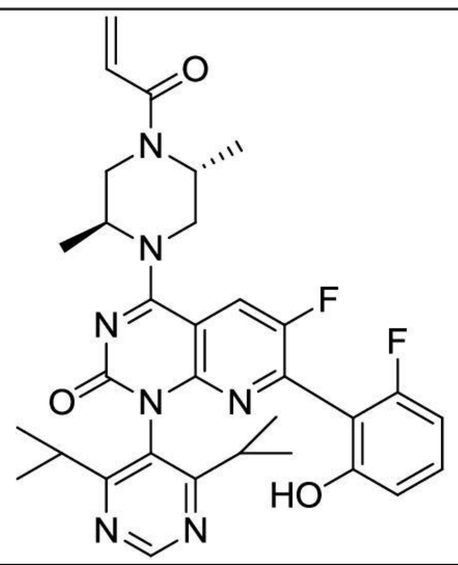
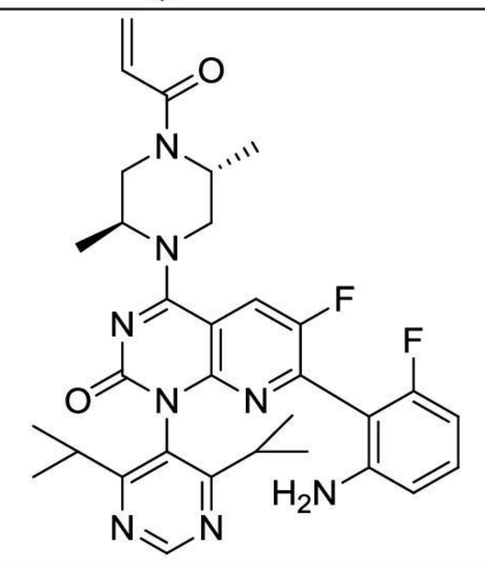
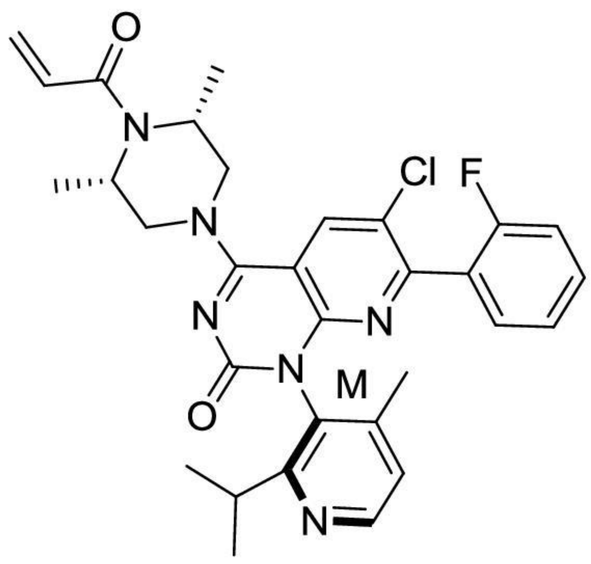
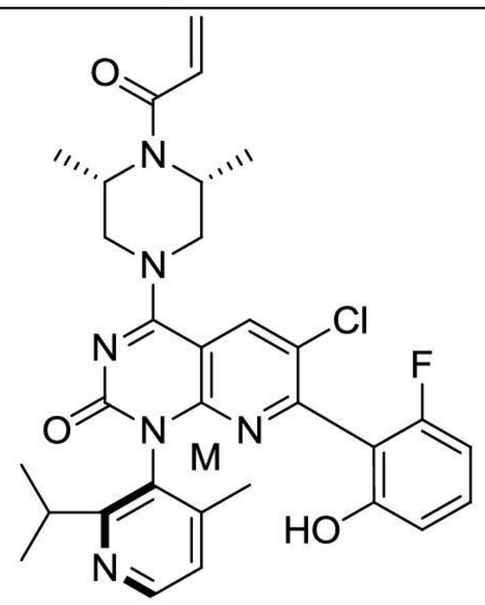
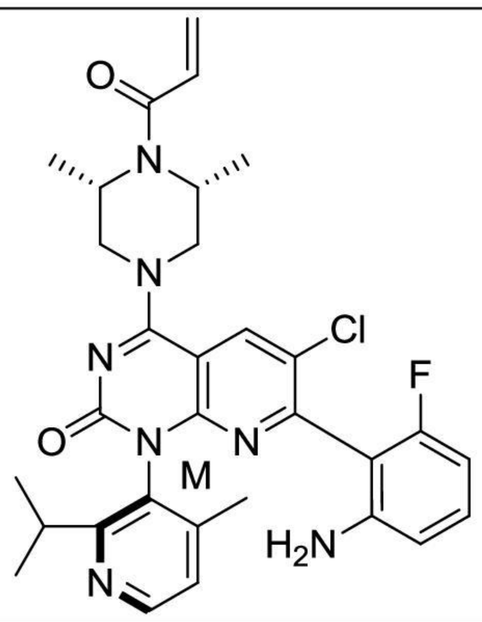
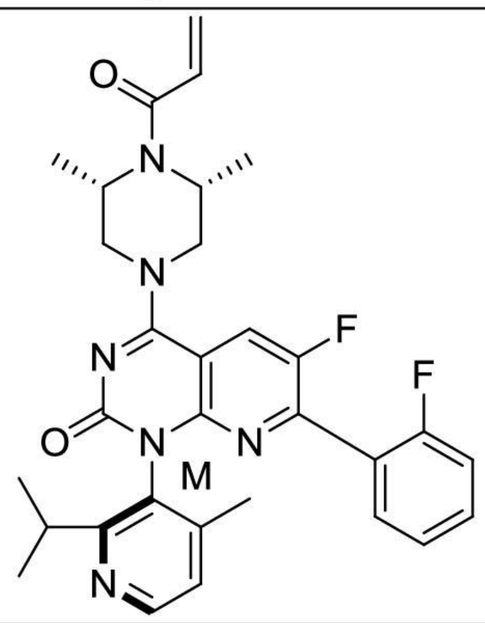
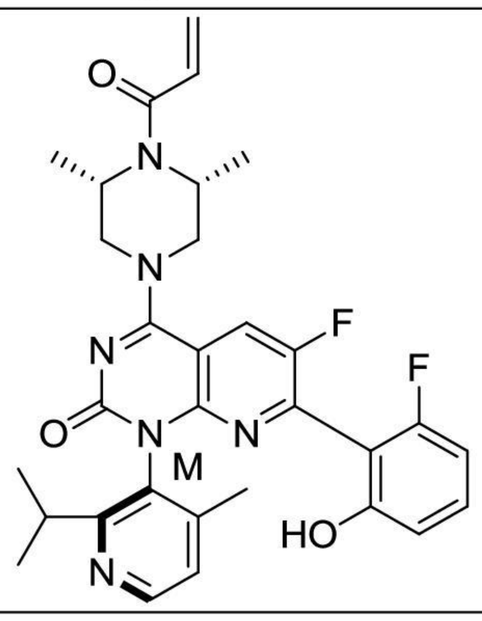
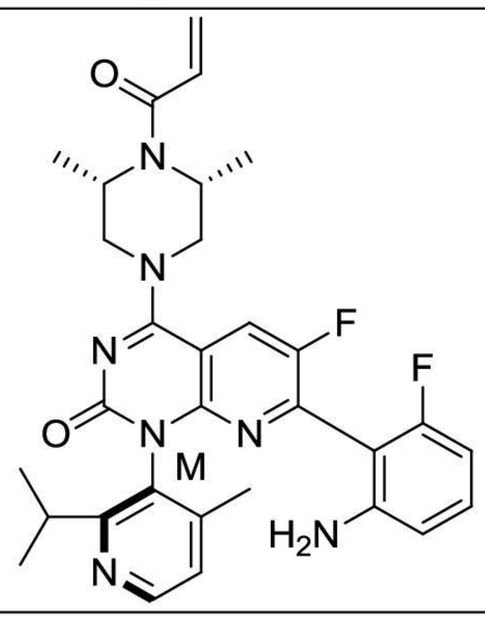
【0102】 在另一實施例中，該等化合物可在製備本申請案中之化合物之製程中用作中間體。

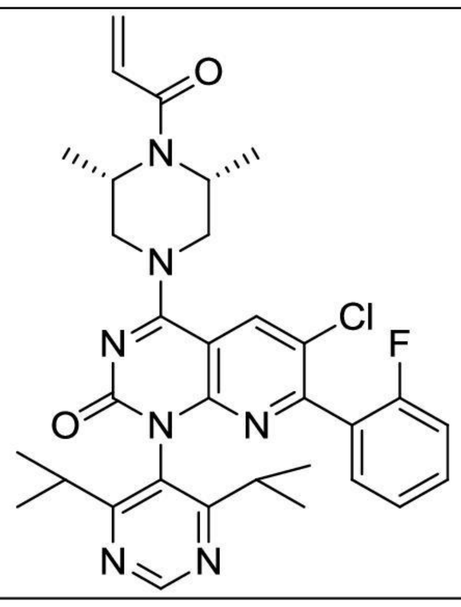
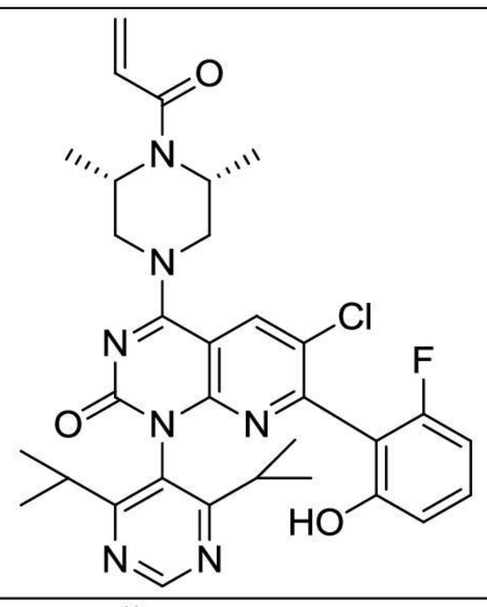
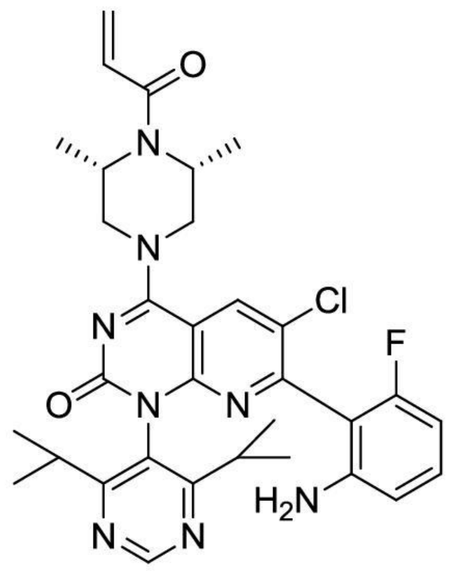
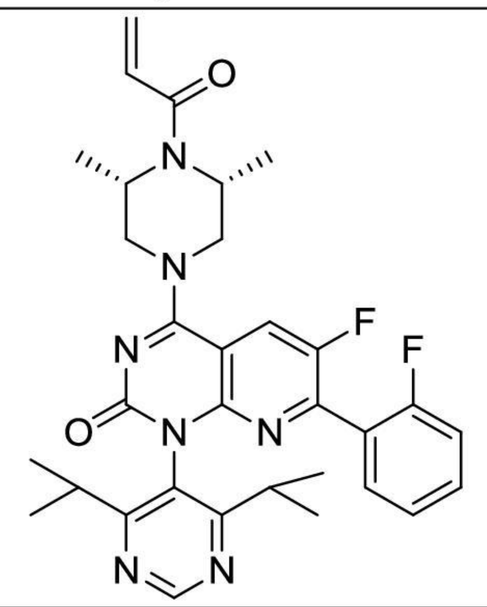
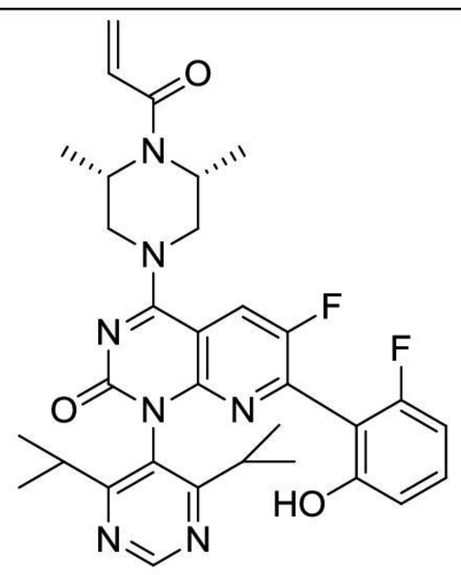
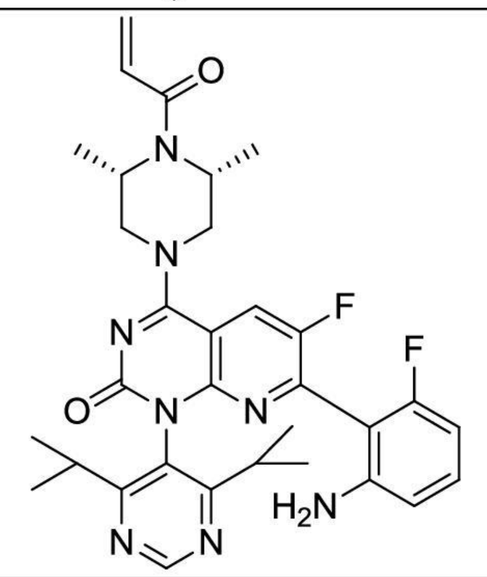
【0103】 在另一實施例中，該等化合物可呈醫藥學上可接受之鹽形式且在與醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥調配物中。

【0104】 明確涵蓋之化合物包括表1中所列舉之彼等：

表1

| 實例編號 | 結構 | 實例編號 | 結構 |
|---|---|---|---|
| 1 |  | 2 |  |
| 3 |  | 4 |  |
| 5 |  | 6 |  |
| 7 |  | 8 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9 |  | 10 |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |
| 15 |  | 16 |  |
| 17 |  | 18 |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 19 |  | 20 |  |
| 21 |  | 22 |  |
| 23 |  | 24 |  |

**所揭示化合物之合成**

【0105】如本文揭示之化合物可經由多種具體方法合成。概述具體合成途徑之實例及下文之一般方案意欲為普通熟練合成化學師提供指導，該化學師將容易地明瞭，若需要，可在普通熟習此項技術者之技能及判斷範圍內修飾溶劑、濃度、試劑、保護基團、合成步驟之順序、時間、溫度及諸如此類。

【0106】適當保護基團及去保護試劑為熟習此項技術者已知，例如如Greene's Protective Groups in Organic Synthesis中論述。

【0107】涵蓋之鹵化劑包括(但不限於)氯、溴、N-氯琥珀醯亞胺及N-溴琥珀醯亞胺，視情況在觸媒(例如鐵或鋁)存在下。普通熟練合成化學

師將容易地瞭解，可使用鹵化劑及觸媒。

【0108】 涵蓋之醯胺化劑包括(但不限於) N,N'-二異丙基碳二亞胺、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻、六氟磷酸*O*-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓、亞硫醯氯、氯甲酸異丁基酯、氰基膦酸二乙基酯、羰基二咪唑及聚膦酸酐。普通熟練合成化學師將容易地瞭解，可使用其他醯胺化劑。

【0109】 涵蓋之硫化劑包括(但不限於)硫、五硫化磷及勞氏試劑。普通熟練合成化學師將容易地瞭解，可使用其他硫化劑。

【0110】 涵蓋之氧化劑包括(但不限於)過氧化氫、二乙酸碘苯、第三丁基氫過氧化物、N-溴琥珀醯亞胺及過氧二硫酸銨。普通熟練合成化學師將容易地瞭解，可使用其他氧化劑。

【0111】 涵蓋之活化劑包括(但不限於)亞硝酸鈉及第三丁基腈。普通熟練合成化學師將容易地瞭解，可使用其他活化劑。

【0112】 涵蓋之交叉偶合反應包括(但不限於) Suzuki偶合、Negishi偶合、Hiyama偶合、Kumada偶合及Stille偶合。

## 醫藥組合物、投藥及投與途徑

【0113】 本文亦提供醫藥組合物，其包括如本文揭示之化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑(例如稀釋劑或載劑)。適用於本發明之化合物及醫藥組合物包括其中化合物可以有效量投與以達成其預期目的之彼等。下文更詳細闡述化合物之投與。

【0114】 適宜醫藥調配物可由熟習此項技術者根據投與途徑及期望劑量來確定。*參見(例如)* Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (第18版，Mack Publishing公司，Easton, Pennsylvania, 1990)。調配

物可影響所投與藥劑之物理狀態、穩定性、活體內釋放速率及活體內清除速率。端視投與途徑而定，可根據體重、體表面積或器官大小計算適宜劑量。測定適當治療劑量所必需之計算之進一步精製通常由彼等熟習此項技術者進行，而無需過度實驗，尤其鑒於劑量資訊及本文揭示之分析以及可經由動物或人類臨床試驗獲得之藥物動力學數據。

【0115】片語「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」係指在投與動物或人類時不產生不良、過敏性或其他不利反應之分子實體及組合物。如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。業內熟知用於醫藥活性物質之該等賦形劑之使用。除任何與治療組合物不相容之習用介質或試劑外，亦涵蓋其於治療組合物中之使用。亦可將補充活性成分納入組合物中。在實例性實施例中，調配物可包含玉米糖漿固體、高油酸紅花油、椰子油、大豆油、L-白胺酸、三元磷酸鈣、L-酪胺酸、L-脯胺酸、L-離胺酸乙酸鹽、DATEM (乳化劑)、L-麩醯胺酸、L-纈胺酸、磷酸氫二鉀、L-異白胺酸、L-精胺酸、L-丙胺酸、甘胺酸、L-天冬醯胺一水合物、L-絲胺酸、檸檬酸鉀、L-蘇胺酸、檸檬酸鈉、氯化鎂、L-組胺酸、L-甲硫胺酸、抗壞血酸、碳酸鈣、L-麩胺酸、L-胱胺酸二鹽酸鹽、L-色胺酸、L-天冬胺酸、氯化膽鹼、牛磺酸、m-肌醇、硫酸亞鐵、抗壞血酸棕櫚酸酯、硫酸鋅、L-肉鹼、α-生育酚乙酸鹽、氯化鈉、菸鹼酸醯胺、混合生育酚、泛酸鈣、硫酸化酮、氯化硫胺素鹽酸鹽、維生素A棕櫚酸鹽、硫酸錳、核黃素、吡哆醇鹽酸鹽、葉酸、β-胡蘿蔔素、碘化鉀、葉綠醌、生物素、硒酸鈉、氯化鉻、鉬酸鈉、維生素D3及氰基鈷胺素。

【0116】該化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式存於醫藥組合物

中。如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」包括(例如)鹼加成鹽及酸加成鹽。

【0117】 醫藥學上可接受之鹼加成鹽可利用金屬或胺(例如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。亦可利用醫藥學上可接受之陽離子製備化合物之醫藥學上可接受之鹽。適宜醫藥學上可接受之陽離子已為彼等熟習此項技術者所熟知且包括鹼、鹼土、銨及四級銨陽離子。碳酸鹽或碳酸氫鹽亦為可能的。用作陽離子之金屬之實例係鈉、鉀、鎂、銨、鈣或鐵諸如此類。適宜胺之實例包括異丙胺、三甲胺、組胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、二環己基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺及普魯卡因。

【0118】 醫藥學上可接受之酸加成鹽包括無機或有機酸鹽。適宜酸鹽之實例包括鹽酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、柳酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽。其他適宜醫藥學上可接受之鹽為熟習此項技術者熟知且包括例如甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、酒石酸或苦杏仁酸、鹽酸、氫溴酸、硫酸或磷酸；與有機羧酸、磺酸、磺基或磷酸或N取代之磺胺酸(例如乙酸、三氟乙酸(TFA)、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、馬來酸、羥基馬來酸、甲基馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、乳酸、草酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、葡糖醛酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、柳酸、4-胺基柳酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、雙羥萘酸、菸鹼酸或異菸鹼酸)形成之鹽；及與胺基酸(例如20個參與自然界中蛋白質之合成之α胺基酸，例如麩胺酸或天冬胺酸)亦及與苯基乙酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、乙烷1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、萘2-磺酸、萘1,5-二磺酸、2-或3-磷酸甘油酸鹽、葡萄糖6-磷酸鹽、N-環己基磺胺酸(形成環己胺磺酸鹽)或與其他

酸性有機化合物(例如抗壞血酸)形成之鹽。

【0119】 含有本文揭示之化合物之醫藥組合物可以習用方式，例如藉由習用混合、溶解、製粒、製糖衣、磨細、乳化、囊封、捕獲或凍乾方法製造。適宜調配物取決於所選投與途徑。

【0120】 對於經口投與，適宜組合物可容易地藉由組合本文揭示之化合物與業內熟知之醫藥學上可接受之賦形劑(例如載劑)來調配。該等賦形劑及載劑使得本發明化合物能夠調配成錠劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及諸如此類，以供欲治療之患者經口攝取。用於經口使用之醫藥製劑可藉由添加如本文揭示之化合物與固體賦形劑、視情況研磨所得混合物及在添加適宜輔助劑(若期望)後處理顆粒之混合物以獲得錠劑或糖衣錠核來獲得。適宜賦形劑包括例如填充劑及纖維素製劑。若期望，可添加崩解劑。醫藥學上可接受之成分眾所周知用於各種類型之調配物且可為(例如)用於各種調配物類型之黏合劑(例如，天然或合成聚合物)、潤滑劑、表面活性劑、甜味劑及矯味劑、包衣材料、防腐劑、染料、增稠劑、佐劑、抗微生物劑、抗氧化劑及載劑。

【0121】 當經口投與治療有效量之本文揭示之化合物時，組合物通常呈固體(例如，錠劑、膠囊、丸劑、粉劑或糖錠劑)或液體調配物(例如，水性懸浮液、溶液、酏劑或糖漿)形式。

【0122】 當以錠劑形式投與時，組合物可另外含有功能性固體及/或固體載劑，例如明膠或佐劑。錠劑、膠囊及粉劑可含有約1至約95%之化合物，且較佳約15至約90%之化合物。

【0123】 當以液體或懸浮液形式投與時，可添加功能性液體及/或液體載劑(例如水、石油或動物或植物來源之油)。組合物之液體形式可進一

步含有生理鹽水溶液、糖醇溶液、右旋糖或其他糖溶液或二醇。當以液體或懸浮液形式投與時，組合物可含有約0.5至約90重量%之本文揭示之化合物，且較佳約1至約50%之本文揭示之化合物。在涵蓋之一個實施例中，液體載劑係非水性的或實質上非水性的。對於以液體形式之投與，組合物可作為快速溶解固體調配物供應，以在投與之前立即溶解或懸浮。

【0124】 當藉由靜脈內、皮膚或皮下注射投與治療有效量之本文揭示之化合物時，組合物呈無熱原、非經腸可接受之水溶液形式。在適當考慮pH、等滲透性、穩定性及諸如此類之情況下製備該等非經腸可接受之溶液在本領域技術範圍內。用於靜脈內、皮膚或皮下注射之較佳組合物通常除了本文揭示之化合物外亦含有等滲媒劑。該等組合物可製備用於以與水中之游離鹼或藥理學上可接受之鹽之溶液、適當地與表面活性劑(例如羥基丙基纖維素)混合的形式投與。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及在油中製備。在儲存及使用之普通條件下，該等製劑可視情況含有防腐劑以防止微生物生長。

【0125】 可注射組合物可包括無菌水溶液、懸浮液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液、懸浮液或分散液之無菌粉劑。在所有實施例中，該形式必須係無菌的且其流動性程度必須使其具有易注射性。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須藉由可選納入防腐劑抵抗諸如細菌及真菌等微生物之污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)、其適宜混合物及植物油。在涵蓋之一個實施例中，載劑係非水性的或實質上非水性的。可(例如)藉由使用包衣(例如卵磷脂)、在分散液之實施例中藉由維持所需粒徑及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可藉由各種抗細菌劑

及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及諸如此類)來防止微生物作用。在許多實施例中，將較佳包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用吸收延遲劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0126】 無菌可注射溶液係藉由以下方式來製備：將活性化合物以所需量納入視需要具有上文所列舉多種其他成分之適當溶劑中，隨後進行過濾滅菌。通常，分散液係藉由將各種經滅菌活性成分納入含有鹼性分散介質及所需的來自上文所列舉成分之其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑之實施例中，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥技術，其可自其預先經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任一所期望額外成分之粉劑。

【0127】 亦可製備緩慢釋放或持續釋放調配物，以實現與胃腸道中之體液接觸之活性化合物之控制釋放，且提供血漿中活性化合物之實質上恆定且有效含量。舉例而言，釋放可藉由溶解、擴散及離子交換中之一或多者來控制。另外，緩慢釋放方法可經由胃腸道內之可飽和或限制路徑來增強吸收。舉例而言，化合物可出於此目的嵌入生物可降解聚合物、水溶性聚合物或二者之混合物之聚合物基質及視情況適宜表面活性劑中。在此背景下，嵌入可意味著在聚合物基質中納入微粒。控制釋放調配物亦係經由已知分散或乳液塗佈技術囊封分散之微粒或乳化之微滴而獲得。

【0128】 對於藉由吸入投與而言，本發明化合物係利用適宜推進劑以氣溶膠噴霧形式呈遞形式自增壓包或霧化器便捷地遞送。在增壓氣溶膠之實施例中，劑量單位可藉由提供閥以遞送計量量來確定。用於吸入器或吹入器中之(例如)明膠膠囊及藥筒可經調配以含有該化合物與適宜粉末基

質(例如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

【0129】 本文揭示之化合物可經調配以藉由注射(例如藉由濃注注射或連續輸注)非經腸投與。用於注射之調配物可以單位劑型(例如存於安瓿或存於多劑量容器中)存在，同時添加有防腐劑。該等組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液等形式，且可含有諸如懸乳劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。

【0130】 用於非經腸投與之醫藥組合物包括呈水溶性形式之化合物的水溶液。另外，化合物之懸浮液可製備成適當油性注射懸浮液。適宜親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液之黏度之物質。視情況，懸浮液亦可含有適宜穩定劑或增加化合物溶解度之試劑，且允許製備高度濃縮之溶液。或者，本發明組合物可呈粉劑形式，以供在使用前用適宜媒劑(例如無菌無熱原水)構造。

【0131】 本文揭示之化合物亦可調配於直腸組合物(例如栓劑或滯留灌腸劑(例如，含有習用栓劑基質)中。除前文所述調配物外，化合物亦可調配成儲積製劑。此等長效調配物可藉由(例如，皮下或肌內)植入或藉由肌內注射投與。因此，例如，該等化合物可用適宜聚合或疏水材料(例如作為可接受油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或作為微溶性衍生物，例如，微溶性鹽。

【0132】 具體而言，本文揭示之化合物可以含有賦形劑(例如澱粉或乳糖)之錠劑形式或以膠囊或胚珠形式單獨或與賦形劑混合或以含有矯味劑或著色劑之酏劑或懸浮液形式經口、經頰或舌下投與。該等液體製劑可用醫藥學上可接受之添加劑(例如懸浮劑)製備。化合物亦可非經腸(例如，靜脈內、肌內、皮下或冠狀動脈內)注射。對於非經腸投與而言，化

合物最佳以無菌水溶液形式使用，其可含有其他物質(例如鹽、糖醇(例如甘露醇或葡萄糖))以使溶液與血液等滲。

【0133】 對於獸醫使用，根據正常獸醫實踐，將本文揭示之化合物作為適宜可接受之調配物投與。獸醫師可容易地確定最適合特定動物之投藥方案及投與途徑。

【0134】 在一些實施例中，可將使用如本文揭示之化合物單獨或與另一種藥劑或傳統上用於治療KRAS相關病症之介入組合治療該疾病之所有必要組分包裝至套組中。具體地，本發明提供用於疾病之治療介入之套組，其包含包括本文揭示之化合物以及緩衝液及用於製備可遞送形式之該等藥劑之其他組分之包裝藥劑組，及/或用於遞送該等藥劑之裝置，及/或與本文揭示之化合物用於組合療法中之任何藥劑，及/或利用藥劑包裝之疾病之治療之說明書。經由網際網路可及.說明書可固定於任何可觸摸媒介(例如印刷紙或電腦可讀磁性或光學媒介)中或說明書參照遠程電腦數據源(例如經由網際網路可及之全球資訊網頁)。

【0135】 「治療有效量」意指可有效治療或預防所治療個體之現有症狀之發展或減輕該等現有症狀之量。彼等熟習此項技術者尤其依據本文所提供詳細揭示內容完全有能力測定有效量。通常，「治療有效劑量」係指化合物實現期望效應之量。舉例而言，在一個較佳實施例中，與對照相比，本文揭示之化合物之治療有效量將KRAS活性減少至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%或至少90%。

【0136】 所投與化合物之量可取決於所治療之個體、個體之年齡、

健康狀況、性別及體重、同時治療(若存在)之種類、痛苦之嚴重程度、期望效應之性質、治療方式及頻率以及開處醫師之判斷。投藥頻率亦可取決於對動脈氧壓力之藥效學效應。然而，最佳劑量可針對個別個體進行調整，如熟習此項技術者無需過多實驗即可理解並確定。此通常包括調整標準劑量(例如，若患者體重較低，則降低劑量)。

【0137】 儘管個體需求變化，但確定化合物之有效量之最佳範圍在本領域技術範圍內。對於在治癒性或預防性治療本文中鑑別及病況及病症中投與人類而言，例如，本發明化合物之典型劑量可為約0.05 mg/kg/天至約50 mg/kg/天，例如至少0.05 mg/kg、至少0.08 mg/kg、至少0.1 mg/kg、至少0.2 mg/kg、至少0.3 mg/kg、至少0.4 mg/kg或至少0.5 mg/kg，且較佳50 mg/kg或更少、40 mg/kg或更少、30 mg/kg或更少、20 mg/kg或更少或10 mg/kg或更少，其可為例如約2.5 mg/天(0.5 mg/kg x 5kg)至約5000 mg/天(50mg/kg × 100kg)。舉例而言，化合物之劑量可為約0.1 mg/kg/天至約50 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.07 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.09 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約0.05 mg/kg/天至約0.1 mg/kg/天、約0.1 mg/kg/天至約1 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約10 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約5 mg/kg/天、約1 mg/kg/天至約3 mg/kg/天、約3 mg/天至約500 mg/天、約5 mg/天至約250 mg/天、約10 mg/天至約100 mg/天、約3 mg/天至約10 mg/天或約100 mg/天至約250 mg/天。該等劑量可以單一劑量投與，或其可分成多個劑量。

## 使用KRAS G12C抑制劑之方法

【0138】 本揭示案提供抑制RAS介導之細胞信號傳導之方法，其包

括使細胞與有效量之一或多種本文揭示之化合物接觸。RAS介導之信號轉導之抑制可藉由業內已知之眾多種方式來評價及展現。非限制性實例包括顯示(a) RAS之GTP酶活性降低；(b) GTP結合親和性降低或GDP結合親和性增加；(c) GTP之K off增加或GDP之K off減少；(d) RAS路徑下游信號傳導轉導分子含量降低，例如pMEK、pERK或pAKT含量降低；及/或(e) RAS複合物與下游信號傳導分子(包括但不限於Raf)之結合降低。套組及市售分析可用於確定上述中之一或多者。

【0139】 本揭示案亦提供使用本揭示案之化合物或醫藥組合物治療疾病狀況(包括(但不限於)由G12C KRAS、HRAS或NRAS突變所引起之病況(例如，癌症))的方法。

【0140】 在一些實施例中，提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之任何前述醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文揭示之化合物。在一些實施例中，癌症係由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變介導。在各個實施例中，癌症係胰腺癌、結腸直腸癌或肺癌。在一些實施例中，癌症係膽囊癌、甲狀腺癌及膽管癌。

【0141】 在一些實施例中，本揭示案提供治療有需要之個體之病症的方法，其中該方法包括確定個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變以及個體是否確定具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，接著向個體投與治療有效劑量之至少一種如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0142】 所揭示之化合物抑制不依賴於錨定之細胞生長，且因此具有抑制腫瘤轉移之潛能。因此，在另一實施例中，本揭示案提供抑制腫瘤轉移之方法，該方法包括投與有效量之本文揭示之化合物。

【0143】亦在血液學惡性病(例如，影響血液、骨髓及/或淋巴結之癌症)中鑑別到KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。因此，某些實施方案係關於將所揭示之化合物(例如，以醫藥組合物之形式)投與需要治療治療血液學惡性病之患者。該等惡性病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。舉例而言，本發明揭示之化合物可用於治療諸如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球性白血病(AMoL)及/或其他白血病等疾病。在其他實施例中，該等化合物可用於治療淋巴瘤，例如何傑金氏淋巴瘤或非何傑金氏淋巴瘤之所有亞型。在各個實施例中，該等化合物可用於治療漿細胞惡性病，例如多發性骨髓瘤、外套細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫之巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglubunemia)。

【0144】可藉由評價編碼KRAS、HRAS或NRAS蛋白之核苷酸序列、藉由評價KRAS、HRAS或NRAS蛋白之胺基酸序列或藉由評價推定之KRAS、HRAS或NRAS突變蛋白之特徵來確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。野生型人類KRAS、HRAS或NRAS之序列為業內已知，(例如登錄號NP203524)。

【0145】用於檢測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列之突變之方法為彼等熟習此項技術者已知。該等方法包括(但不限於)聚合酶鏈式反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈式反應-單鏈構象多型性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變體等位基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直接測序、引子延伸反應、電泳、寡核苷酸連接分析、雜交分析、TaqMan分析、SNP基因分型分析、高解析度熔解分析

及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時PCR評估樣品之G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。在即時PCR中，使用對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變具有特異性之螢光探針。當存在突變時，探針結合且檢測螢光。在一些實施例中，使用KRAS、HRAS或NRAS基因中特定區域(例如，外顯子2及/或外顯子3)之直接測序方法鑑別KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。此技術將鑑別所測序之區域中所有可能之突變。

【0146】 用於檢測KRAS、HRAS或NRAS蛋白之突變之方法為彼等熟習此項技術者已知。該等方法包括(但不限於)使用對突變蛋白特異之結合劑(例如，抗體)檢測KRAS、HRAS或NRAS突變體、蛋白電泳及西方墨點法及直接肽測序。

【0147】 用於確定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變之方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品取自患有腫瘤或癌症之個體。在一些實施例中，樣品係新鮮腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品係冷凍腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品係福馬林(formalin)固定之石蠟包埋之樣品。在一些實施例中，樣品係循環腫瘤細胞(CTC)樣品。在一些實施例中，樣品經處理成細胞溶解物。在一些實施例中，樣品經處理成DNA或RNA。

【0148】 本揭示案亦係關於治療哺乳動物之過度增殖病症之方法，其包括向該哺乳動物投與治療有效量之如本文揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法係關於治療患有如下疾病之個體：癌症，例如急性骨髓性白血病、青少年中之癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關之癌症(例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星細胞瘤、非典型畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱

癌、骨癌、腦幹膠質瘤、腦瘤、乳癌、支氣管腫瘤、柏基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌腫瘤、非典型畸胎樣、胚胎腫瘤、生殖細胞瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病症、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤恩氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞瘤、性腺外生殖細胞瘤、眼癌、骨之纖維性組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌腫瘤、胃腸基質瘤(GIST)、生殖細胞瘤、妊娠滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、何傑金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、隱性原發性轉移性鱗狀頸癌、中線管癌、口癌多內分泌性贅瘤形成症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增殖性贅瘤、多發性骨髓瘤、默克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、骨之惡性纖維性組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經胚細胞瘤、非何傑金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃(stomach，gastric)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童期不常見癌、尿道癌、子宮

肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導之癌症。在一些實施例中，該方法係關於非癌性過度增殖病症(例如皮膚之良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺之良性增生(例如，良性前列腺肥大(BPH)))之治療。

【0149】 在一些實施例中，治療方法係關於治療肺癌，該等方法包括向有需要之個體投與有效量之任何上述化合物(或包含其之醫藥組合物)。在某些實施例中，肺癌係非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在一些實施例中，肺癌係小細胞肺癌。可利用所揭示化合物治療之其他肺癌包括(但不限於)腺瘤、類癌腫瘤及未分化癌。

【0150】 本揭示案進一步提供藉由使蛋白質與有效量之本揭示案之化合物接觸調節G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性之方法。調節可為抑制或活化蛋白質活性。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白與有效量之所討論之本揭示案之化合物接觸抑制蛋白質活性之方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由接觸表現所關注蛋白之細胞、組織或器官抑制G12C突變KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性之方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由向個體(包括但不限於嚙齒類動物及哺乳動物(例如，人類))投與有效量之本揭示案之化合物來抑制個體中之蛋白質活性的方法。在一些實施例中，調節%超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制%超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

【0151】 在一些實施例中，本揭示案提供藉由使細胞與足以抑制該細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該細胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使組織與足以抑制該組織中KRAS、HRAS或

NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該組織中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使生物體與足以抑制該生物體中KRAS、HRAS或NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該生物體中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使動物與足以抑制該動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使哺乳動物與足以抑制該哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該哺乳動物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本揭示案提供藉由使人類與足以抑制該人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C之活性之量的本揭示案化合物接觸來抑制該人類中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。本揭示案提供治療需要該治療之個體中由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介導之疾病的方法。

***組合療法：***

【0152】 本發明亦提供組合療法之方法，其中使用已知可調節其他路徑之試劑或相同路徑之其他組分或甚至靶酶之重疊組與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合。在一態樣中，該療法包括(但不限於)一或多種本揭示案之化合物與化學治療劑、治療性抗體及輻射治療之組合，以提供協同或加和治療效應。

【0153】 業內目前已知許多化學治療劑且其可與本揭示案之化合物組合使用。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、烷基化劑、抗代謝物、嵌入抗生素、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。非限制性實例係化學治療劑、細胞毒性劑及非肽小分子，例如Gleevec® (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、Kyprolis® (卡非佐米(carfilzomib))、Velcade® (硼替佐米(bortezomib))、可蘇多(Casodex) (比卡魯胺(bicalutamide))、Iressa® (吉非替尼(gefitinib))及阿德力黴素(Adriamycin)以及化學治療劑之宿主。化學治療劑之非限制性實例包括烷基化劑，例如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXANTM™)；磺酸烷基酯，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)及烏瑞多巴(uredopa)；次乙亞胺及甲基蜜胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺；氮芥，例如氮芥苯丁酸(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、c放線菌素(cactinomycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉黴素(carabicin)、洋紅

黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycins)、放線菌素D(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二偶氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-阿紮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，例如卡普睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯；抗腎上腺藥，例如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺醣苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安

吖啶(amsacrine)；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吖啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK；雷佐生(razoxane)；西左非蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；紫杉烷(taxane)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(docetaxel)；視黃酸(retinoic acid)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；卡培他濱(capecitabine)；及上述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0154】亦包括作為適宜化學治療性細胞調理因子之抗激素劑，其用於調控或抑制對腫瘤之激素作用，例如抗雌激素藥，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、(Nolvadex$^{TM}$)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(弗瑞斯(Fareston))；及抗雄激素藥，例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特

(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；氮芥苯丁酸(chlorambucil)；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；能滅瘤(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；道諾黴素(daunomycin)；胺喋呤；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；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。

【0155】若期望，本揭示案之化合物或醫藥組合物可與通常處方之抗癌藥物組合使用，該等抗癌藥物係例如Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吖啶甲醯胺、阿德木單抗(Adecatumumab)、17-N-丙烯胺基-17-去甲氧基格爾德黴素、阿法拉丁(Alpharadin)、阿伏昔地(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛縮胺基硫脲、胺萘非特(Amonafide)、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗瘤、抗致瘤草藥、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)、伯斯坦尼辛(Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁胱亞磺醯亞胺、CBV (化學療法)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗瘤劑、二氯乙酸、Discodermolide、依沙蘆星(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃博黴素(Epothilone)、埃雷布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、彌羅

松酚(Ferruginol)、福爾諾沃(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學療法方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚咔唑、伊羅夫文(Irofulven)、拉尼奎達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、雷利竇邁(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortataxel)、PAC-1、番木瓜、匹杉瓊(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、瑞貝卡黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌醯胺A (Salinosporamide A)、薩帕西濱(Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、他立喹達(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶、特莫多(Temodar)、替斯他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦地麥贊(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑喹達(Zosuquidar)。

【0156】本揭示案進一步係關於使用本文提供之化合物或醫藥組合物與放射療法之組合的方法，其在哺乳動物中用於抑制異常細胞生長或治療過度增殖病症。用於投與放射療法之技術為業內已知，且該等技術可用於本文所述組合療法中。此組合療法中本揭示案之化合物之投與可如本文所述確定。

【0157】放射療法可經由若干方法中之一者或方法之組合來投與，包括但不限於外束療法、內放射療法、植入輻射、立體定位放射手術、全身性放射療法、放射療法及永久或暫時性間質近接治療。如本文所用術語「近接療法」係指由在腫瘤或其他增殖組織疾病部位處或附近插入體內之

空間限制之放射性材料遞送的放射療法。該術語意欲包括但不限於暴露於放射性同位素(例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu之放射性同位素)。適用作本發明之細胞調理因子之輻射源包括固體及液體二者。作為非限制性實例，輻射源可為放射性核種，例如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192作為固體源、I-125作為固體源、或發射光子、β粒子、γ輻射或其他治療性射線之其他放射性核種。放射性材料亦可為自放射性核種之任何溶液(例如I-125或I-131之溶液)製得之流體，或放射性流體可使用含有固體放射性核種(例如Au-198、Y-90)之小粒子之適宜流體之漿液來產生。此外，放射性核種可包括於凝膠或放射性微球體中。

【0158】 本揭示案之化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自以下之物質組合使用：抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增殖劑、醣酵解抑制劑或自體吞噬抑制劑。

【0159】 抗血管生成劑(例如MMP-2 (基質-金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9 (基質-金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11 (環加氧酶11)抑制劑)可與本揭示案之化合物及本文所述醫藥組合物結合使用。抗血管生成劑包括(例如)雷帕黴素(rapamycin)、替西羅莫司(temsirolimus) (CCI-779)、依維莫司(everolimus) (RAD001)、索拉菲尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。有用COX-II抑制劑之實例包括阿來昔布(alecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。有用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例闡述於以下中：WO 96/33172、WO 96/27583、歐洲專利公開案EP0818442、歐洲專利公開案EP1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918、WO 98/34915、WO

98/33768、WO 98/30566、歐洲專利公開案606046、歐洲專利公開案931788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO1999007675 、歐洲專利公開案EP1786785、歐洲專利公開案第EP1181017號、美國公開案第US20090012085號、美國公開案US5863949、美國公開案US5861 510及歐洲專利公開案EP0780386，所有案件之全部內容皆以引用方式併入本文中。較佳MMP-2及MMP-9抑制劑係具有極小或無活性抑制MMP-1之彼等。更佳者係相對於其他基質-金屬蛋白酶(亦即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性抑制MMP-2及/或AMP-9之彼等。本揭示案中可用之MMP抑制劑之一些具體實例係AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

【0160】本發明化合物亦可與其他抗腫瘤劑用於共療法中，該等抗腫瘤劑係例如醋孟南(acemannan)、阿柔比星、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿曲諾英(alitretinoin)、六甲蜜胺、阿米福汀(amifostine)、胺基乙醯丙酸、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、ANCER、安西司亭(ancestim)、ARGLABIN、三氧化砷、BAM 002 (Novelos)、貝紮羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、溴脲苷(broxuridine)、卡培他濱、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈濱(cladribine)、克黴唑(clotrimazole)、十阿糖胞苷八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、DA 3030 (Dong-A)、達克珠單抗(daclizumab)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齊普(dilazep)、多西他賽、山嵛醇、度骨化醇

(doxercalciferol)、去氧氟尿苷、多柔比星、溴隱亭(bromocriptine)、卡莫司汀、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、HIT雙氯芬酸(diclofenac)、干擾素α、柔紅黴素、多柔比星、維甲酸(tretinoin)、依地福新(edelfosine)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星、倍他依泊汀(epoetin beta)、磷酸依託泊苷、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟達拉濱、福美司坦(formestane)、福莫司汀、硝酸鎵、吉西他濱、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab zogamicin)、吉莫斯特/奧替拉西/喃氟啶組合(gimeracil/oteracil/tegafur combination)、克拉卡品(glycopine)、戈舍瑞林(goserelin)、庚鉑(heptaplatin)、人絨毛膜促性腺激素、人胚胎α胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊達比星、咪喹莫特、干擾素α、干擾素α、天然干擾素α-2、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素α-N1、干擾素α-$_{n3}$、干擾素αcon-1、干擾素α、天然干擾素β、干擾素β-1a、干擾素β-1b、干擾素γ、天然干擾素γ-1a、干擾素γ-1b、介白素-1 β (interleukin-1 beta)、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康(irinotecan)、伊索拉定(irsogladine)、蘭瑞肽(lanreotide)、LC 9018 (Yakult)、來氟洛米(leflunomide)、來格司亭(lenograstim)、硫酸化香菇多醣、來曲唑(letrozole)、白血球α干擾素、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶、利阿唑(liarozole)、洛鉑(lobaplatin)、氯尼達明、洛伐他汀(lovastatin)、馬索羅酚(masoprocol)、美拉胂醇(melarsoprol)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、失配雙鏈RNA、米托胍腙(mitoguazone)、二溴衛

矛醇、米托蒽醌、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、鈉洛酮(naloxone)+噴他佐辛(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、萘達鉑(nedaplatin)、尼魯米特、諾司卡品(noscapine)、新穎紅血球生成刺激蛋白、NSC 631570奧曲肽、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙特隆(osaterone)、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、帕米膦酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇干擾素(peginterferon) α-2b、戊聚糖硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)、噴司他丁、溶鏈菌素(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺細胞多株抗體、聚乙二醇干擾素α-2a、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、雷洛昔芬、雷替曲噻(raltitrexed)、拉布立特(rasburiembodiment)、銲Re 186依替膦酸鹽(rhenium Re 186 etidronate)、RII維甲醯胺(RII retinamide)、利妥昔單抗(rituximab)、羅莫肽(romurtide)、來昔決南(lexidronam)釤(153 Sm)、沙格司亭(sargramostim)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索納明(sonermin)、氯化鍶-89、蘇拉明(suramin)、他索納明(tasonermin)、他紮羅汀(tazarotene)、喃氟啶(tegafur)、替莫卟吩(temoporfin)、替莫唑胺、替尼泊苷、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺激素α (thyrotropin alfa)、拓撲替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗-碘131(tositumomab-iodine 131)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、蘇消安(treosulfan)、維甲酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙、曲普瑞林(triptorelin)、腫瘤壞死因子α、天然烏苯美司(ubenimex)、膀胱癌疫苗、丸山疫苗(Maruyama vaccine)、黑素瘤溶解物疫苗、戊柔比星(valrubicin)、維替泊芬(verteporfin)、長春瑞濱、VIRULIZIN、淨司他

丁斯酯(zinostatin stimalamer)或唑來磷酸(zoledronic acid)；阿巴瑞克(abarelix)；AE 941 (Aeterna)、胺莫司汀(ambamustine)、反義寡核苷酸、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、西妥昔單抗(cetuximab)、地西他濱(decitabine)、右旋胺魯米特(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、維甲醯酚胺、非格司亭(filgrastim) SD01 (Amgen)、氟維司群(fulvestrant)、加洛他濱(galocitabine)、胃泌素17免疫原(gastrin 17 immunogen)、HLA-B7基因療法(Vical)、粒細胞巨噬細胞菌落刺激因子、組胺二鹽酸鹽、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛馬司他(ilomastat)、IM 862 (Cytran)、介白素-2、伊普西吩(iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、來立司亭(leridistim)、林妥珠單抗(lintuzumab)、CA 125 MAb (Biomira)、癌症 MAb (Japan Pharmaceutical Development)、HER-2及Fc MAb (Medarex)、獨特型(idiotypic) 105AD7 MAb (CRC Technology)、獨特型CEA MAb (Trilex)、(LYM-1-碘131 MAb (Techniclone)、多形上皮黏蛋白(polymorphic epithelial mucin)-釔90 MAb (Antisoma)、馬立馬司他(marimastat)、美諾立爾(menogaril)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、MX 6 (Galderma)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、P 30蛋白、培維索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、波弗黴素(porfiromycin)、普馬司他(prinomastat)、RL 0903 (Shire)、魯比替康(rubitecan)、沙鉑(satraplatin)、苯乙酸鈉、斯帕磷酸(sparfosic acid)、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、四硫鉬酸鹽(tetrathiomolybdate)、唐松草卡品鹼

(thaliblastine)、血小板生成素(thrombopoietin)、乙基錫初紫紅素(tin ethyl etiopurpurin)、替拉紮明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤腫瘤溶解物疫苗(New York Medical College)、病毒性黑色素瘤溶解物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司撲達(valspodar)。

【0161】本發明化合物可進一步與VEGFR抑制劑一起使用。組合療法中可使用以下專利及專利申請案中所述之其他化合物：US 6,258,812、US 2003/0105091、WO 01/37820、US 6,235,764、WO 01/32651、US 6,630,500、US 6,515,004、US 6,713,485、US 5,521,184、US 5,770,599、US 5,747,498、WO 02/68406、WO 02/66470、WO 02/55501、WO 04/05279、WO 04/07481、WO 04/07458、WO 04/09784、WO 02/59110、WO 99/45009、WO 00/59509、WO 99/61422、US 5,990,141、WO 00/12089及WO 00/02871。

【0162】在一些實施例中，組合包含本發明組合物與至少一種抗血管生成劑之組合。藥劑包括但不限於*活體外*合成製備之化學組合物、抗體、抗原結合區、放射性核種及其組合及偶聯物。藥劑可為激動劑、拮抗劑、別位調節劑、毒素，或更通常可用於抑制或刺激其靶標(例如，受體或酶活化或抑制)，且藉此促進細胞死亡或停止細胞生長。

【0163】實例性抗血管生成劑包括爾ERBITUX™ (IMC-C225)、KDR (激酶結構域受體)抑制劑(例如，特異性結合至激酶結構域受體之抗體及抗原結合區)、抗VEGF劑(例如，特異性結合VEGF或可溶性VEGF受體或其配體結合區之抗體或抗原結合區) (例如AVASTIN™或VEGF-TRAP™)及抗VEGF受體劑(例如，特異性結合其之抗體或抗原結合區)、

EGFR抑制劑(例如，特異性結合其之抗體或抗原結合區) (例如維必施(Vectibix) (帕尼單抗(panitumumab))、IRESSA™ (吉非替尼))、TARCEVA™ (厄洛替尼(erlotinib))、抗Ang1及抗Ang2劑(例如，特異性結合其或其受體(例如Tie2/Tek)之抗體或抗原結合區)及抗Tie2激酶抑制劑(例如，特異性結合其之抗體或抗原結合區)。本發明醫藥組合物亦可包括一或多種特異性結合生長因子且抑制生長因子之活性之試劑(例如，抗體、抗原結合區或可溶性受體)，例如肝細胞生長因子(HGF，亦稱為散射因子)之拮抗劑，及特異性結合其受體「c-met」之抗體或抗原結合區。

【0164】其他抗血管生成劑包括坎帕斯(Campath)、IL-8、B-FGF、Tek拮抗劑(Ceretti等人，美國公開案第2003/0162712號；美國專利第6,413,932號)、抗TWEAK劑(例如，特異性結合抗體或抗原結合區或可溶性TWEAK受體拮抗劑；參見Wiley，美國專利第6,727,225號)、拮抗整聯蛋白與其配體結合之ADAM解聚素結構域(Fanslow等人，美國公開案第2002/0042368號)、特異性結合抗eph受體及/或抗ephrin抗體或抗原結合區(美國專利第 5,981,245號；第5,728,813號；第5,969,110號；第6,596,852號；第6,232,447號；第6,057,124號及其專利家族成員)及抗PDGF-BB拮抗劑(例如，特異性結合抗體或抗原結合區)以及特異性結合至PDGF-BB配體之抗體或抗原結合區及PDGFR激酶抑制劑(例如，特異性結合其之抗體或抗原結合區)。

【0165】其他抗血管生成/抗腫瘤劑包括：SD-7784 (Pfizer, USA)；西侖吉肽(cilengitide)(Merck KGaA, Germany, EPO 770622)；培加尼布八鈉(pegaptanib octasodium) (Gilead Sciences, USA)；阿法司汀(Alphastatin) (BioActa, UK)；M-PGA, (Celgene, USA, US 5712291)；

伊洛馬司他(ilomastat) (Arriva, USA, US 5892112)；艾瑪薩尼(emaxanib) (Pfizer, USA, US 5792783)；瓦他拉尼(vatalanib) (Novartis, Switzerland)；2-甲氧基雌二醇(EntreMed, USA)；TLC ELL-12 (Elan, Ireland)；乙酸阿奈可他(anecortave acetate) (Alcon, USA)；α-D148 Mab (Amgen, USA)；CEP-7055 (Cephalon, USA)；抗Vn Mab (Crucell, Netherlands) DAC:抗血管生成劑(ConjuChem, Canada)；安吉斯丁(Angiocidin) (InKine Pharmaceutical, USA)；KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan)；SU-0879 (Pfizer, USA)；CGP-79787 (Novartis, Switzerland, EP 970070)；ARGENT技術(Ariad, USA)；YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson, USA)；纖維蛋白原-E片段(BioActa, UK)；血管生成抑制劑(Trigen, UK)；TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, USA)；SC-236 (Pfizer, USA)；ABT-567 (Abbott, USA)；Metastatin (EntreMed, USA)；血管生成抑制劑(Tripep, Sweden)；乳腺絲氨酸蛋白酶抑制物(maspin) (Sosei, Japan)；2-甲氧基雌二醇(Oncology Sciences公司，USA)；ER-68203-00 (IVAX, USA)；氟草胺(Benefin) (Lane Labs, USA)；Tz-93 (Tsumura, Japan)；TAN-1120 (Takeda, Japan)；FR-111142 (Fujisawa, Japan, JP 02233610)；血小板因子4 (RepliGen, USA, EP 407122)；血管內皮生長因子拮抗劑(Borean, Denmark)；貝伐珠單抗(pINN) (Genentech, USA)；血管生成抑制劑(SUGEN, USA)；XL 784 (Exelixis, USA)；XL 647 (Exelixis, USA)；第二代MAb α5β3整聯蛋白(Applied Molecular Evolution, USA及MedImmune, USA)；視網膜病變基因療法(Oxford BioMedica, UK)；恩紮妥林鹽酸鹽(enzastaurin hydrochloride) (USAN) (Lilly, USA)；CEP 7055 (Cephalon, USA及

Sanofi-Synthelabo, France)；BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italy)；血管生成抑制劑(Alchemia, Australia)；VEGF拮抗劑(Regeneron, USA)；rBPI 21及BPI源抗血管生成劑(XOMA, USA)；PI 88 (Progen, Australia)；西侖吉肽(cilengitide) (pINN) (Merck KGaA, German；Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA)；西妥昔單抗(INN), (Aventis, France)；AVE 8062 (Ajinomoto, Japan)；AS 1404 (Cancer Research Laboratory, New Zealand)；SG 292 (Telios, USA)；內皮抑素(Boston Childrens Hospital, USA)；ATN 161 (Attenuon, USA)；血管抑素(Boston Childrens Hospital, USA)；2-甲氧基雌二醇(Boston Childrens Hospital, USA)；ZD 6474 (AstraZeneca, UK)；ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, UK)；PPI 2458 (Praecis, USA)；AZD 9935 (AstraZeneca, UK)；AZD 2171 (AstraZeneca, UK)；瓦他拉尼(pINN), (Novartis, Switzerland及Schering AG, Germany)；組織因子路徑抑制劑(EntreMed, USA)；培加尼布(Pinn) (Gilead Sciences, USA)；束骨薑黃醇(xanthorrhizol) (Yonsei University, South Korea)；基於基因之VEGF-2疫苗(Scripps Clinic及Research Foundation, USA)；SPV5.2 (Supratek, Canada)；SDX 103 (University of California at San Diego, USA)；PX 478 (ProlX, USA)；METASTATIN (EntreMed, USA)；肌鈣蛋白I (Harvard University, USA)；SU 6668 (SUGEN, USA)；OXI 4503 (OXiGENE, USA)；o-胍(Dimensional Pharmaceuticals, USA)；莫圖配胺C (motuporamine C) (British Columbia University, Canada)；CDP 791 (Celltech Group, UK)；阿替莫德(pINN) (GlaxoSmithKline, UK)；E 7820 (Eisai, Japan)；

CYC 381 (Harvard University, USA)；AE 941 (Aeterna, Canada)；血管生成疫苗(EntreMed, USA)；尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑(Dendreon, USA)；奧穀法奈(oglufanide) (pINN) (Melmotte, USA)；HIF-1α抑制劑(Xenova, UK)；CEP 5214 (Cephalon, USA)；BAY RES 2622 (Bayer, Germany)；安吉斯丁(InKine, USA)；A6 (Angstrom, USA)；KR 31372 (Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea)；GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK)；EHT 0101 (ExonHit, France)；CP 868596 (Pfizer, USA)；CP 564959 (OSI, USA)；CP 547632 (Pfizer, USA)；786034 (GlaxoSmithKline, UK)；KRN 633 (Kirin Brewery, Japan)；藥物遞送系統眼內2-甲氧基雌二醇(EntreMed, USA)；安近寧(anginex) (Maastricht University, Netherlands 及 Minnesota University, USA)；ABT 510 (Abbott, USA)；AAL 993 (Novartis, Switzerland)；VEGI (ProteomTech, USA)；腫瘤壞死因子-α抑制劑(National Institute on Aging, USA)；SU 11248 (Pfizer, USA及SUGEN USA)；ABT 518 (Abbott, USA)；YH16 (Yantai Rongchang, China)；S-3APG (Boston Childrens Hospital, USA及EntreMed, USA)；MAb, KDR (ImClone Systems, USA)；MAb α5β1 (Protein Design, USA)；KDR激酶抑制劑(Celltech Group, UK及Johnson & Johnson, USA)；GFB 116 (South Florida University, USA及Yale University, USA)；CS 706 (Sankyo, Japan)；考布他汀(combretastatin) A4前藥(Arizona State University, USA)；軟骨素酶AC (IBEX, Canada)；BAY RES 2690 (Bayer, Germany)；AGM 1470 (Harvard University, USA, Takeda, Japan及TAP, USA)；AG 13925 (Agouron, USA)；四硫鉬酸鹽

(University of Michigan, USA)；GCS 100 (Wayne State University, USA) CV 247 (Ivy Medical, UK)；CKD 732 (Chong Kun Dang, South Korea)；MAb血管內皮生長因子(Xenova, UK)；伊索拉定(irsogladine) (INN) (Nippon Shinyaku, Japan)；RG 13577 (Aventis, France)；WX 360 (Wilex, Germany)；角鯊胺(pINN) (Genaera, USA)；RPI 4610 (Sirna, USA)；癌症療法(Marinova, Australia)；類肝素酶抑制劑 (InSight, Israel)；KL 3106 (Kolon, South Korea)；Honokiol (Emory University, USA)；ZK CDK (Schering AG, Germany)；ZK Angio (Schering AG, Germany)；ZK 229561 (Novartis, Switzerland及Schering AG, Germany)；XMP 300 (XOMA, USA)；VGA 1102 (Taisho, Japan)；VEGF受體調節劑(Pharmacopeia, USA)；VE-鈣黏蛋白-2拮抗劑(ImClone Systems, USA)；烏斯他丁(Vasostatin) (National Institutes of Health, USA)；疫苗Flk-1 (ImClone Systems, USA)；TZ 93 (Tsumura, Japan)；腫瘤抑素(Beth Israel Hospital, USA)；截短之可溶性FLT 1 (血管內皮生長因子受體1), (Merck & Co, USA)；Tie-2配體(Regeneron, USA)；及凝血酶敏感蛋白1抑制劑(Allegheny Health, Education and Research Foundation, USA)。

【0166】自體吞噬抑制劑包括(但不限於)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)、岡田酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶之自體吞噬抑制性海藻毒素、cAMP之類似物、及升高cAMP含量之藥物，例如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖苷及長春鹼。另外，亦可使用抑制蛋白質表現之反義或siRNA，包括但不限於ATG5 (其參與自體吞

噬)。

【0167】 可用於治療癌症且可與一或多種本發明化合物組合使用之其他醫藥活性化合物/劑包括：阿法依伯汀(epoetin alfa)；阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)；帕尼單抗；聚乙二醇非格司亭；帕利夫明(palifermin)；非格司亭(filgrastim)；地諾單抗(denosumab)；安西司亭(ancestim)；AMG 102；AMG 386；AMG 479；AMG 655；AMG 745；AMG 951；及AMG 706或其醫藥學上可接受之鹽。

【0168】 在某些實施例中，本文提供之組合物與化學治療劑聯合投與。適宜化學治療劑可包括天然產物，例如長春花生物鹼(例如，長春鹼、長春新鹼及長春瑞濱)、太平洋紫杉醇、表鬼臼毒素(例如，依託泊苷及替尼泊苷)、抗生素(例如，放線菌素D (dactinomycin，actinomycin D)、道諾黴素、多柔比星及伊達比星)、蒽環、米托蒽醌、博來黴素、普卡黴素(plicamycin) (光輝黴素(mithramycin))、絲裂黴素、酶(例如，系統性代謝L-天冬醯胺且剝奪不能自身合成天冬醯胺之細胞的L-天冬醯胺酶)；抗血小板劑、抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，例如氮芥(例如，甲基二氯乙基胺、環磷醯胺及類似物、美法侖及氮芥苯丁酸)、次乙亞胺及甲基三聚氰胺(例如，六甲基蜜胺及噻替派)；CDK抑制劑(例如，塞來昔布(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、地那昔利(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638及SCH727965)；磺酸烷基酯(例如，白消安)、亞硝基脲(例如，卡莫司汀(BCNU)及類似物及鏈脲黴素)、三氮烯-達卡巴嗪(DTIC)；抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，例如葉酸類似物(例如，胺甲喋呤)、嘧啶類似物(例如，氟尿嘧啶、氟尿苷及阿糖胞苷)、嘌呤類似物及相關抑制劑(例如，巯嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀及

2-氯去氧腺苷)、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑、依西美坦及來曲唑)及鉑配位複合物(例如，順鉑及卡鉑)；丙卡巴肼、羥基脲、米托坦、胺魯米特、組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑(例如，曲古抑菌素、丁酸鈉、阿匹西丁(apicidan)、辛二醯苯胺異羥肟酸(suberoyl anilide hydroamic acid)、伏立諾他(vorinostat)、LBH 589、羅米地辛(vorinostat)、ACY-1215及帕比司他(panobinostat))、mTor抑制劑(例如，替西羅莫司、依維莫司、地磷莫司(ridaforolimus)及西羅莫司)、KSP(Eg5)抑制劑(例如，Array 520)、DNA結合劑(例如，Zalypsis)、PI3K δ抑制劑(例如，GS-1101及TGR-1202)、PI3K δ及γ抑制劑(例如，CAL-130)、多激酶抑制劑(例如，TG02及索拉菲尼)；激素(例如，雌激素)及激素激動劑，例如黃體化激素釋放激素(LHRH)激動劑(例如，戈舍瑞林、柳培林及曲普瑞林)；BAFF中和抗體(例如，LY2127399)、IKK抑制劑、p38MAPK抑制劑、抗IL-6 (例如，CNTO328)、端粒酶抑制劑(例如，GRN 163L)、aurora激酶抑制劑(例如，MLN8237)、細胞表面單株抗體(例如，抗CD38 (HUMAX-CD38)、抗CS1 (例如，埃羅妥珠單抗(elotuzumab))、HSP90抑制劑(例如，17 AAG及KOS 953)、P13K / Akt抑制劑(例如，哌立福辛(perifosine))、Akt抑制劑(例如，GSK-2141795)、PKC抑制劑(例如，恩紮妥林)、FTI (例如，Zarnestra™)、抗CD138 (例如，BT062)、Torc1/2特異性激酶抑制劑(例如，INK128)、激酶抑制劑(例如，GS-1101)、ER/UPR靶向劑(例如，MKC-3946)、cFMS抑制劑(例如，ARRY-382)、JAK1/2抑制劑(例如，CYT387)、PARP抑制劑(例如，奧拉帕尼及維利帕尼(veliparib) (ABT-888))、BCL-2拮抗劑。其他化學治療劑可包括二氯甲基二乙胺、喜樹鹼、異環磷醯胺、他莫昔芬、雷洛昔芬吉西他濱、溫諾平

或前述物質之任一類似物或衍生物變體。

【0169】 本發明化合物亦可與放射療法、激素療法、手術及免疫療法(該等療法為彼等熟習此項技術者所熟知)組合使用。

【0170】 在某些實施例中，本文提供之醫藥組合物與類固醇聯合投與。適宜類固醇可包括但不限於21-乙醯氧基孕烯醇酮、阿氯米松(alclometasone)、阿爾孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯普賴松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、皮質固酮、可體松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羥米松(desoximetasone)、地塞米松(dexamethasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龍(diflucortolone)、二氟孕甾丁酯(difuprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟紮可特(fluazacort)、氟氯奈德(flucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、鹽酸膚輕鬆(fluocinolone acetonide)、氟欣諾能(fluocinonide)、氟可丁丁酯(fluocortin butyl)、氟可龍(fluocortolone)、氟米龍(fluorometholone)、乙酸氟培龍(fluperolone acetate)、乙酸氟潑尼定(fluprednidene acetate)、氟普賴蘇濃(fluprednisolone)、氟氫縮松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸鹵貝他索(halobetasol propionate)、鹵米松(halometasone)、氫化可體松(hydrocortisone)、依碳氯替潑諾(loteprednol etabonate)、馬潑尼酮(mazipredone)、甲羥松(medrysone)、甲潑尼松(meprednisone)、甲基普賴蘇濃、糠酸莫米松(mometasone

furoate)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼卡酯(prednicarbate)、普賴蘇濃(prednisolone)、普賴蘇濃25-二乙胺基乙酸酯、普賴蘇濃磷酸鈉、普賴松(prednisone)、潑尼松龍戊酸酯(prednival)、潑尼立定(prednylidene)、利美索龍(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、去炎松(triamcinolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)及其鹽及/或衍生物。在特定實施例中，本發明化合物亦可與其他治療噁心之醫藥活性劑組合使用可用於治療噁心之藥劑之實例包括：四氫大麻酚(dronabinol)、格拉司瓊(granisetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、昂丹司瓊(ondansetron)及丙氯拉嗪(prochlorperazine)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0171】本揭示案之化合物或醫藥組合物亦可與一定量之一或多種選自以下之物質組合使用：EGFR抑制劑、MEK抑制劑、PI3K抑制劑、AKT抑制劑、TOR抑制劑及免疫療法，包括抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1及抗OX40劑、GITR激動劑、CAR-T細胞及BiTE。

【0172】EGFR抑制劑包括(但不限於)小分子拮抗劑、抗體抑制劑或特異性反義核苷酸或siRNA。EGFR之有用抗體抑制劑包括西妥昔單抗(爾必得舒(Erbitux))、帕尼單抗(維必施)、紮魯木單抗(zalutumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及馬妥珠單抗(matuzumab)。EGFR之小分子拮抗劑包括吉非替尼、厄洛替尼(得舒緩(Tarceva))及最近之拉帕替尼(泰嘉(TykerB))。參見(例如) Yan L等人，*Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005；39(4): 565-8，及Paez J G等人，*EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib*

*Therapy*, Science 2004；304(5676): 1497-500。

【0173】小分子EGFR抑制劑之非限制性實例包括以下專利公開案中所述之EGFR抑制劑中之任一者及該等EGFR抑制劑之所有醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物：1992年12月30日公開之申請案EP 520722；1993年10月20日公開之歐洲專利申請案EP 566226；1996年10月31日公開之PCT國際公開案WO 96/33980；1998年5月5日發行之美國專利第5,747,498號；1996年10月3日公開之PCT國際公開案WO 96/30347；1997年8月6日公開之歐洲專利申請案EP 787772；1997年8月21日公開之PCT國際公開案WO 97/30034；1997年8月21日公開之PCT國際公開案WO 97/30044；1997年10月23日公開之PCT國際公開案WO 97/38994；1997年12月31日公開之PCT國際公開案WO 97/49688；1998年4月22日公開之歐洲專利申請案EP 837063；1998年1月22日公開之PCT國際公開案WO 98/02434；1997年10月23日公開之PCT國際公開案WO 97/38983；1995年7月27日公開之PCT國際公開案WO 95/19774；1995年7月27日公開之PCT國際公開案WO 95/19970；1997年4月17日公開之PCT國際公開案WO 97/13771；1998年1月22日公開之PCT國際公開案WO 98/02437；1998年1月22日公開之PCT國際公開案WO 98/02438；1997年9月12日公開之PCT國際公開案WO 97/32881；1998年1月29日公開之德國申請案DE 19629652；1998年8月6日公開之PCT國際公開案WO 98/33798；1997年9月12日公開之PCT國際公開案WO 97/32880；1997年9月12日公開之PCT國際公開案WO 97/32880；1995年11月15日公開之歐洲專利申請案EP 682027；1997年1月23日公開之PCT國際公開案WO 97/02266；1997年7月31日公開之PCT國際公開案WO 97/27199；1998年2月26日公開之PCT國際公開

案WO 98/07726；1997年9月25日公開之PCT國際公開案WO 97/34895；1996年10月10日公開之PCT國際公開案WO 96/31510'；1998年4月9日公開之PCT國際公開案WO 98/14449；1998年4月9日公開之PCT國際公開案WO 98/14450；1998年4月9日公開之PCT國際公開案WO 98/14451；1995年4月13日公開之PCT國際公開案WO 95/09847；1997年5月29日公開之PCT國際公開案WO 97/19065；1998年4月30日公開之PCT國際公開案WO 98/17662；1998年8月4日發行之美國專利第5,789,427號；1997年7月22日發行之美國專利第5,650,415號；1997年8月12日發行之美國專利第5,656,643號；1999年7月15日公開之PCT國際公開案WO 99/35146；1999年7月15日公開之PCT國際公開案WO 99/35132；1999年2月18日公開之PCT國際公開案WO 99/07701；及1992年11月26日公開之PCT國際公開案WO 92/20642。小分子EGFR抑制劑之其他非限制性實例包括以下中所述之EGFR抑制劑中之任一者：Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12):1599-1625。

【0174】基於抗體之EGFR抑制劑包括可藉由其天然配體部分或完全阻斷EGFR活性之任何抗EGFR抗體或抗體片段。基於抗體之EGFR抑制劑之非限制性實例包括以下中所述之彼等：Modjtahedi, H.等人，1993, Br. J. Cancer 67:247-253；Teramoto, T.等人，1996, Cancer 77:639-645；Goldstein等人，1995, Clin.Cancer Res. 1:1311-1318；Huang, S. M.等人，1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40；及Yang, X.等人，1999, Cancer Res. 59:1236-1243。因此，EGFR抑制劑可為單株抗體Mab E7.6.3 (Yang, 1999，上文文獻)或Mab C225 (ATCC登錄號HB-8508)或具有其結合特異性之抗體或抗體片段。

【0175】 MEK抑制劑包括(但不限於) CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、ARRY-438162及PD-325901。

【0176】 PI3K抑制劑包括(但不限於) WO 06/044453中所述之渥曼青黴素(wortmannin)、17-羥基渥曼青黴素類似物、4-[2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)六氫吡嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱為GDC 0941且闡述於PCT公開案第 WO 09/036,082號及第WO 09/055,730號中)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(亦稱為BEZ 235或NVP-BEZ 235，且闡述於PCT公開案第WO 06/122806號)、(S)-1-(4-((2-(2-胺基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-嗎啉基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)六氫吡嗪-1-基)-2-羥基丙-1-酮(闡述於PCT公開案第WO 2008/070740號中)、LY294002 (可自Axon Medchem獲得之2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮)、PI 103鹽酸鹽(可自Axon Medchem獲得之3-[4-(4-嗎啉基吡啶并-[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯酚鹽酸鹽)、PIK 75 (可自Axon Medchem獲得之N'-[(1E)-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基]-N,2-二甲基-5-硝基苯磺醯肼鹽酸鹽)、PIK 90 (可自Axon Medchem獲得之N-(7,8-二甲氧基-2,3-二氫-咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)-菸鹼醯胺)、GDC-0941雙甲磺酸鹽(可自Axon Medchem獲得之2-(1H-吲唑-4-基)-6-(4-甲烷磺醯基-六氫吡嗪-1-基甲基)-4-嗎啉-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶雙甲磺酸鹽)、AS-252424 (可自Axon Medchem獲得之5-[1-[5-(4-氟-2-羥基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亞基]-噻唑啶-2,4-二酮)及TGX-221 (可自Axon Medchem獲得之7-甲基-2-(4-嗎啉基)-9-[1-(苯基胺基)乙基]-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮)、XL-765及XL-

147。其他PI3K抑制劑包括去甲氧綠膠黴素、哌立福辛、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、Palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907及AEZS-136。

【0177】 AKT抑制劑包括(但不限於) Akt-1-1 (抑制Akt1) (Barnett等人 (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408)；Akt-1-1,2 (抑制Ak1及2) (Barnett等人 (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408)；API-59CJ-Ome (例如，Jin等人 (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12)；1-H-咪唑并[4,5-c]吡啶基化合物(例如，WO05011700)；吲哚-3-甲醇及其衍生物(例如，美國專利第6,656,963號；Sarkar及Li (2004) *J Nutr.* 134(12增刊)，3493S-3498S)；哌立福辛(例如，干擾Akt膜定位；Dasmahapatra等人 (2004) *Clin.Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004)；磷脂醯肌醇醚脂質類似物(例如，Gills及Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97)；及曲西立濱(triciribine) (TCN或API-2或NCI標識符：NSC 154020；Yang等人(2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9)。

【0178】 TOR抑制劑包括(但不限於) AP-23573、CCI-779、依維莫司、RAD-001、雷帕黴素、替西羅莫司、ATP-競爭性TORC1/TORC2抑制劑，包括PI-103、PP242、PP30及Torin 1。FKBP12增強子中之其他TOR抑制劑；雷帕黴素及其衍生物，包括：CCI-779 (替西羅莫司)、RAD001 (依維莫司；WO 9409010)及AP23573；雷帕黴素類似物，例如如WO 98/02441及WO 01/14387中所揭示，例如AP23573、AP23464或AP23841；40-(2-羥基乙基)雷帕黴素、40-[3-羥基(羥基甲基)甲基丙酸

酯]-雷帕黴素(亦稱為CC1779)、40-表-(四唑基)-雷帕黴素(亦稱為ABT578)、32-去側氧基雷帕黴素、16-戊炔基氧基-32(S)-二氫雷帕黴素及WO 05005434中揭示之其他衍生物；以下中揭示之衍生物：美國專利第5,258,389號、第WO 94/090101號、第WO 92/05179號、美國專利第5,118,677號、美國專利第5,118,678號、美國專利第5,100,883號、美國專利第5,151,413號、美國專利第5,120,842號、第WO 93/111130號、第WO 94/02136號、第WO 94/02485號、第WO 95/14023號、第WO 94/02136號、第WO 95/16691號、第WO 96/41807號、第WO 96/41807號及美國專利第5,256,790號；含磷雷帕黴素衍生物(例如，WO 05016252)；4H-1-苯并吡喃-4-酮衍生物(例如，美國臨時申請案第60/528,340號)。

【0179】免疫療法包括(但不限於)抗PD-1劑、抗PDL-1劑、抗CTLA-4劑、抗LAG1劑及抗OX40劑。實例性抗PD-1抗體及其使用方法由以下所述：Goldberg等人，*Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson等人，*Clin.Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007)，及Korman等人，國際申請案第PCT/JP2006/309606號(公開案第WO 2006/121168 A1號)，其各自以引用方式明確併入本文中。包括：Yervoy™ (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美目單抗(Tremelimumab) (針對CTLA-4)、加利昔單抗(galiximab) (針對B7.1)、BMS-936558 (針對PD-1)、MK-3475 (針對PD-1)、AMP224 (針對B7DC)、BMS-936559 (針對B7-H1)、MPDL3280A (針對B7-H1)、MEDI-570 (針對ICOS)、AMG557 (針對B7H2)、MGA271 (針對B7H3)、IMP321 (針對LAG-3)、BMS-663513 (針對CD137)、PF-05082566 (針對CD137)、CDX-1127 (針對CD27)、抗OX40 (Providence Health Services)、huMAbOX40L (針對OX40L)、阿塞西普(Atacicept)

(針對TACI)、CP-870893 (針對CD40)、魯卡木單抗(Lucatumumab) (針對CD40)、達西珠單抗(Dacetuzumab) (針對CD40)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3) (針對CD3)、伊匹目單抗(Ipilumumab) (針對CTLA-4)。免疫療法亦包括遺傳改造T細胞(例如，CAR-T細胞)及雙特異性抗體(例如，BiTE)。

【0180】 GITR激動劑包括(但不限於) GITR融合蛋白及抗GITR抗體(例如，二價抗GITR抗體)，例如美國專利第6,111,090box.c號、歐洲專利第 090505B1 號、美國專利第 8,586,023 號、PCT 公開案第 WO 2010/003118號及第2011/090754號中所述之GITR融合蛋白，或以下中所述之抗GITR抗體：例如美國專利第7,025,962號、歐洲專利第1947183B1號、美國專利第7,812,135號、美國專利第8,388,967號、美國專利第8,591,886 號、歐洲專利第 EP 1866339 號、PCT 公開案第 WO 2011/028683 號、PCT公開案第WO 2013/039954號、PCT公開案第WO2005/007190號、PCT公開案第WO 2007/133822號、PCT公開案第WO2005/055808號、PCT公開案第WO 99/40196號、PCT公開案第WO 2001/03720 號、PCT 公開案第 WO99/20758 號、PCT 公開案第WO2006/083289號、PCT公開案第WO 2005/115451號、美國專利第7,618,632號及PCT公開案第WO 2011/051726號。

【0181】 端視所治療病況而定，本文所述化合物可與本文揭示之藥劑或其他適宜藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，本揭示案之一或多種化合物將與如上文所述其他藥劑共投與。在組合療法中使用時，本文所述化合物係與第二藥劑同時或分開投與。此組合投與可包括以相同劑型同時投與兩種藥劑、以單獨劑型同時投與及分開投與。亦即，本文所述化合

物及任一上述藥劑可在相同劑型中調配在一起且同時投與。或者，本揭示案之化合物及任一上述藥劑可同時投與，其中兩種藥劑存於單獨調配物中。在另一替代方案中，本發明化合物可恰好在任何上述藥劑之前投與，或反之亦然。在單獨投與方案之一些實施例中，本揭示案之化合物及任一上述藥劑係隔開幾分鐘、或隔開幾小時或隔開幾天投與。

【0182】 由於本發明之一態樣涵蓋使用可單獨投與之醫藥活性化合物之組合治療疾病/病況，故本發明進一步係關於將單獨醫藥組合物組合成套組形式。該套組包含兩種單獨醫藥組合物：本發明化合物及第二醫藥化合物。該套組包含含有單獨組合物之容器，例如分開式瓶子或分開式箔包。容器之其他實例包括注射器、盒及袋。在一些實施例中，套組包含使用單獨組分之說明書。在單獨組分較佳地以不同劑型(例如經口及非經腸)投與時，以不同劑量間隔投與時，或在開立健康護理專家期望逐步增加組合中之個別組分時，套組形式尤其有利。

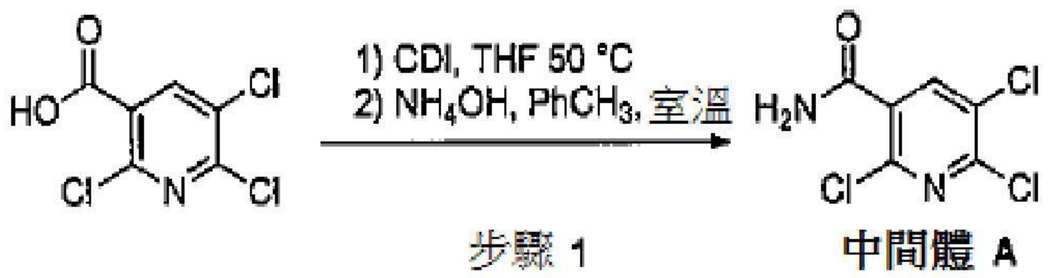
## 實例

【0183】 基於共結晶分配實例1 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮、5 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮、6 4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮及13 (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之絕對構形。基於自該等中間體(例如實例1、5、6及13)製備之

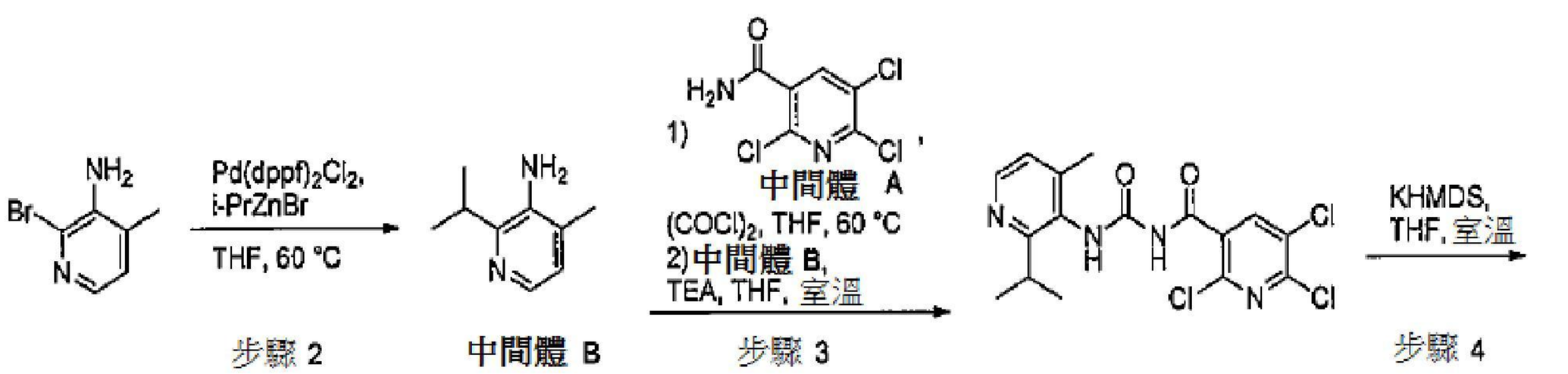
共結晶分子分配中間體C及G之絕對構形。

## 實例1

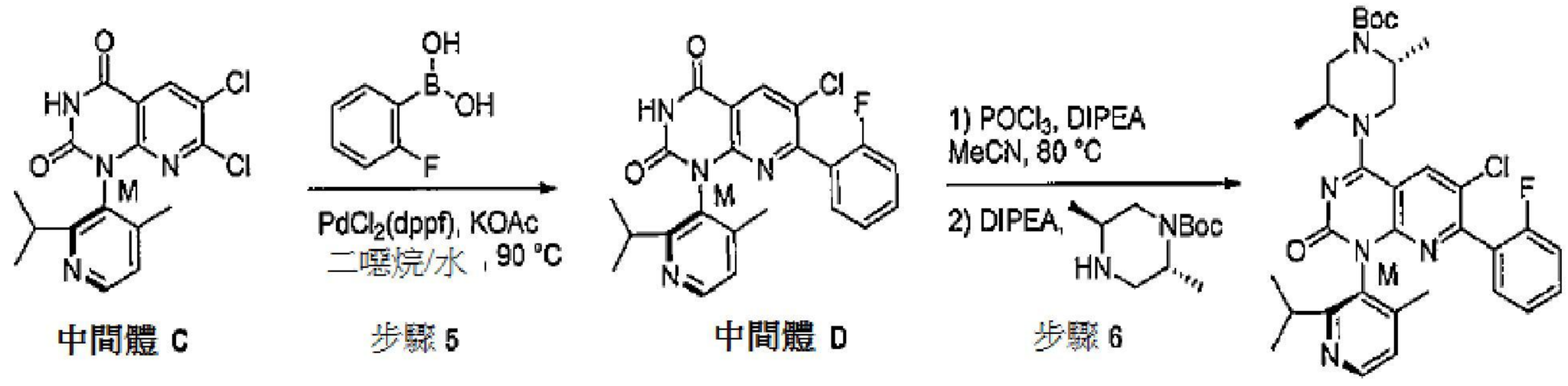
**4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**



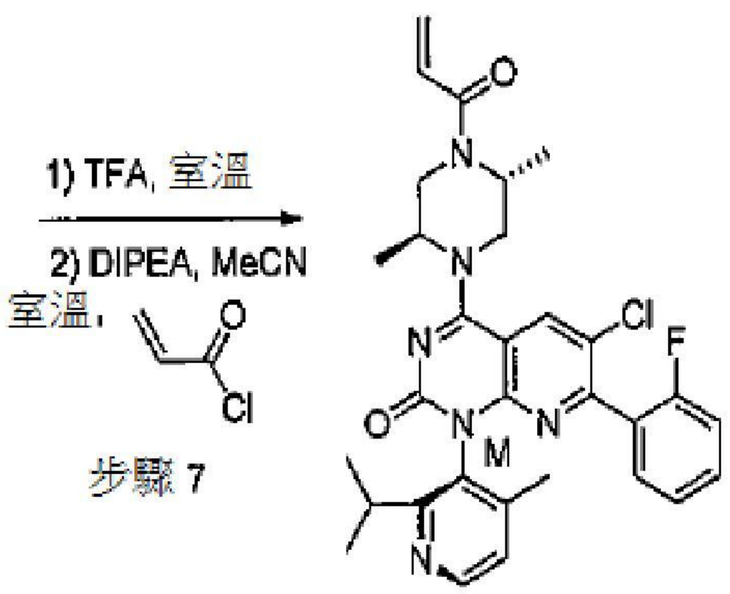

步驟 1　　中間體 A




步驟 2　　中間體 B　　步驟 3　　步驟 4




中間體 C　　步驟 5　　中間體 D　　步驟 6




步驟 7

【0184】 **步驟1：2,5,6-三氯菸鹼醯胺(中間體A).**向THF (400 mL)中之2,5,6-三氯菸鹼酸(50.7 g, 224 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA)中逐份添加**1,1'-羰基二咪唑**(40 g, 247 mmol)，使氣體逸出在添加期間停止。將所得混合物攪拌5 min且接著用房子真空脫氣且用氮沖洗。將所得

混合物加熱至50℃並保持60 min，接著用甲苯(100 mL)稀釋且濃縮至初始體積之一半。將所得混合物冷卻至0℃且經由注射器緩慢添加氫氧化銨(60 mL, 437 mmol)。將反應物於室溫下攪拌10 min，用EtOAc (200 mL)稀釋且用水(3 × 100 mL)洗滌。將有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於9:1庚烷/EtOAc (300 mL)中且過濾。收集過濾之固體且將剩餘母液部分蒸發至初始體積之一半，冷卻至0℃且過濾。合併過濾固體之兩種作物以提供2,5,6-三氯菸鹼醯胺。

【0185】 **步驟2：2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺(中間體B).向**3-胺基-2-溴-4-甲吡啶(360 mg, 1.9 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA)於THF (4 mL)中之漿液中添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)複合物(Sigma-Aldrich, St. Loius, MO)與DCM (79 mg, 0.10 mmol)。將所得漿液用氬脫氣2 min且接著添加2-丙基溴化鋅(THF中之0.5 M溶液，5.40 mL, 2.7 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)。將所得溶液於60℃下加熱17 h，接著停止加熱且使反應冷卻至室溫。將反應混合物用水(10 mL)及1 N NaOH溶液(20 mL)淬滅且接著用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-15% MeOH/DCM)純化殘餘物以提供2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7.66 (d, $J$ = 4.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1 H), 4.72 (br s, 2 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.14 (d, $J$ = 6.8 Hz, 6 H). $m/z$ (ESI, +ve離子): 151.1 $(M+H)^+$。

【0186】 **步驟3：2,5,6-三氯-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺.** 經由注射器向2,5,6-三氯菸鹼醯胺(**中間體A**, 3.10 g, 13.8 mmol)於THF (46 mL)中之-78℃漿液中緩慢添加草醯氯(DCM中之2 M溶

液，7.4 mL, 14.7 mmol)。將所得漿液於60℃下加熱3.5 h，接著停止加熱且將反應冷卻至-78℃。經由套管添加三乙胺(6.0 mL, 42.6 mmol)，之後添加2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺溶液(**中間體B**, 2.12 g, 14.1 mmol)。將所得漿液升溫至室溫且攪拌1 h，接著分配在水(120 mL)與EtOAc (175 mL)之間。將有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於9:1庚烷/EtOAc中且過濾。收集過濾之固體以提供2,5,6-三氯-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11.31 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.24-3.33 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H). *m/z* (ESI, +ve離子): 400.9 $(M+H)^+$。

**【0187】 步驟4：(*M*)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體C).** 經由注射器向2,5,6-三氯-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺(4.71 g, 11.7 mmol)於THF (55 mL)中之冰冷卻溶液中緩慢添加KHMDS (THF中之1 M溶液，23.5 mL, 23.5 mmol)。10 min後，移除冰浴且將所得溶液於室溫下再攪拌30 min。將反應物用飽和氯化銨水溶液(125 mL)淬滅且用EtOAc (250 mL)萃取。用鹽水洗滌有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-11% MeOH/DCM)純化殘餘物，以提供呈阻轉異構物之混合物形式之6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.27 (br s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 2.82-2.92 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J*= 6.8 Hz, 3 H). *m/z* (ESI, +ve離子): 365.0 $(M+H)^+$。

【0188】 藉由SFC (AD, 250 × 50 mm, 5 μm, 50% MeOH/$CO_2$, 180 g/min, 102巴)純化6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮阻轉異構物之混合物(55.1 g)以獲得兩個峰：峰1 (*(P)*-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，22.1 g，>99% ee)及峰2 ((*M*)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，23.2 g，>99% ee)。

【0189】 **步驟5：(*M*)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體D)**. 向(*M*)-*6*,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體C**, 4.40 g, 12.1 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(2.53 g, 18.1 mmol；Combi-Blocks, San Diego, CA)、KOAc (9.46 g, 96 mmol)及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.882 g, 1.21 mmol)於1,4-二噁烷(57 mL)/水(1.7 mL)中之混合物噴射氮氣，接著於90℃下攪拌2 h。額外添加(2-氟苯基)硼酸(0.5 g)，且將反應混合物再攪拌15 min。將反應混合物用EtOAc (200 mL)稀釋，添加至分液漏斗，且用水(2 × 100 mL)洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在真空中濃縮。將粗產物吸附至二氧化矽上且藉由矽膠層析(矽膠，0-100% EtOAc/庚烷)純化，以產生灰白色泡沫狀(*M*)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.03 g, 9.49 mmol, 79%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (br s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H) 7.37 - 7.46 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 4 H) 2.81 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 1.24 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.09 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (377

MHz, $CDCl_3$) δ -112.87 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 424.9 $(M+H)^+$。

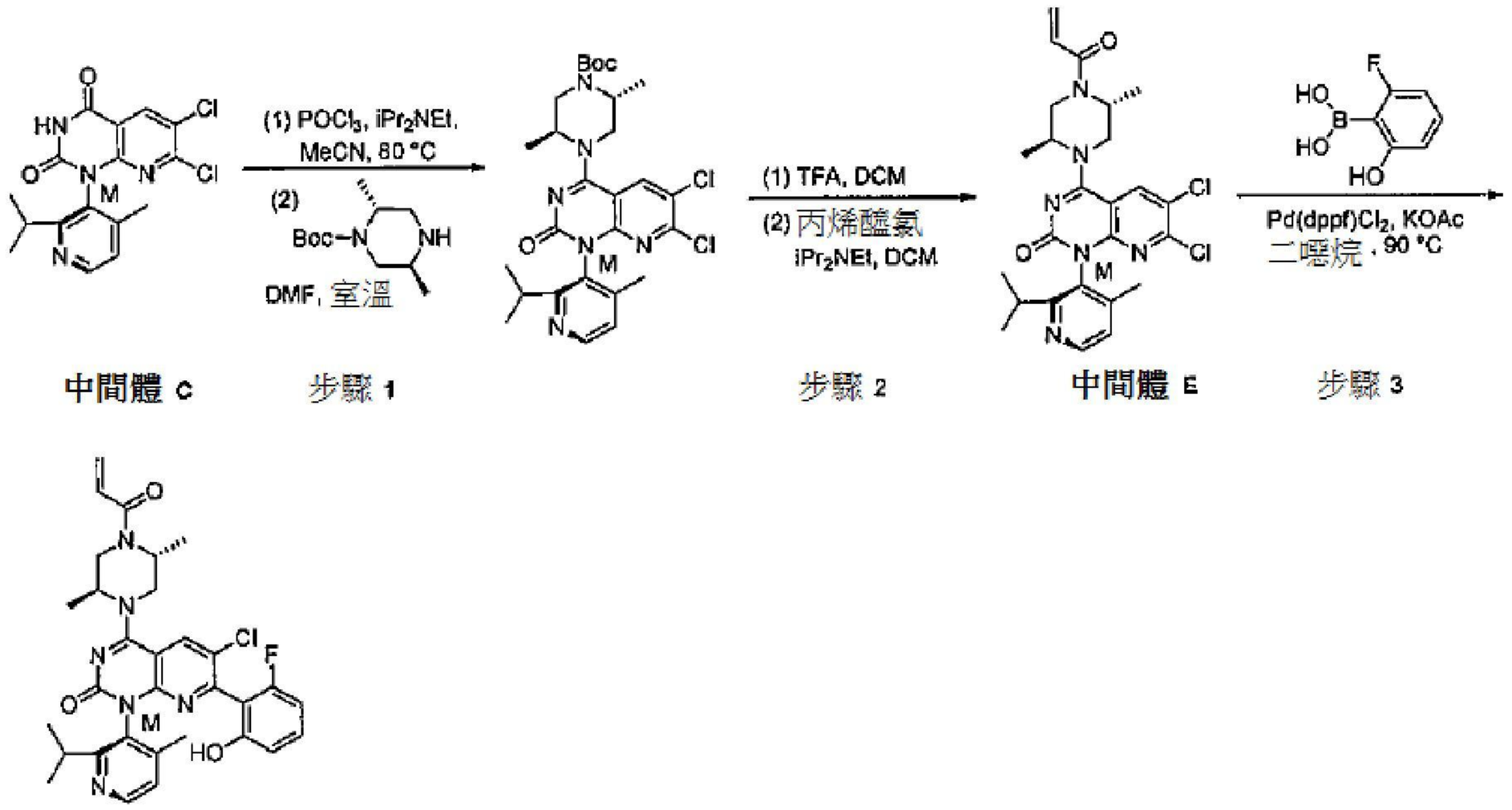
**【0190】 步驟6：(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 將(*M*)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體D**, 1.08 g, 2.54 mmol)、磷醯三氯(0.284 mL, 3.05 mmol)及DIPEA (1.33 mL, 7.63 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液於80℃下攪拌30 min。自加熱塊移出反應混合物且添加(2*R*,5*S*)-1-Boc-2,5-二甲基六氫吡嗪(0.545 g, 2.54 mmol；AstaTech公司, Bristol, PA)及DIPEA (1.328 mL, 7.63 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌15 min。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，添加至分液漏斗，且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 75 mL)洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在真空中濃縮。將粗產物吸附至二氧化矽上且藉由矽膠層析(溶析液：0-70% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以產生淺黃色固體狀(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(861 mg, 1.39 mmol, 55%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.41 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1 H) 7.04 - 7.21 (m, 4 H) 4.90 - 5.06 (m, 1 H) 4.34 - 4.69 (m, 1 H) 4.03 - 4.20 (m, 1 H) 3.78 - 4.01 (m, 2 H) 3.46 - 3.65 (m, 1 H) 2.63 - 2.80 (m, 1 H) 2.03 (br s, 3 H) 1.52 (s, 9 H) 1.25 - 1.31 (m, 6 H) 1.23 (br d, *J* = 7.0 Hz, 3 H) 1.08 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.51 (br s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 621.0 $(M+H)^+$。

**【0191】 步驟7：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-**

**基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 將(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.861 g, 1.39 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(11 mL, 140 mmol)中之溶液於室溫下攪拌15 min。在真空中濃縮反應混合物。將所得油、DIPEA (0.724 mL, 4.16 mmol)及丙烯醯氯(DCM中之0.5 M，2.77 mL, 1.39 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液於室溫下攪拌15 min。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，添加至分液漏斗，且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 75 mL)洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在真空中濃縮。將粗產物吸附至二氧化矽上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以產生淺黃色固體狀4-((2*S*,5*R*.*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(562 mg, 4.93 mmol, 77%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.53 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.41 (br d, *J* = 6.2 Hz, 1 H) 7.04 - 7.22 (m, 4 H) 6.52 - 6.71 (m, 1 H) 6.40 (br t, *J* = 15.2 Hz, 1 H) 5.75 - 5.84 (m, 1 H) 5.02 - 5.21 (m, 1 H) 4.29 - 4.53 (m, 1 H) 3.46 - 4.09 (m, 4 H) 2.63 - 2.75 (m, 1 H) 2.03 (br s, 3 H) 1.39 - 1.49 (m, 3 H) 1.24 - 1.36 (m, 3 H) 1.23 (br d, *J* = 5.0 Hz, 3 H) 1.08 (br d, *J* = 6.2 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.52 (s, 1 F), -112.48 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 574.8 $(M+H)^+$。

## 實例2

## 4-((*2S,5R,M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮




中間體 C　　步驟 1　　步驟 2　　中間體 E　　步驟 3

【0192】 **步驟1：(*2R,5S,M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向250-mL圓底燒瓶中裝入乙腈(91 mL)中之(*M*)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體C**, 6.65 g, 18.2 mmol)及DIPEA (4.8 mL, 27.3 mmol)，之後裝入氧氯化磷(2.6 mL, 27.3 mmol)。將所得混合物於80℃下攪拌30 min且接著在真空中濃縮，以產生褐色固體狀(*M*)-4,6,7-三氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。粗製褐色固體不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (ESI, +ve): 383.0 $(M+H)^+$。

【0193】 向粗製(*M*)-4,6,7-三氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮及DIPEA (4.8 mL, 27.3 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物中添加(*2R,5S*)-1-Boc-2,5-二甲基六氫吡嗪(4.29 g, 20.03 mmol, AstaTech公司, Bristol, PA)且將混合物於室溫下攪拌15 min。將混合物添加至冰水(80 mL)中且攪拌15 min。藉由過濾收集所得沈澱，用水洗滌，且乾燥，以產生黃色固體狀(*2R,5S,M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪

-1-甲酸第三丁基酯(4.70 g, 8.37 mmol, 46.0 %產率)。用EtOAc (2 × 100 mL)萃取濾液。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物。過濾溶液且在真空中濃縮，以產生黃色固體狀額外標題化合物(5.51 g, 9.81 mmol, 53.9 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.59 (br d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.40 (br d, J=2.7 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 1 H), 4.23 - 4.44 (m, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 1 H), 3.95 (br s, 1 H), 3.73 (br dd, J=13.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 1 H), 2.67 - 2.76 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.45 - 1.57 (m, 9 H), 1.36 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.08 - 1.18 (m, 9 H)。*m/z* (ESI, +ve): 561.2 $(M+H)^+$。

【0194】 **步驟2：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體E)**. 於室溫下向(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(5.51 g, 9.81 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL, 134 mmol)且將混合物攪拌1 h。反應完成後，在真空中濃縮混合物，以得到(*M*)-6,7-二氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，m/z (ESI, +ve): 461.2 $(M+H)^+$。

【0195】 於0 ℃下向DCM (20 mL)中之上述(*M*)-6,7-二氯-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮及*N*,*N*'-二異丙基乙胺(8.6 mL, 49.1 mmol)中添加丙烯醯氯(0.8 mL, 9.81 mmol)且將混合物攪拌1 h。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋且用飽和氯化銨溶液(50 mL)洗滌。向水層中添加飽和氯化鈉

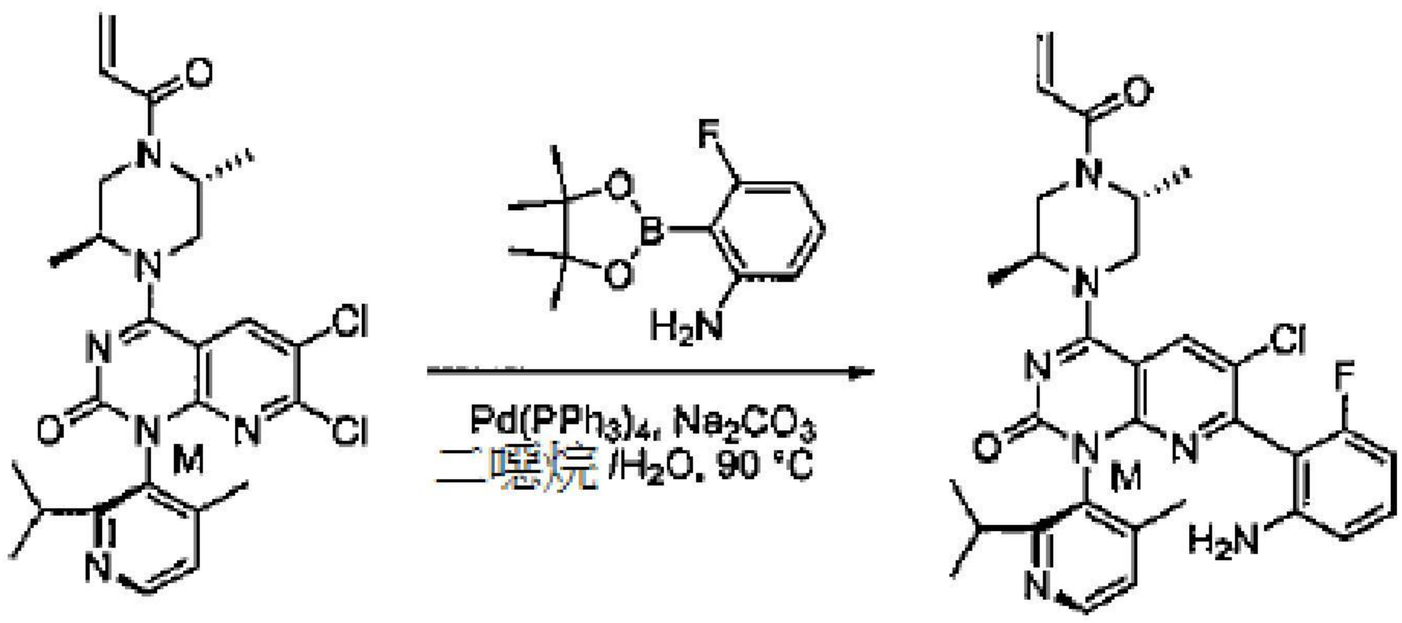
(25 mL)且將混合物用DCM (50 mL × 2)萃取。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物。過濾溶液且在真空中濃縮以產生褐色油。將粗製褐色油吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-10% MeOH/DCM)純化，以產生淺黃色泡沫狀(*M*)-4-((*2S,5R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(4.66 g, 9.04 mmol, 92 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.46 - 8.54 (m, 2 H), 7.30 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 6.82 (ddd, J=16.5, 14.0, 10.5 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J=16.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.74 (dt, J=10.4, 2.7 Hz, 1 H), 4.78 - 4.91 (m, 1 H), 4.39 - 4.75 (m, 1 H), 3.97 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 (br s, 1 H), 3.83 (br d, J=3.9 Hz, 1 H), 3.49 (br dd, J=13.9, 3.7 Hz, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.25 - 1.32 (m, 3 H), 1.09 - 1.20 (m, 3 H), 1.05 (dd, J=11.4, 6.6 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve): 515.2 $(M+H)^+$。

**【0196】 步驟3：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向50-mL圓底燒瓶中添加4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體E**, 188 mg, 0.37 mmol)、(2-氟-6-羥基苯基)硼酸(114 mg, 0.73 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(27 mg, 0.04 mmol)、KOAc (179 mg, 1.82 mmol)及1,4-二噁烷(4.0 mL)與2滴水。攪拌反應混合物且於90℃下加熱18 h。在真空中濃縮所得混合物。將所得粗產物吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-10% EtOAc (具有10 % MeOH)/庚烷)純化，以產生黃色固體狀4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-

基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(16 mg, 0.03 mmol, 7.4 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.10 (br d, J=17.6 Hz, 1 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.38 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.10 - 7.31 (m, 2 H), 6.78 - 6.96 (m, 1 H), 6.59 - 6.75 (m, 2 H), 6.20 (dd, J=16.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.68 - 5.84 (m, 1 H), 4.78 - 4.88 (m, 1 H), 4.50 (br d, J=1.7 Hz, 1 H), 4.08 - 4.29 (m, 2 H), 3.86 (br d, J=9.1 Hz, 2 H), 2.61 - 2.80 (m, 1 H), 1.91 (br s, 3 H), 1.35 (br d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.18 - 1.30 (m, 3 H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.95 (br d, J=6.4 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.82 (br d, J=266.2 Hz, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 591.2 $(M+H)^+$。

## 實例3

**4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**



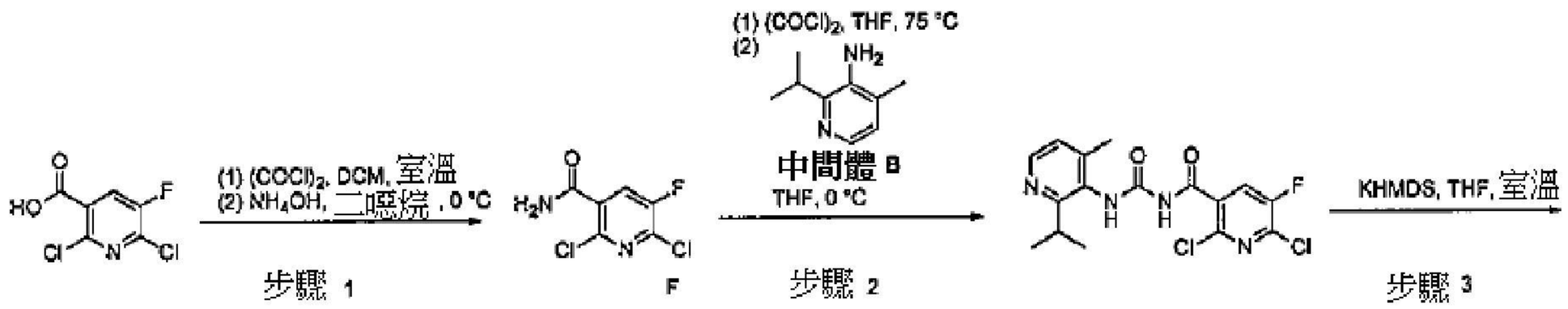

中間體 E

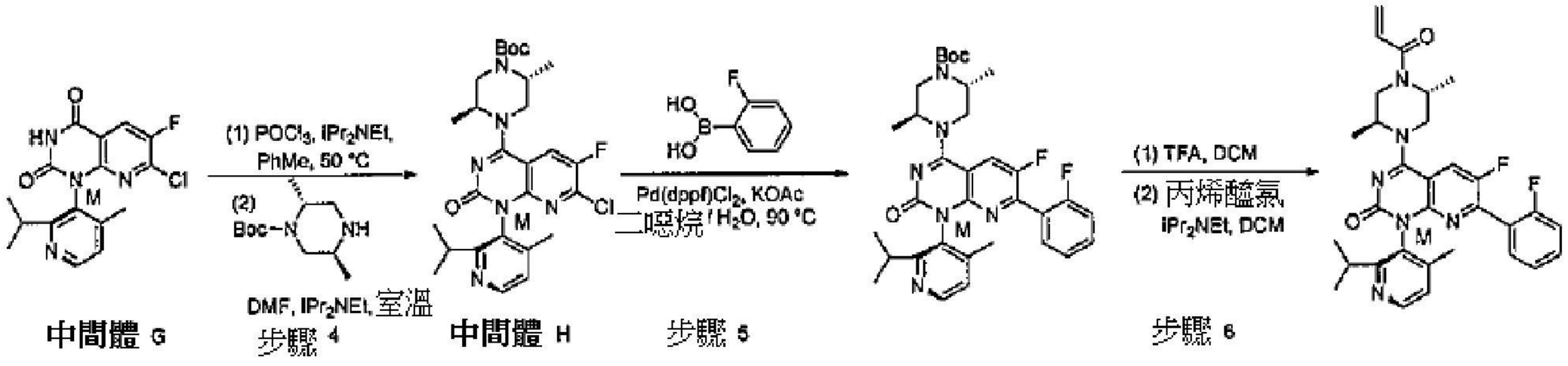
【0197】 將4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體E**, 3.07 g, 5.96 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0.34 g, 0.30 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(1.55 g, 6.55 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)及碳酸鈉無水粉末(3.16 g, 29.8 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)/水(10 mL)中之

混合物於90℃下攪拌40 min。向所得混合物中添加水(25 mL)且將混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併有機萃取物且經$MgSO_4$乾燥。過濾溶液且在真空中濃縮以產生黃色固體狀粗產物。將所得粗產物吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-10% EtOAc (具有10 % MeOH)/庚烷)純化，以產生黃色固體狀4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(1.83 g, 3.09 mmol, 52.0 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 8.39 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.00 - 7.11 (m, 1 H), 6.82 (br dd, J=16.6, 10.6 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.27 - 6.35 (m, 1 H), 6.19 (dd, J=16.6, 2.3 Hz, 1 H), 5.76 (ddd, J=10.1, 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 5.07 - 5.19 (m, 2 H), 4.45 - 4.90 (m, 2 H), 3.47 - 4.24 (m, 4 H), 2.60 - 2.88 (m, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 3 H), 1.30 - 1.39 (m, 3 H), 1.16 - 1.29 (m, 3 H), 1.03 - 1.11 (m, 3 H), 0.87 - 1.03 (m, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -116.01 - -115.34 (m, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 590.2 $(M+H)^+$。

## 實例4

**4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




【0198】 **步驟1：2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺(中間體F).** 向2,6-二氯-5-氟-菸鹼酸(4.0 g, 19.1 mmol, AstaTech公司, Bristol, PA)於DCM (48 mL)中之混合物中添加草醯氯(DCM中之2 M溶液，11.9 mL, 23.8 mmol)，之後添加催化量之DMF (0.05 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜且接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(48 mL)中且冷卻至0℃。經由注射器緩慢添加氫氧化銨溶液(28-30 % $NH_3$基，3.6 mL, 28.6 mmol)。將所得混合物於0℃下攪拌30 min且接著濃縮。將殘餘物用EtOAc/庚烷之1:1混合物稀釋，攪動5 min，且接著過濾。棄去過濾之固體，且將剩餘母液部分濃縮至初始體積之一半且過濾。將過濾之固體用庚烷洗滌且在減壓烘箱(45℃)中乾燥過夜以提供2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.23 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1 H) 8.09 (br s, 1 H) 7.93 (br s, 1 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 210.9 $(M+H)^+$。

【0199】 **步驟2：2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺.** 經由注射器向2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺(**中間體F**, 5.0 g, 23.9 mmol)於THF (20 mL)中之冰冷卻之漿液中緩慢添加草醯氯(DCM中

之2 M溶液，14.4 mL, 28.8 mmol)。將所得混合物於75℃下加熱1 h，接著停止加熱，且將反應物濃縮至初始體積之一半。冷卻至0℃後，經由套管逐滴先後添加THF (20 mL)及2-異丙基-4-甲基吡啶-3-胺(**中間體B**, 3.59 g, 23.92 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。將所得混合物於0℃下攪拌1 h且接著將反應物用鹽水及飽和氯化銨水溶液之1:1混合物淬滅。將混合物用EtOAc萃取且將合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且濃縮以提供2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺。此物質不經進一步純化即用於以下步驟。*m/z* (ESI，+ve離子) 385.1 $(M+H)^+$。

**【0200】 步驟3：(*M*)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體G).** 經由注射器向2,6-二氯-5-氟-*N*-((2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺(9.2 g, 24.0 mmol)於THF (40 mL)中之冰冷卻之溶液中緩慢添加KHMDS (THF中之1 M溶液，50.2 mL, 50.2 mmol)。移除冰浴且將所得混合物於室溫下攪拌40 min。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應且用EtOAc萃取。將合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-50% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化殘餘物，以提供呈阻轉異構物之混合物形式之7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.27 (br s, 1H), 8.48-8.55 (m, 2 H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 2.87 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.99-2.06 (m, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ: -126.90 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 349.1 $(M+H)^+$。

【0201】 藉由SFC (AD, 150 × 50 mm, 5 μm, 50% MeOH/$CO_2$, 180

g/min, 102巴)純化7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮阻轉異構物之混合物(648 g)以獲得兩個峰：峰1 (P-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，230.6 g，>99% ee)及峰2 ((*M*)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，227.8 g，97.1% ee)。

【0202】 **步驟4：(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體H).** 向(*M*)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體G**, 4.75 g, 13.62 mmol)於甲苯(54.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (4.76 mL, 27.2 mmol)，之後添加氧氯化磷(2.54 mL, 27.2 mmol)。將反應加熱至50℃並保持50 min。在真空中濃縮反應物以產生褐色固體狀粗製(*M*)-4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其直接用於下一步驟。*m/z* (ESI, +ve): 367.0 $(M+H)^+$。

【0203】 向粗製(*M*)-4,7-二氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮中添加DMF (113 mL)，之後添加(2*R*,5*S*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(2.92 g, 13.62 mmol, AstaTech公司, Bristol, PA)。在攪拌下向溶液中逐滴添加DIPEA (11.9 mL, 68.1 mmol)。攪拌5 min後，將反應物用水及EtOAc稀釋。將有機層用1 M LiCl及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥。藉由矽膠層析(溶析液：0-80% EtOAc : EtOH (3:1)，於庚烷中)純化該物質，以得到橙黃色固體狀(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(6.85

g, 12.57 mmol, 92 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.49 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 4.80 (br s, 1 H) 4.18 - 4.38 (m, 1 H) 3.99 (br d, J=14.72 Hz, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.45 - 3.61 (m, 1 H) 2.60 (dt, J=13.37, 6.58 Hz, 1 H) 1.95 (s, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 1.29 (br d, J=6.63 Hz, 3 H) 1.11 (br d, J=6.01 Hz, 3 H) 1.06 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.03 (d, J=6.63 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -128.25 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 545.2 $(M+H)^+$。

【0204】 **步驟5：(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向具有鐵氟龍螺旋蓋之打蘭小瓶中裝入KOAc (0.330 g, 3.36 mmol)。密封小瓶且用氮抽真空/回填。添加(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體H**, 0.366 g, 0.671 mmol)於二噁烷(4.26 mL)中之溶液，之後添加水(0.2 mL)。將反應加熱至90℃並保持2 min。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.049 g, 0.067 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA)及(2-氟苯基)硼酸(0.188 g, 1.343 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA)且將反應物於90℃下攪拌3 h。將反應冷卻至室溫且用水及EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空中濃縮。經由矽膠急速層析(溶析液：0-60% EtOAc:EtOH (3:1)/庚烷)純化粗製殘餘物，以得到黃色固體狀(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲

酸第三丁基酯(0.336 g, 0.555 mmol, 83 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.44 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 3 H) 7.22 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 4.84 (br s, 1 H) 4.25 - 4.42 (m, 1 H) 4.12 (br d, J=13.89 Hz, 1 H) 3.83 (br d, J=12.44 Hz, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.46 - 3.63 (m, 1 H) 2.70 (dt, J=13.48, 6.74 Hz, 1 H) 1.95 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.33 (d, J=6.63 Hz, 3 H) 1.16 - 1.20 (m, 3 H) 1.08 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.63 Hz, 3 H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -113.72 (m, 1 F) -129.04 (m, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 605.2 $(M+H)^+$。

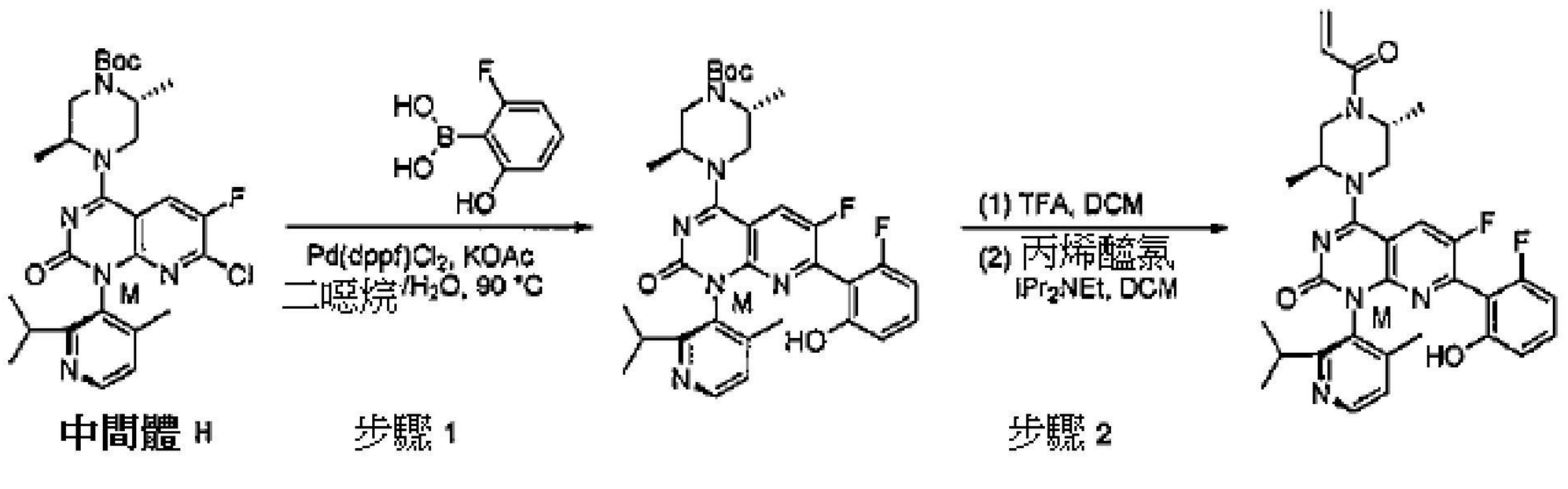
【0205】 **步驟6：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.335 g, 0.554 mmol)於DCM (11.1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.65 mL, 22.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌1 h。在真空中濃縮反應混合物以提供粗製4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其不經進一步純化即使用。

【0206】 將粗製4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮吸收於DCM (15 mL)中。添加DIPEA (0.484 mL, 2.77 mmol)，之後添加丙烯醯氯(DCM中之1.1 M溶液，0.453 mL, 0.499 mmol)。將反應混合物攪拌5 min。在真空中濃縮反應混合物。經由矽膠層析(溶析液：20-80%

EtOAc:EtOH (3:1)/庚烷)純化粗物質，以得到4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.184 g, 0.329 mmol, 59.5 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.44 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 8.33 - 8.39 (m, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 1 H) 7.25 - 7.39 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 6.77 - 6.93 (m, 1 H) 6.14 - 6.26 (m, 1 H) 5.71 - 5.81 (m, 1 H) 4.11 - 4.97 (m, 4 H) 3.48 - 3.93 (m, 2 H) 2.71 (td, *J*=6.27, 3.63 Hz, 1 H) 1.95 (s, 3 H) 1.32 (br t, *J*=7.26 Hz, 3 H) 1.17 - 1.28 (m, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 0.98 (br d, *J*=6.63 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -113.88 - -113.54 (m, 1 F) -129.19 - -128.86 (m, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 559.2 $(M+H)^+$。

## 實例5

**4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




【0207】 **步驟1：(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向具有鐵氟龍螺旋蓋之打蘭小瓶中裝入KOAc (0.315 g, 3.21 mmol)。將小瓶加蓋且用氮抽真空/回填。添加(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二

氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體H**, 0.35g, 0.642 mmol)於二噁烷(4.08 mL)中之溶液，之後添加水(0.2 mL)。將反應混合物加熱至90℃並保持2 min。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.047 g, 0.064 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA)及(2-氟-6-羥基苯基)硼酸(0.200 g, 1.28 mmol, Wuxi)且將反應物於90℃下攪拌3 h。將反應冷卻至室溫且用水及EtOAc稀釋。用鹽水洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-60% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗製殘餘物，以得到黃色固體狀(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.375 g, 0.604 mmol, 94 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.19 (br s, 1 H) 8.39 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=8.91 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 7.19 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 6.69 (t, J=8.81 Hz, 1 H) 4.76 - 4.88 (m, 1 H) 4.26 - 4.44 (m, 1 H) 4.15 (br d, J=14.30 Hz, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.41 - 3.66 (m, 1 H) 2.69 (quin, J=6.63 Hz, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.34 (d, J=6.43 Hz, 3 H) 1.19 (m, 3 H) 1.07 (d, J=6.43 Hz, 3 H) 0.95 (d, J=6.84 Hz, 3 H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.55 (m, 1 F) -128.46 (br s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 621.2 $(M+H)^+$。

**【0208】 步驟2：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向(2*R*,5*S*,*M*)-4-(6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基

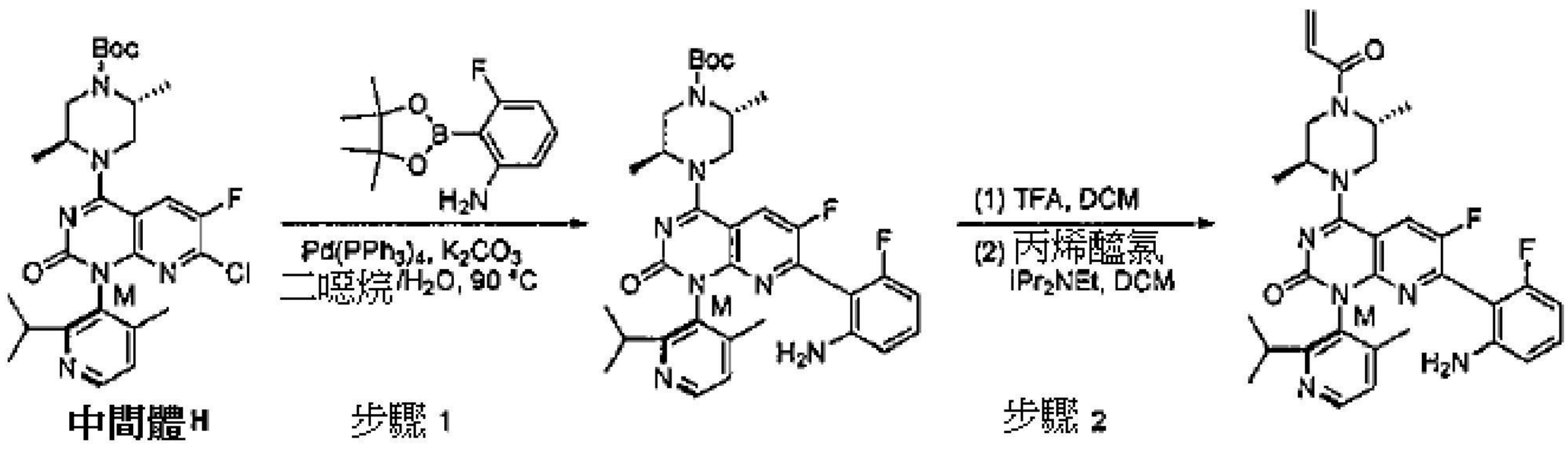
六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.375 g, 0.604 mmol)於DCM (12.1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.80 mL, 24.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物，以提供粗製4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其不經純化即使用。

【0209】 將粗製4-((2*S*,5*R*,*M*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮吸收於DCM (15 mL)中且冷卻至0℃ 。添加*N*,*N*'-二異丙基乙胺(0.528 mL, 3.02 mmol)，之後逐滴添加丙烯醯氯(DCM中之1.1 M溶液，0.549 mL, 0.604 mmol)。將反應混合物攪拌5 min。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(溶析液：0-80% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗物質。獲得之產物含有少量雙醯基化(除六氫吡嗪氮外，苯酚羥基亦醯化)雜質。將該物質用THF (3 mL)及1N NaOH (0.6 mL)處理。將反應混合物攪拌15 min。將反應用飽和氯化銨淬滅且將混合物用水及EtOAc稀釋。分離有機相且用額外EtOAc萃取水相。合併有機相，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，以得到4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.17 g, 0.296 mmol, 49.0 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.20 (br s, 1 H) 8.39 (br d, *J*=4.35 Hz, 1 H) 8.26 - 8.32 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.19 (br d, *J*=4.15 Hz, 1 H) 6.78 - 6.94 (m, 1 H) 6.65 - 6.77 (m, 2 H) 6.16 - 6.25 (m, 1 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 4.10 - 4.94 (m, 4 H) 3.45 - 3.93 (m, 2 H) 2.65 - 2.75 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 1.33 (br t, *J*=6.01 Hz, 3 H) 1.19 - 1.30 (m, 3 H) 1.07 (br d, *J*=6.63

Hz, 3 H) 0.95 (br d, *J*=5.80 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.59 - -115.51 (m, 1 F) -128.49 - -128.38 (m, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 575.2 $(M+H)^+$。

## 實例6

**4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**中間體H** 步驟 1 步驟 2

【0210】 **步驟1：(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向具有鐵氟龍螺旋蓋之打蘭小瓶中裝入碳酸鉀(0.152 mL, 2.52 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.132 mL, 0.555 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)、(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體H**, 0.275 g, 0.505 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0.058 g, 0.050 mmol, Strem Chemicals, Newburyport, MA)。將小瓶加蓋且用氮抽真空/回填。添加1,4-二噁烷(1.68 mL)，之後添加水(0.841 mL)。將反應混合物在預加熱之90℃油浴中攪拌16 h。將反應混合物用水及EtOAc稀釋。混合各相且分離有機層。將水相額外用EtOAc萃取且用鹽水洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：20-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗製殘餘

物，以得到黃色/橙色固體狀(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.3 g, 0.484 mmol, 96 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.44 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 6.49 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 4.81 (br s, 1 H) 4.25 - 4.44 (m, 1 H) 4.13 (br d, J=13.89 Hz, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 3.72 (br d, J=13.89 Hz, 1 H) 3.48 - 3.64 (m, 1 H) 2.66 - 2.79 (m, 1 H) 1.94 (s, 3 H) 1.46 (s, 8 H) 1.43 - 1.49 (m, 1 H) 1.34 (d, J=6.43 Hz, 3 H) 1.20 (br dd, J=6.84, 2.90 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=6.63 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=6.63 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -114.23 (br d, J=28.61 Hz, 1 F) -127.15 (br d, J=28.61 Hz, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 620.3 $(M+H)^+$。

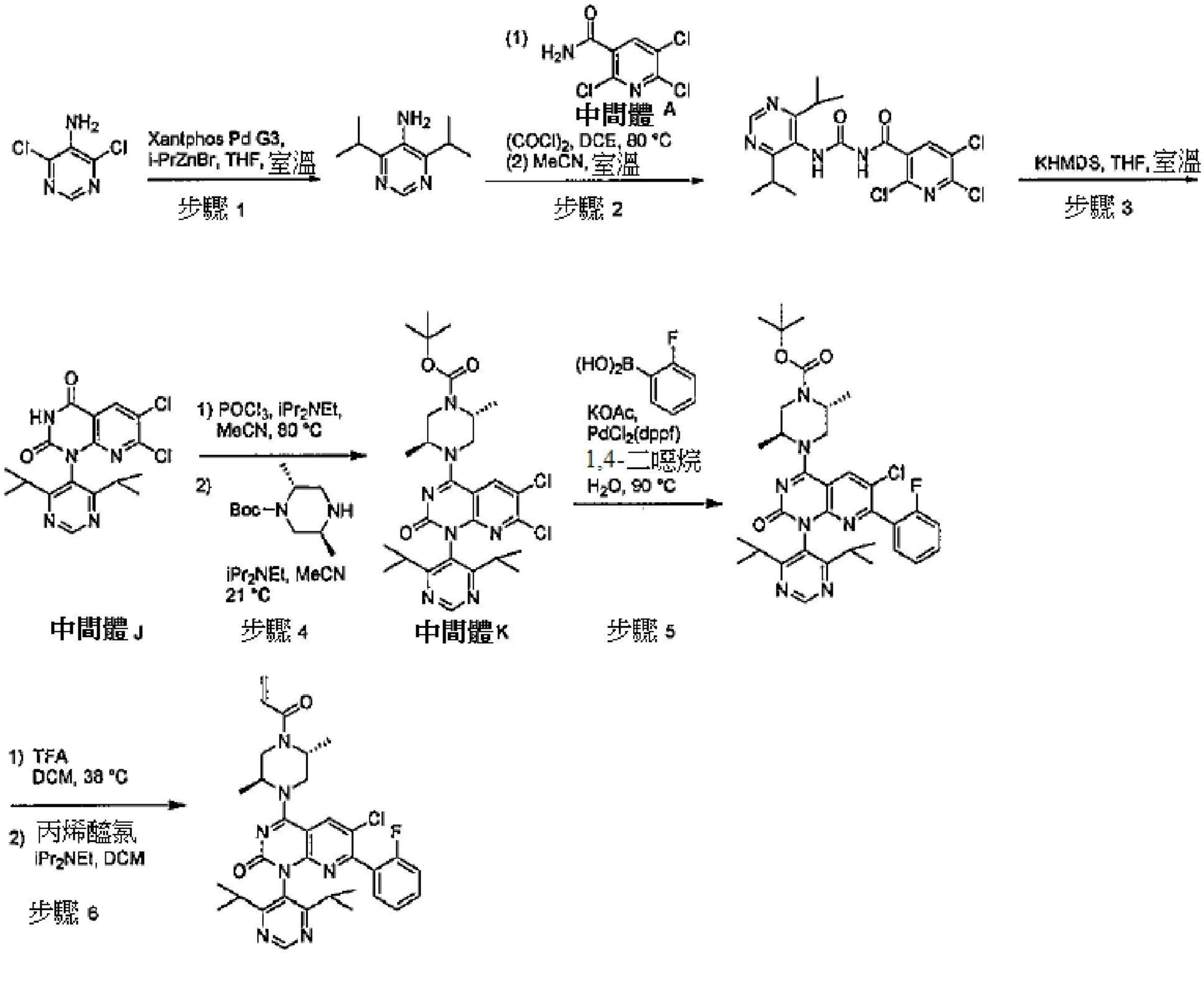
【0211】 **步驟2：4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向(2*R*,5*S*,*M*)-4-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.3 g, 0.484 mmol)於DCM (9.68 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.44 mL, 19.4 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物，以提供粗製(*M*)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其不經進一步純化即使用。

【0212】 向粗製(*M*)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-

2(1H)-酮中添加DCM (10 mL)。將溶液冷卻至-20℃。添加DIPEA (0.423 mL, 2.42 mmol)，之後逐滴添加丙烯醯氯(DCM中之1.1 M溶液，0.396 mL, 0.436 mmol)。將反應混合物攪拌5 min。在真空中濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(溶析液：0-80% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化。將獲得之黃色固體吸收於EtOAc中且用1:1飽和$NaHCO_3$:水及鹽水依序洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，以得到4-((2*S*,5*R*,*M*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.184 g, 0.321 mmol, 66.3 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.44 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 7.21 - 7.24 (m, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 6.48 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 6.34 - 6.41 (m, 1 H) 6.20 (dd, *J*=16.59, 2.28 Hz, 1 H) 5.73 - 5.79 (m, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 4.12 - 4.91 (m, 4 H) 3.47 - 3.89 (m, 2 H) 2.66 - 2.78 (m, 1 H) 1.94 (s, 3 H) 1.33 (t, *J*=6.53 Hz, 3 H) 1.18 - 1.29 (m, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 0.96 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -114.36 - -114.15 (m, 1 F) -127.28 - -127.04 (m, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve): 573.6 $(M+H)^+$。

## 實例7

**4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**【0213】 步驟1：4,6-二異丙基嘧啶-5-胺.** 藉由使氬鼓泡進入混合物5 min使4,6-二氯-5-胺基嘧啶(3.00 g, 18.29 mmol, Combi-Blocks公司, San Diego, CA)於THF (18 mL)中之溶液脫氣。經由注射器添加2-丙基溴化鋅(THF中之0.5 M溶液，91.0 mL, 45.5 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)，之後添加XantPhos Pd G3 (434 mg, 0.46 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)。將所得混合物於室溫下攪拌16 h且接著經由矽藻土墊過濾。用EtOAc沖洗濾餅，且收集濾液且在真空中濃縮，以得到4,6-二異丙基嘧啶-5-胺(3.45 g)。此物質不經進一步純化即用於以下步驟。*m/z* (ESI，+ve離子) 180.2 (M+H)+。

**【0214】 步驟2：2,5,6-三氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺.** 將2,5,6-三氯菸鹼醯胺(**中間體A**, 3.30 g, 14.6 mmol)於1,2-二氯

乙烷(49 mL)中之溶液用草醯氯(DCM中之2 M溶液，11.0 mL, 22.0 mmol)處理。將混合物於80℃下加熱45 min，接著停止加熱且在真空中濃縮反應物。將殘餘物溶解於乙腈(49 mL)中，冷卻至-10℃，且經由套管添加4,6-二異丙基嘧啶-5-胺(3.15 g, 17.6 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液。將所得混合物於室溫下攪拌過夜，且接著在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於溫10:1庚烷/EtOAc (110 mL)中且過濾。濃縮濾液且藉由矽膠層析(溶析液：0-40% EtOAc/庚烷)純化殘餘物，以提供2,5,6-三氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11.30-11.46 (m, 1 H), 9.66 (br s, 1 H), 8.95-9.01 (m, 1 H), 8.65-8.72 (m, 1 H), 3.26 (s, 2 H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 12 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 430.0 $(M+H)^+$。

【0215】 **步驟3：6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體J).** 向2,5,6-三氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)菸鹼醯胺(2.10 g, 4.9 mmol)於THF (49 mL)中之-20℃溶液中添加KHMDS (THF中之1 M溶液，12.2 mL, 12.2 mmol)。移除冷卻浴且將所得混合物於室溫下攪拌2 h。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，用鹽水稀釋，且用3:1 EtOAc/MeOH萃取。分離各層且用額外EtOAc萃取水層。經無水$MgSO_4$乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於正庚烷/EtOAc中且過濾。濃縮濾液以提供6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.33 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 2.90-3.02 (m, 2 H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 394.1 $(M+H)^+$。

【0216】 步驟4：(2*R*,5*S*)-4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體K).向150-mL圓底燒瓶中添加乙腈(5.07 mL)中之6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體J, 0.400 g, 1.01 mmol)及*N*,*N*'-二異丙基乙胺(0.230 mL, 1.32 mmol)。接著向反應混合物中緩慢添加氧氯化磷(0.113 mL, 1.22 mmol)。燒瓶配備有空氣冷卻之冷凝器，接著將混合物攪拌且同時在惰性($N_2$)氣氛下於80℃下加熱30 min。此時停止反應且將混合物自加熱浴移出且冷卻至室溫。將反應混合物冷卻至0℃。向混合物中緩慢添加DIPEA (0.5 mL)。接著向反應混合物中緩慢添加(2*R*,5*S*)-1-Boc-2,5-二甲基六氫吡嗪(0.435 g, 2.03 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物。移除冰浴且經10 min使整個混合物緩慢升溫至室溫。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-50 % EtOAc/庚烷)純化，以得到淺黃色固體狀(2*R*,5*S*)-4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.402 g, 0.681 mmol, 67.1 %產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 590.2 $(M+H)^+$。

【0217】 步驟5：(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯.向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.12 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體K, 0.250 g, 0.423 mmol)及KOAc (0.125 g, 1.27 mmol)。藉由使$N_2$鼓泡進入混合物中5 min使反應混合物脫氣。接著向反應混合物中添加(1,1'-雙(二

苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.031 g, 0.042 mmol)，之後添加2-氟苯基硼酸(0.118 g, 0.847 mmol)及水(0.3 mL)。將混合物攪拌且於90℃下加熱15 min。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液及EtOAc稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷)純化，以提供淺黃色固體狀(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.245 g, 0.377 mmol, 89 %產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 650.3 $(M+H)^+$。

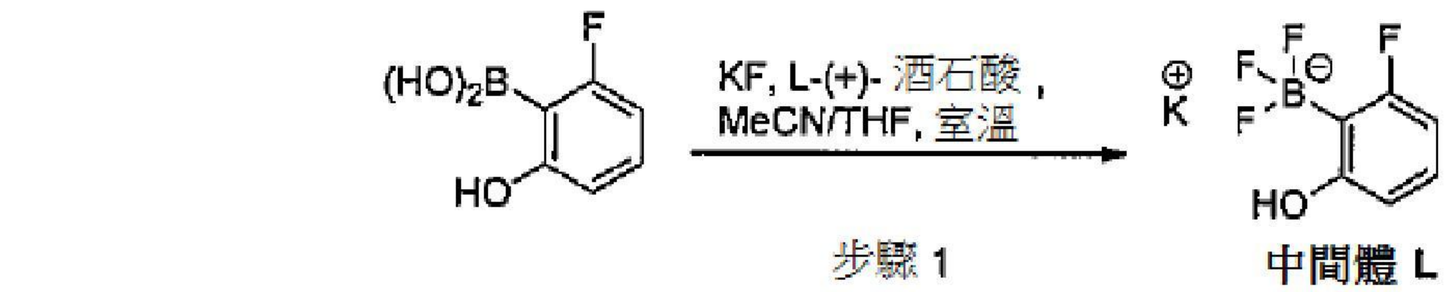
【0218】 步驟6：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.向100-mL圓底燒瓶中添加DCM (3.61 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.235 g, 0.361 mmol)及三氟乙酸(0.269 mL, 3.61 mmol)。將反應混合物攪拌且同時在惰性($N_2$)氣氛下於38℃下加熱2.5 h。在真空中濃縮反應混合物，以提供粗製6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟。

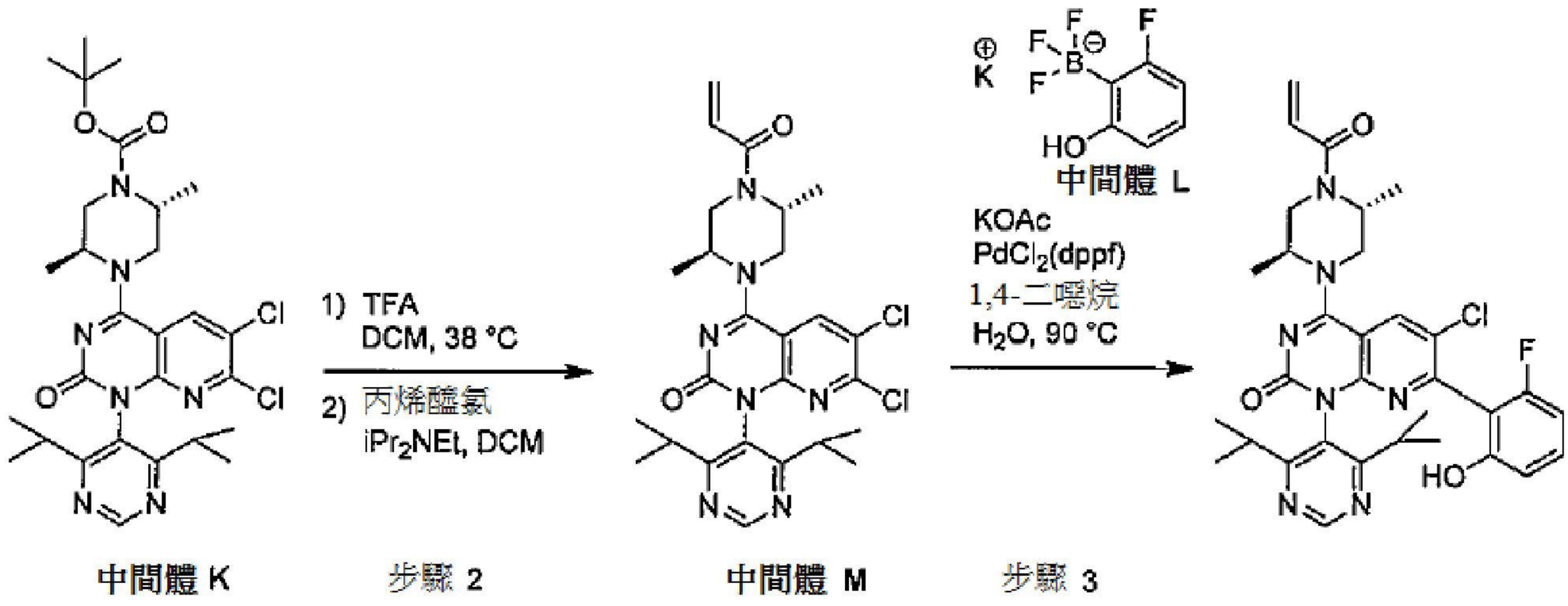
【0219】 將6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮溶解於二氯甲烷(3.61 mL)中，且將混合物冷卻至0℃。向反應混合物中添加DIPEA (0.758 mL, 4.34 mmol)且將混合物攪拌2 min。向混合物中逐滴添加丙烯醯氯

(0.029 mL, 0.361 mmol)。將混合物用EtOAc及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，且分離各層。用EtOAc萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以得到白色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.110 g, 0.182 mmol, 50.4 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.07 (s, 1 H) 8.50 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=6.91 Hz, 1 H) 6.78 - 6.91 (m, 1 H) 6.20 (br d, *J*=17.21 Hz, 1 H) 5.73 - 5.79 (m, 1 H) 4.89 (br s, 1 H) 4.79 (br s, 1 H) 4.14 - 4.28 (m, 1 H) 4.08 (br d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 3.88 (br t, *J*=13.58 Hz, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 2.66 - 2.80 (m, 2 H) 1.32 - 1.39 (m, 3 H) 1.19 - 1.22 (m, 1 H) 1.09 (dd, *J*=6.63, 2.70 Hz, 6 H) 0.95 (br d, *J*=6.43 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 604.4 $(M+H)^+$。

## 實例8

**4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




【0220】 **步驟1：三氟硼酸(2-氟-6-羥基苯基)鉀(中間體L).** 向(2-氟-6-羥基苯基)硼酸(30 g, 192 mmol, Combi-Blocks, San Diego, CA)於乙腈(750 mL)中之懸浮液中添加氟化鉀(44.7 g, 770 mmol)於水(75 mL)中之溶液。將混合物攪拌2 min且接著經10 min時段經由加料漏斗添加L-(+)-酒石酸(72.2 g, 481 mmol)於THF (375 mL)中之溶液。將混合物用機械攪拌器劇烈攪拌1 h，且過濾所得懸浮液，且將過濾之固體用少量THF洗滌。棄去固體且部分濃縮濾液直至固體開始自溶液中沈澱出。接著將混合物冷卻至-20℃且攪拌16 h。將反應物緩慢升溫且添加2-丙醇(20 mL)。過濾所得懸浮液且將過濾之固體用2-丙醇洗滌。再次部分濃縮濾液直至形成懸浮液且接著冷卻至-20℃且再攪拌20 min。將所得懸浮液用2-丙醇稀釋且過濾，將過濾之固體用2-丙醇洗滌。合併兩批固體以提供三氟硼酸2-氟-6-羥基苯基)鉀。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.07 (q, $J$ = 14.7 Hz, 1 H) 6.93 (q, $J$ = 7.5 Hz, 1 H) 6.30-6.38 (m, 2 H)。

【0221】 **步驟2：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-**

**基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體M)**. 向100-mL圓底燒瓶中添加1,2-二氯乙烷(4.06 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體K**, 0.479 g, 0.811 mmol)及三氟乙酸(1.21 mL, 16.2 mmol)。將反應混合物攪拌且同時在惰性($N_2$)氣氛下於70℃下加熱1 h。在真空中濃縮反應混合物以提供粗製6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮，其不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟中。

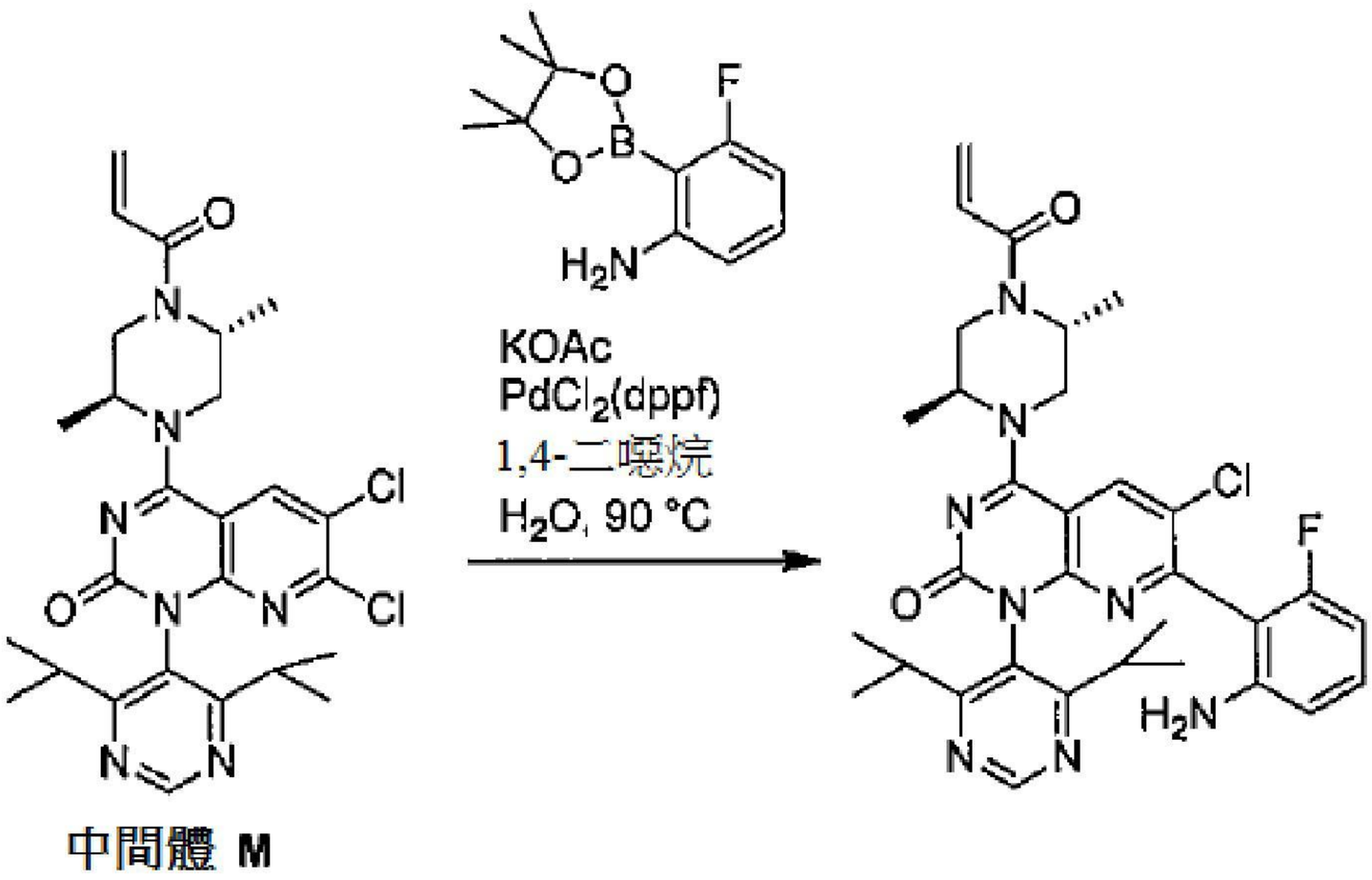
【0222】 將6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮用DCM (4 mL)稀釋，接著將反應混合物冷卻至0℃。向反應混合物中添加DIPEA (1.70 mL, 9.73 mmol)且將混合物攪拌2 min。向反應混合物中逐滴添加丙烯醯氯(0.066 mL, 0.811 mmol)。將混合物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，接著分離各層。用DCM萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷，接著利用0-5% MeOH/DCM之梯度)純化，以得到淺棕色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.397 g, 0.729 mmol, 90%產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 544.1 $(M+H)^+$。

**【0223】 步驟3：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(1.40 mL)中之4-

((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體M**, 0.152 g, 0.279 mmol)及KOAc (0.082 g, 0.837 mmol)。藉由使氬鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。接著向混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.020 g, 0.028 mmol)。將混合物攪拌且於90℃下加熱10 min。接著向反應混合物中緩慢添加三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(**中間體L**, 0.183 g, 0.837 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物，之後添加水(0.8 mL)。將反應混合物攪拌且於90℃下加熱1 h。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以提供灰白色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.115 g, 0.185 mmol, 66.4 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.12 (br d, *J*=13.27 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 8.48 (br s, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 6.84 (td, *J*=17.52, 10.57 Hz, 1 H) 6.64 - 6.75 (m, 2 H) 6.20 (dd, *J*=16.69, 2.18 Hz, 1 H) 5.73 - 5.80 (m, 1 H) 4.75 - 4.98 (m, 2 H) 4.14 - 4.30 (m, 1 H) 3.80 - 3.95 (m, 2 H) 3.39 - 3.54 (m, 1 H) 2.56 - 2.78 (m, 2 H) 1.19 - 1.39 (m, 6 H) 1.03 - 1.15 (m, 6 H) 0.95 (br s, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 620.0 $(M+H)^+$。

## 實例9

## 4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮



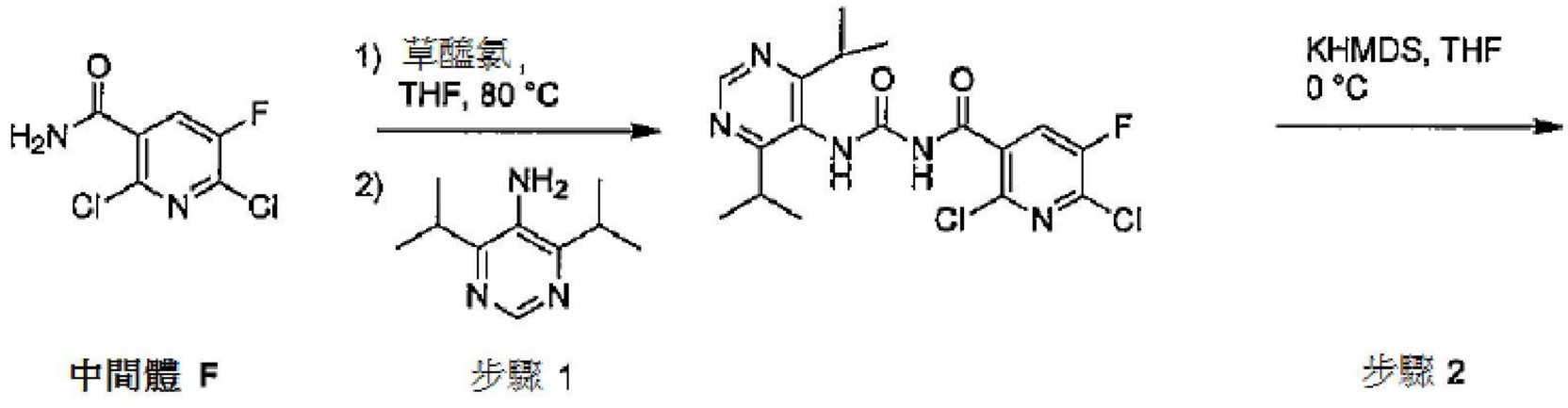

中間體 M

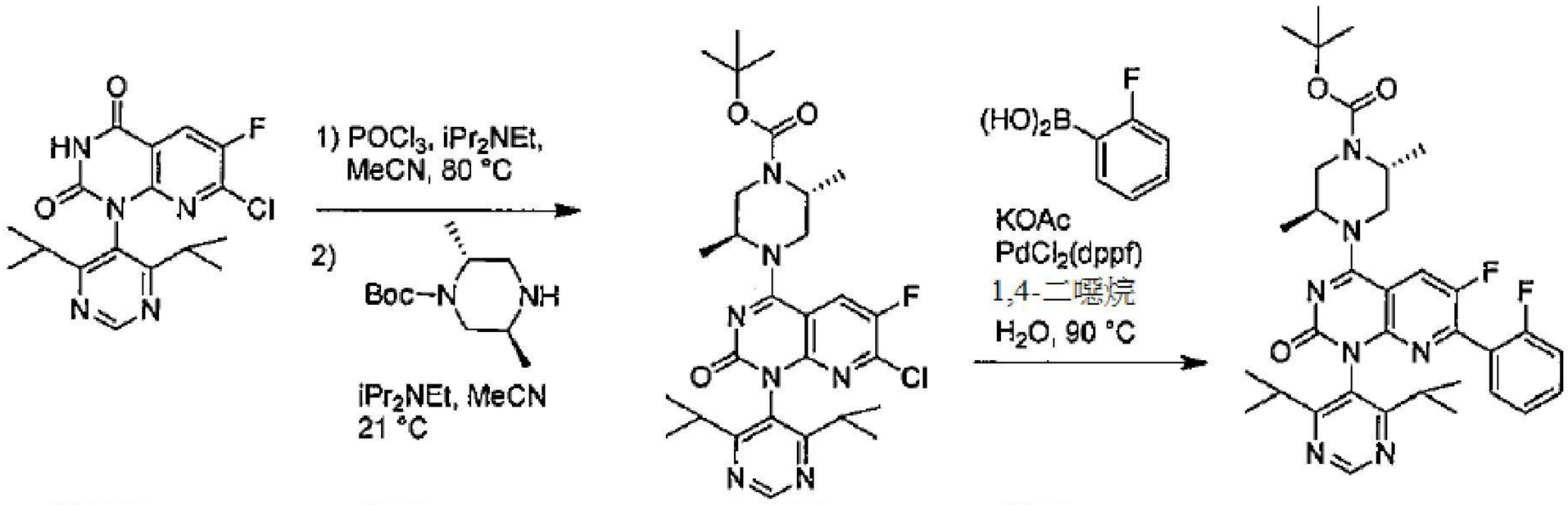
【0224】 4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.11 mL)中之4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體M, 0.230 g, 0.422 mmol)及KOAc (0.124 g, 1.27 mmol)。藉由使氬鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫。接著向混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.031 g, 0.042 mmol)。將混合物攪拌且於90℃下加熱10 min。接著向反應混合物中緩慢添加(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.200 g, 0.845 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物，之後添加6滴水。將整個反應混合物攪拌且於90℃下加熱1 h，將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以提供黃色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.155 g, 0.250 mmol, 59.3 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.05 (s, 1 H) 8.45 - 8.49 (m, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 1 H) 6.78 - 6.91 (m, 1 H) 6.44 (d, *J*=8.29 Hz, 1

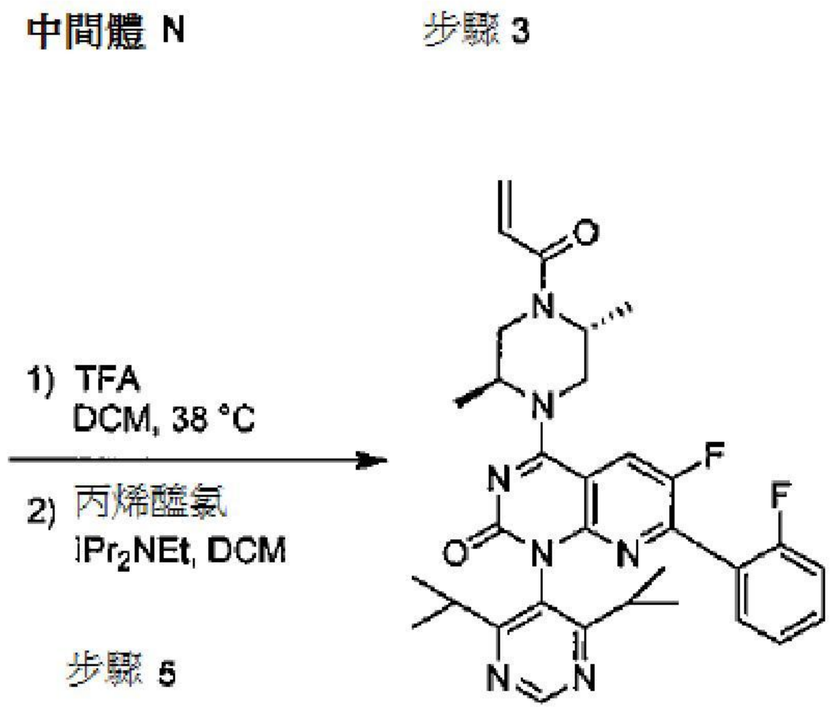
H) 6.31 (q, *J*=9.12 Hz, 1 H) 6.19 (dd, *J*=16.59, 2.07 Hz, 1 H) 5.72 - 5.79 (m, 1 H) 5.11 (br d, *J*=11.40 Hz, 2 H) 4.72 - 4.95 (m, 2 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 3.82 - 4.01 (m, 2 H) 3.44 - 3.61 (m, 1 H) 2.78 - 2.94 (m, 1 H) 2.53 - 2.68 (m, 1 H) 1.17 - 1.37 (m, 6 H) 1.07 (s, 6 H) 0.87 - 1.03 (m, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 619.2 $(M+H)^+$。

**實例10**

**4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**【0225】 步驟1：2,6-二氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-**

**5-氟菸鹼醯胺．向**250-mL圓底燒瓶中添加THF (71.0 mL)中之2,6-二氯-5-氟菸鹼醯胺(**中間體F**, 4.45 g, 21.3 mmol)及草醯氯(16.0 mL, 31.9 mmol)。燒瓶配備有空氣冷卻之冷凝器，且將混合物攪拌且於80℃下加熱1 h。在真空中濃縮反應混合物，以提供(2,6-二氯-5-氟菸醯基)胺基甲醯氯，其不經進一步純化即用於合成之下一步驟中。

【0226】 向250-mL圓底燒瓶中添加四氫呋喃(71.0 mL)中之異氰酸(2,6-二氯-5-氟菸醯基)胺甲醯基酯(來自先前步驟之粗物質)。接著向反應混合物中逐滴添加4,6-二異丙基嘧啶-5-胺(4.01 g, 22.4 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。將混合物在惰性($N_2$)氣氛、同時於室溫下攪拌1.5 h。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-40% EtOAc/庚烷)純化，以得到淺黃色固體狀2,6-二氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-5-氟菸鹼醯胺(7.74 g, 18.7 mmol, 88 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 11.41 (br s, 1 H) 9.66 (br s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 8.54 (br d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 1.17 (d, *J*=6.84 Hz, 12 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 414.0 $(M+H)^+$。

**【0227】 步驟2：7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體N)．向**250-mL圓底燒瓶中添加THF (48.3 mL)中之2,6-二氯-*N*-((4,6-二異丙基嘧啶-5-基)胺甲醯基)-5-氟菸鹼醯胺(4.00 g, 9.66 mmol)。將反應混合物在濕的冰/水浴中冷卻至0℃。接著經5 min經由加料漏斗向反應混合物中逐滴添加雙(三甲基矽基)醯胺鉀於THF中之1 M溶液(12.1 mL, 12.1 mmol)。移除冰浴且將反應混合物緩慢升溫至室溫，同時在惰性($N_2$)氣氛下攪拌1 h。向反應混合物中逐滴添加更多KHMDS (0.5 equiv；6 mL)，直至起始材料幾乎消耗完為止。將反應混合

物用飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，接著將混合物用EtOAc-MeOH (3:1)及鹽水溶液稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。將合併之有機萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮，以得到淺棕色固體7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.58 g, 6.84 mmol, 70.9 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.03 - 12.52 (m, 1 H) 8.97 - 9.23 (m, 1 H) 8.25 - 8.58 (m, 1 H) 2.80 (dt, *J*=13.22, 6.56 Hz, 2 H) 0.96 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 0.85 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 378.0 $(M+H)^+$。

**【0228】 步驟3：(2*R*,5*S*)-4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體O)**. 向100-mL圓底燒瓶中添加乙腈(7.94 mL)中之7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中間體N, 0.300 g, 0.794 mmol)及DIPEA (0.180 mL, 1.03 mmol)。接著向反應混合物中緩慢添加氧氯化磷(0.089 mL, 0.953 mmol)。燒瓶配備有空氣冷卻之冷凝器且將混合物攪拌且於80℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱45 min。自熱浴移出反應混合物且使其冷卻至室溫。將反應混合物冷卻至0℃。接著向反應混合物中緩慢添加DIPEA (0.5 mL)。接著向反應混合物中緩慢添加(2*R*,5*S*)-1-Boc-2,5-二甲基六氫吡嗪(0.213 g, 0.993 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物。移除冰浴且經1 h使整個混合物緩慢升溫至室溫。將混合物用EtOAc稀釋且分離各層。用EtOAc及鹽水萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100 % EtOAc/庚烷)純化，以得到淺棕色固體狀(2*R*,5*S*)-4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-

二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.247 g, 0.430 mmol, 54.2 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.39 (d, *J*=8.29 Hz, 1 H) 5.14 (t, *J*=5.81 Hz, 1 H) 4.49 (d, *J*=5.80 Hz, 3 H) 4.06 (br d, *J*=13.89 Hz, 1 H) 3.66 (br s, 1 H) 2.66 - 2.72 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.31 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 1.10 - 1.14 (m, 3 H) 1.09 (s, 6 H) 0.98 - 1.04 (m, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 574.2 $(M+H)^+$。

**【0229】 步驟4：(2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**.向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.54 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體O**, 0.225 g, 0.392 mmol)及KOAc (0.115 g, 1.18 mmol)。藉由使$N_2$鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。接著向反應混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.029 g, 0.039 mmol)，之後添加2-氟苯基硼酸(0.066 g, 0.470 mmol)及水(0.1 mL)。將混合物攪拌且於80℃下加熱45 min。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液及EtOAc稀釋.分離各層且用EtOAc萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷)純化，以得到淺棕色固體狀(2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.225 g, 0.355 mmol, 91 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.34 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 7.55 (br d, *J*=7.46 Hz, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 3 H) 4.85 (br s, 1 H) 4.27 - 4.40

(m, 1 H) 4.16 (br d, *J*=14.10 Hz, 1 H) 3.71 (br d, *J*=13.48 Hz, 2 H) 3.46 - 3.61 (m, 1 H) 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.34 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H) 1.18 (br d, *J*=6.22 Hz, 3 H) 1.09 (s, 6 H) 0.94 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 634.4 $(M+H)^+$。

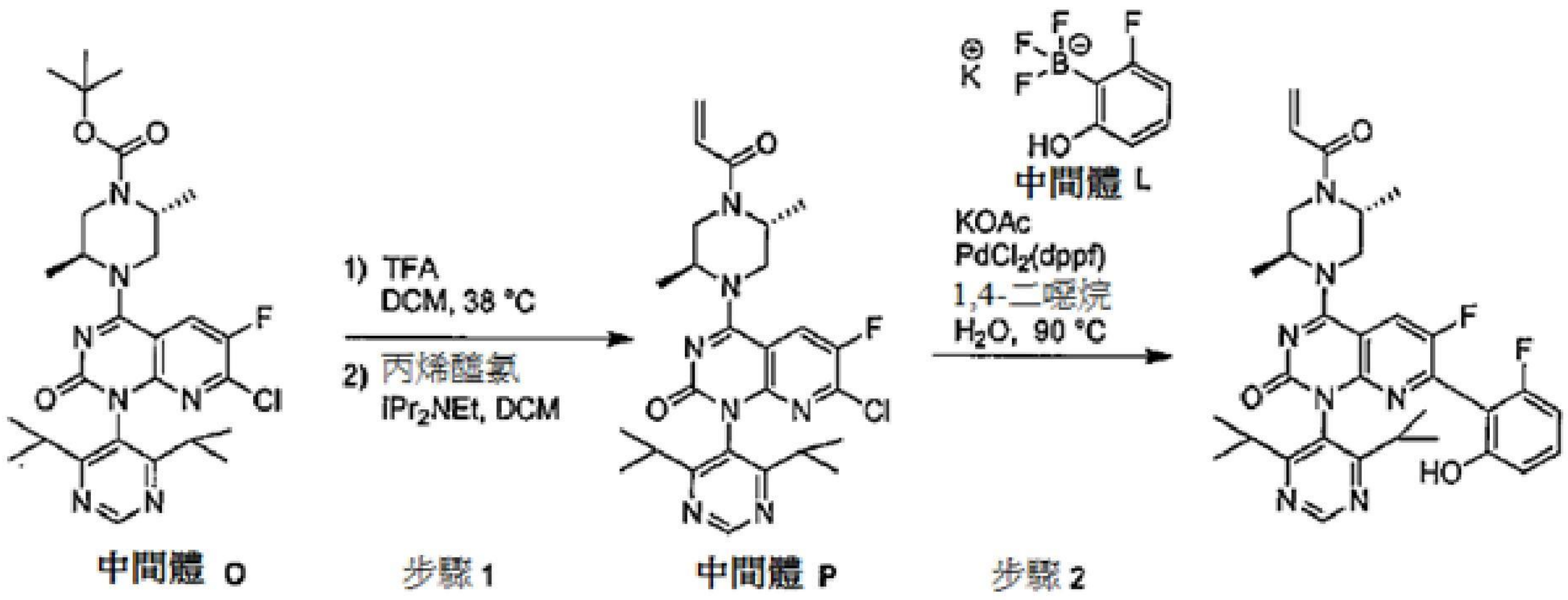
**【0230】 步驟5：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向100-mL圓底燒瓶中添加DCM (3.37 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.225 g, 0.355 mmol)及三氟乙酸(0.265 mL, 3.55 mmol)。將反應混合物攪拌且於38℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱2.5 h。在真空中濃縮反應混合物以提供1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。此物質不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟中。

【0231】 將粗製1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮用二氯甲烷(3.37 mL)稀釋且冷卻至0℃。接著向反應混合物中添加*N*,*N*'-二異丙基乙胺(0.744 mL, 4.26 mmol)，且將混合物攪拌2 min。向反應混合物中逐滴添加丙烯醯氯(0.029 mL, 0.355 mmol)且將其在惰性($N_2$)氣氛下攪拌30 min。將混合物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，接著分離各層。用DCM萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以得到淺棕色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲

基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.070 g, 0.119 mmol, 33.5 %產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 8.30 (dd, *J*=9.43, 4.87 Hz, 1 H) 7.48 (q, *J*=6.98 Hz, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 3 H) 6.71 - 6.84 (m, 1 H) 6.12 (br d, *J*=17.00 Hz, 1 H) 5.69 (br d, *J*=10.16 Hz, 1 H) 4.67 - 4.89 (m, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 3.74 - 3.85 (m, 2 H) 2.65 (dq, *J*=12.75, 6.39 Hz, 2 H) 1.27 (t, *J*=5.91 Hz, 3 H) 1.19 (br d, *J*=6.63 Hz, 2 H) 1.12 (d, *J*=6.63 Hz, 2 H) 1.02 (dd, *J*=6.63, 1.87 Hz, 6 H) 0.87 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 588.2 $(M+H)^+$。

## 實例11

**4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**【0232】 步驟1：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體P)**. 向100-mL圓底燒瓶中添加DCM (3.37 mL)中之(2*R*,5*S*)-4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體O**, 0.590 g, 1.03 mmol)及三氟乙酸(1.53 mL, 20.5 mmol)。將反應混合物攪拌且於38℃

下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱16 h。在真空中濃縮反應混合物以提供7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。此物質不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟中。

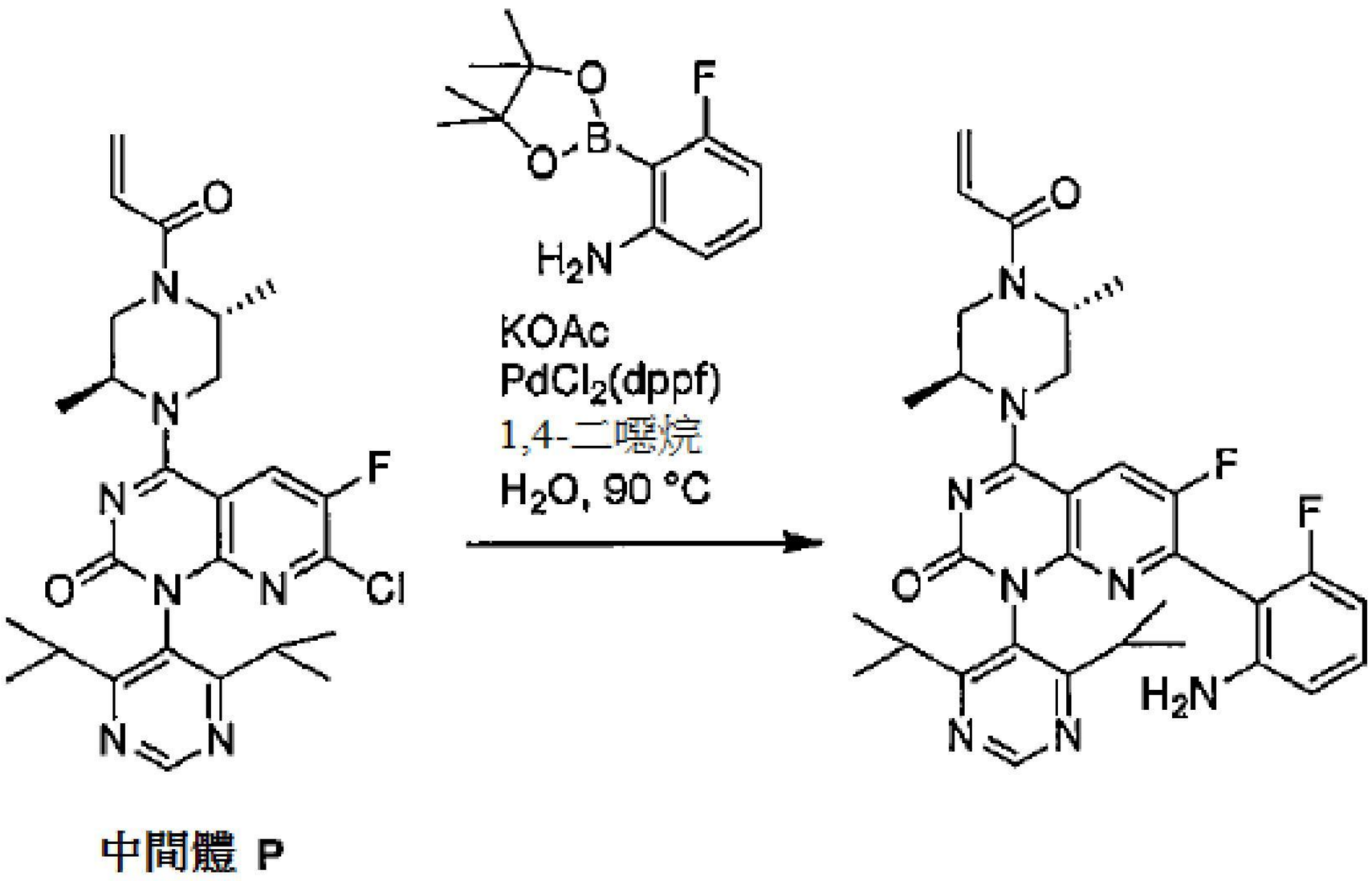
【0233】 將粗製7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮用DCM (3.37 mL)稀釋，且將反應混合物冷卻至0℃。向反應混合物中添加DIPEA (2.15 mL, 12.3 mmol)且將混合物攪拌2 min。向反應混合物中逐滴添加丙烯醯氯(0.084 mL, 1.03 mmol)。用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋混合物且分離各層。用DCM萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷，之後0-5% MeOH/DCM之梯度)純化，以得到淺棕色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.472 g, 0.894 mmol, 87 %產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 528.1 $(M+H)^+$。

**【0234】 步驟2：4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.0 mL)中之4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體P**, 0.210 g, 0.398 mmol)及KOAc (0.117 g, 1.19 mmol)。藉由使氬鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。向混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.029 g, 0.040 mmol)。將混合物攪拌且於90℃下加熱10 min。接著向反

應混合物中緩慢添加1,4-二噁烷(1 mL)中之三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(中間體L, 0.173 g, 0.795 mmol)，之後添加水(0.8 mL)。將反應混合物攪拌且於90℃下加熱1 h。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH，於DCM中)純化，以得到淺黃色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.180 g, 0.298 mmol, 75.0 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 8.32 (dd, *J*=8.91, 4.15 Hz, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 6.65 - 6.90 (m, 3 H) 6.18 (dd, *J*=16.59, 2.07 Hz, 1 H) 5.72 - 5.78 (m, 1 H) 4.73 - 4.96 (m, 2 H) 4.13 - 4.22 (m, 1 H) 3.85 (br s, 2 H) 3.41 - 3.56 (m, 1 H) 2.62 - 2.74 (m, 2 H) 1.19 - 1.36 (m, 6 H) 1.08 (dd, *J*=6.63, 1.45 Hz, 6 H) 0.93 (br d, *J*=5.39 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 604.1 $(M+H)^+$。

## 實例12

**4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**



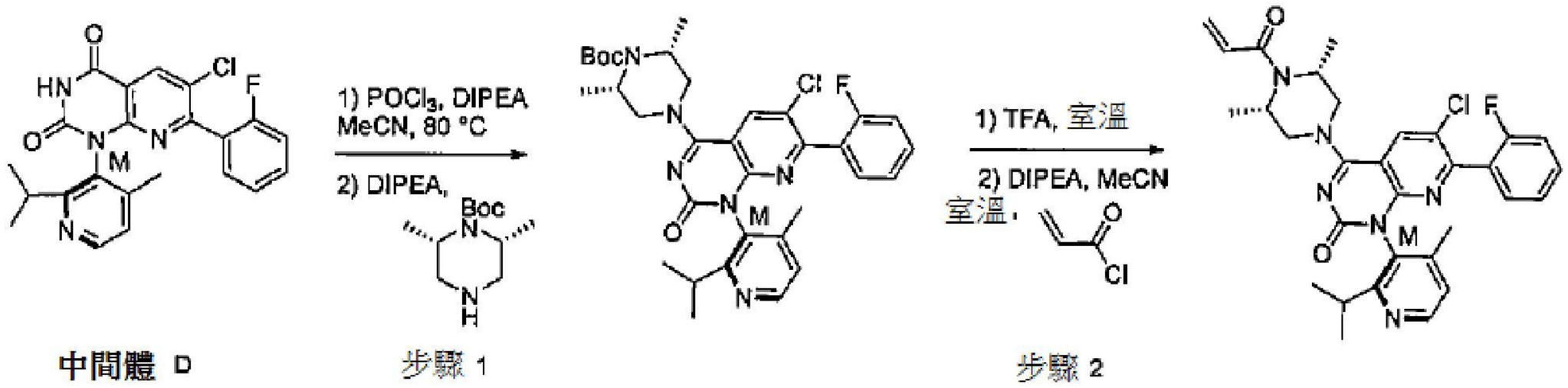

中間體 P

【0235】 4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.37 mL)中之4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體P, 0.250 g, 0.473 mmol)及KOAc (0.139 g, 1.420 mmol)。藉由使氬鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。接著向混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.035 g, 0.047 mmol)。將混合物攪拌且於90℃下加熱10 min。接著向反應混合物中緩慢添加(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.224 g, 0.947 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物，之後添加6滴水。將整個反應混合物攪拌且於90℃下加熱1 h。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以得到黃色固體狀4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.138 g, 0.229 mmol, 48.4 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 8.35 (br d, *J*=9.33 Hz, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 6.78 - 6.92 (m, 1 H) 6.48 (d, *J*=8.47 Hz, 1 H) 6.36 (t, *J*=9.12 Hz, 1 H) 6.20 (dd, *J*=16.69, 2.18 Hz, 1 H) 5.73 - 5.80 (m, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 4.76 - 4.94 (m, 2 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 3.82 - 3.91 (m, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 2 H) 1.30 - 1.37 (m, 3 H) 1.18 - 1.29 (m, 3 H) 1.05 - 1.09 (m, 6 H) 0.95 (br d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 603.2 $(M+H)^+$。

## 實例13

## (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯

基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮




**中間體 D** 步驟 1 步驟 2

**【0236】 步驟1：(*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 將(*M*)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體D**, 0.143 g, 0.337 mmol)、磷醯三氯(0.038 mL, 0.40 mmol)及DIPEA (0.176 mL, 1.01 mmol)於乙腈(0.8 mL)中之溶液於80℃下攪拌30 min。自加熱塊移出反應混合物，且添加*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.072 g, 0.337 mmol；Enamine, Monmouth Jct., NJ)及DIPEA (0.176 mL, 1.01 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌15 min。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，添加至分液漏斗，且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 75 mL)洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在真空中濃縮。將粗產物吸附至二氧化矽上且藉由矽膠層析(溶析液：0-70% EtOAc/EtOH (3:1)/庚烷)純化，以產生琥珀色油狀(*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 - 8.52 (m, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.41 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 4 H) 4.45 (br s, 2 H) 4.31 (br d, *J* = 13.3 Hz, 2 H) 3.54 (br d, *J* = 13.3 Hz, 2 H) 2.74 (dt, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1 H) 2.04 (s, 3 H) 1.53 (s, 9 H) 1.25 - 1.32

(m, 6 H) 1.23 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) 1.06 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3 H)。$^{19}$F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.61 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 621.0 $(M+H)^+$。

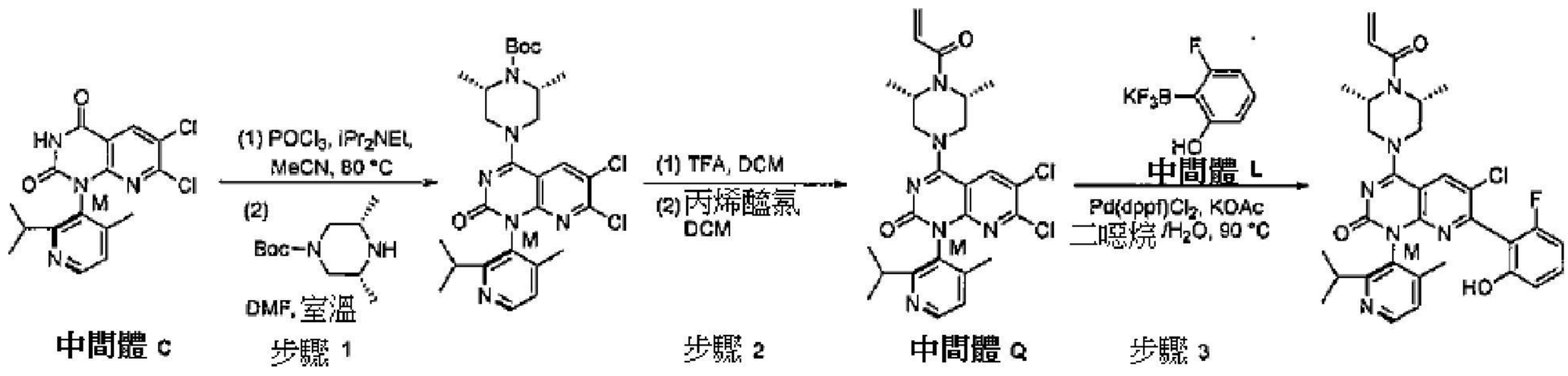
**【0237】 步驟2：(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 將(*M*)-4-(6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.209 g, 0.336 mmol)於三氟乙酸(2.6 mL, 34 mmol)中之溶液於室溫下攪拌15 min。在真空中濃縮反應混合物以提供油狀粗製(*M*)-6-氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

【0238】 將粗製(*M*)-6-氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮、DIPEA (0.176 mL, 1.01 mmol)及丙烯醯氯(0.5 M於DCM中，0.673 mL, 0.336 mmol)於DCM (1.7 mL)中之溶液於室溫下攪拌15 min。將反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，添加至分液漏斗，且用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 75 mL)洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且在真空中濃縮。將粗產物吸附至二氧化矽上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/EtOH (3:1)/庚烷)純化，以產生灰白色蠟質固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(85 mg, 0.15 mmol, 44%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (br s, 1 H) 8.33 (br s, 1 H) 7.42 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1 H) 7.03 - 7.21 (m, 4 H) 6.58 - 6.72 (m, 1 H) 6.44 (br d, *J* = 15.8

Hz, 1 H) 5.81 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1 H) 4.73 (br s, 2 H) 4.35 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2 H) 3.62 (br d, *J* = 11.8 Hz, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 1 H) 2.04 (br s, 3 H) 1.58 (br s, 6 H) 1.19 - 1.25 (m, 3 H) 1.02 - 1.09 (m, 3 H)。$^{19}$F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.58 (s, 1 F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 574.8 $(M+H)^+$。

## 實例14

## (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮




中間體 C　步驟 1　步驟 2　中間體 Q　步驟 3

**【0239】 步驟1：(*M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯.** 向(*M*)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.17 g, 3.20 mmol, **中間體C**)及DIPEA (0.74 mL, 4.25 mmol)於乙腈(3.27 mL)中之溶液中逐滴添加氧氯化磷(0.37 mL, 3.92 mmol)。將混合物加熱至80℃並保持1 h，接著冷卻至0℃。添加DIPEA (1.71 mL, 9.80 mmol)及*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.70 g, 3.27 mmol, Enamine, San Diego, CA)。將此混合物升溫至室溫，攪拌1 h，接著傾倒至飽和$NaHCO_3$之冷溶液中且劇烈攪拌10 min。將混合物分配在EtOAc與鹽水之間，分離各層，用EtOAc反萃取水層且經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠

層析(溶析液：0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗物質，以提供白色固體狀(*M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(1.65 g, 2.94 mmol, 90 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.58 - 8.47 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 6H), 1.08 - 0.97 (m, 6H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 561.0 $(M+H)^+$。

**【0240】 步驟2：(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體Q)**. 向小瓶中裝載(*M*)-4-(6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(1.65 g, 2.94 mmol)、二氯甲烷(14.7 mL)及三氟乙酸(4.4 mL, 58.8 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h，分配在EtOAc與/$NaHCO_3$之間，用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且在真空中濃縮，以提供粗製(*M*)-6,7-二氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。

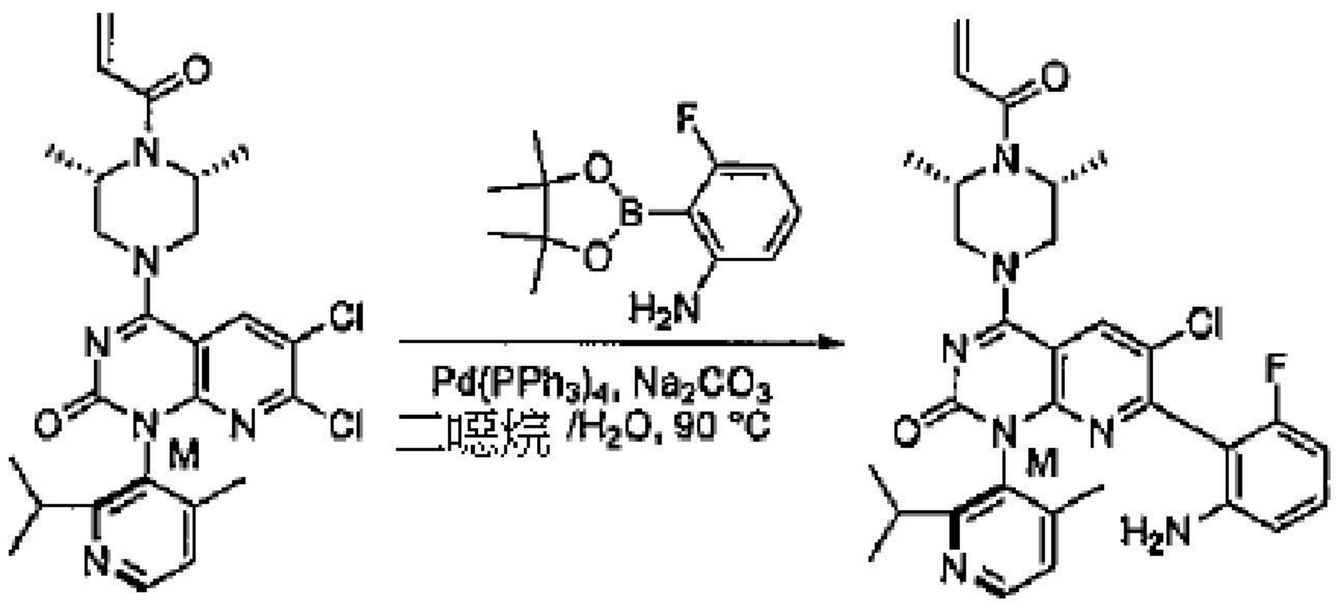
**【0241】** 將(*M*)-6,7-二氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之殘餘物重新溶解於DCM (14.7 mL)中，之後逐滴添加丙烯醯氯(2.80 mL, 3.09 mmol)。將反應於室溫下攪拌30 min，分配在EtOAc與飽和$NaHCO_3$之間，用飽和$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% tOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供白色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-

基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(1.18 g, 78 %產率)，其不經進一步純化即使用。*m/z* (ESI, +ve離子): 515.0 $(M+H)^+$。

**【0242】 步驟3：(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體Q**, 0.30 g, 0.57 mmol)、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(0.15 g, 0.69 mmol, 中間體L)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.04 g, 0.06 mmol)及KOAc (0.28 g, 2.86 mmol)。將燒瓶用$N_2$抽真空且回填，之後添加1,4-二噁烷(2.30 mL)及水(0.57 mL)。將混合物於90℃下攪拌18 h且藉由矽膠層析(溶析液30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供0.26 g粗物質，使用製備型SFC (溶析液20% MeOH)對其進一步純化以提供黃色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.12 g, 34.3 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.13 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 6.81 (dd, *J*=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.20 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.32 (br t, *J*=15.7 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.41 (m, 6H), 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.92 (br d, *J*=6.6 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -113.91 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 591.0 $(M+H)^+$。

## 實例15

**(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**



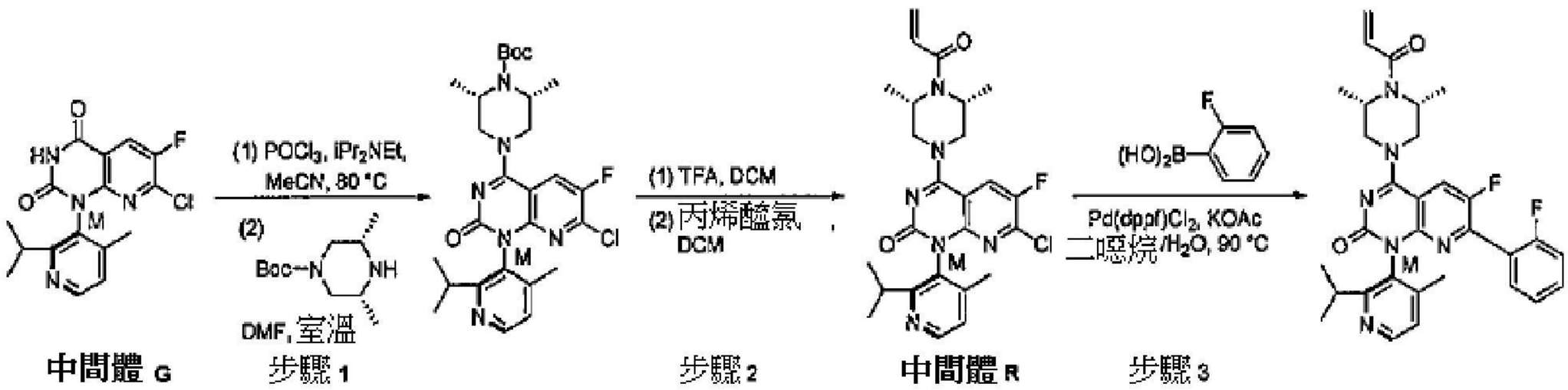

**中間體 Q**

**【0243】 (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體Q**, 0.30 g, 0.57 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.15 g, 0.63 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.07 g, 0.06 mmol)及KOAc (0.28 g, 2.86 mmol)。將燒瓶用$N_2$抽真空且回填，之後添加1,4-二噁烷(2.30 mL)及水(0.57 mL)。將混合物於90℃下攪拌18 h且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供粗物質，使用製備型SFC (溶析液15% MeOH)對其進一步純化以提供黃色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.17 g, 49 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.81 (dd, *J*=10.5, 16.5 Hz, 1H), 6.44 (m 1H), 6.31 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*=2.2, 16.5 Hz, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.60 (m, 2H),

4.37 - 4.24 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.39 - 1.41 (m 6H), 1.11 - 1.02 (m, 3H), 0.88 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.73 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 591.0 $(M+H)^+$。

## 實例16

## (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮




【0244】 **步驟1：(*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向(*M*)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體G**, 1.03 g, 2.96 mmol)及休尼格鹼(0.69 mL, 3.93 mmol)於乙腈(3.02 mL)中之溶液中逐滴添加氧氯化磷(0.34 mL, 3.63 mmol)。將混合物加熱至80℃並保持1 h，接著冷卻至0℃。添加DIPEA (1.58 mL, 9.07 mmol)及*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.64 g, 3.62 mmol, Enamine, San Diego, CA)。將此混合物升溫至室溫，攪拌1 h，接著傾倒至飽和$NaHCO_3$之冷溶液中且劇烈攪拌10 min。將混合物分配在EtOAc與鹽水之間，分離各層，用EtOAc反萃取水層且經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗物質，以提供白色

固體狀(*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(1.38 g, 84 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.48 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 4H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (dd, *J*=3.1, 6.6 Hz, 6H), 1.14 - 0.95 (m, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -128.10 (s, 1F)；*m/z* (ESI, +ve離子): 545.2 $(M+H)^+$。

**【0245】 步驟2：(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體R)**. 向小瓶中裝載(*M*)-4-(7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(1.38 g, 2.53 mmol)、DCM (12.7 mL)及三氟乙酸(3.77 mL, 50.6 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h，分配在EtOAc與$NaHCO_3$之間，用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且在真空中濃縮，以提供呈粗製殘餘物形式之(*M*)-7-氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。

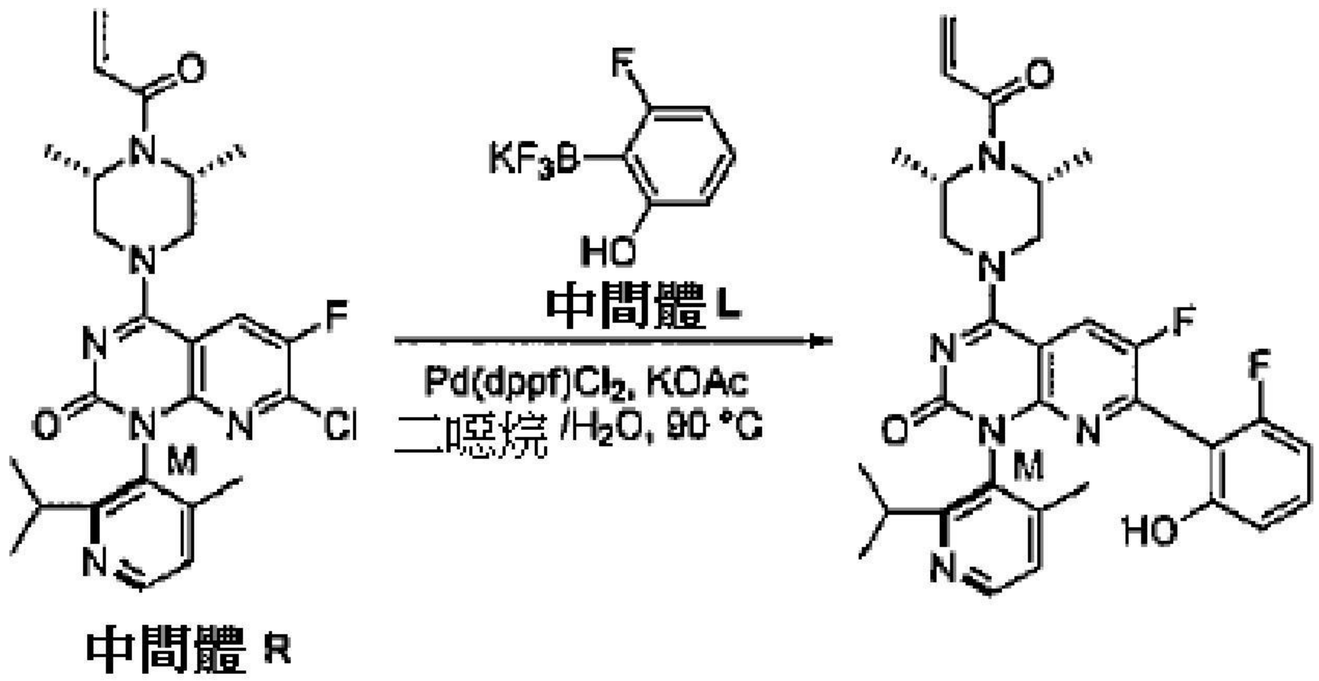
【0246】 將(*M*)-7-氯-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之殘餘物重新溶解於二氯甲烷(12.7 mL)中且逐滴添加丙烯醯氯(2.42 mL, 2.66 mmol)。將反應於室溫下攪拌30 min，分配在EtOAc/$NaHCO_3$之間，用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAc-

EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供白色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.88 g, 1.77 mmol, 70.0 %產率)，其不經進一步純化即使用。*m/z* (ESI, +ve離子): 499.0 $(M+H)^+$。

**【0247】 步驟3：(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體R**, 0.30 g, 0.59 mmol)、(2-氟苯基)硼酸(0.10 g, 0.71 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.04 g, 0.06 mmol)及KOAc (0.29 g, 2.96 mmol)。將燒瓶用$N_2$抽真空且回填，之後添加1,4-二噁烷(2.37 mL)及水(0.59 mL)。將混合物於90℃下攪拌2 h，接著冷卻至室溫，且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供橙色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.20 g, 63%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.43 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 6.80 (dd, *J*=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 3H), 1.39 (t, *J*=6.5 Hz, 6H), 1.07 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -113.83 (d, *J*=32 Hz, 1F), -128.96 (d, *J*=32 Hz, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 559.0 $(M+H)^+$。

## 實例17

**(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**

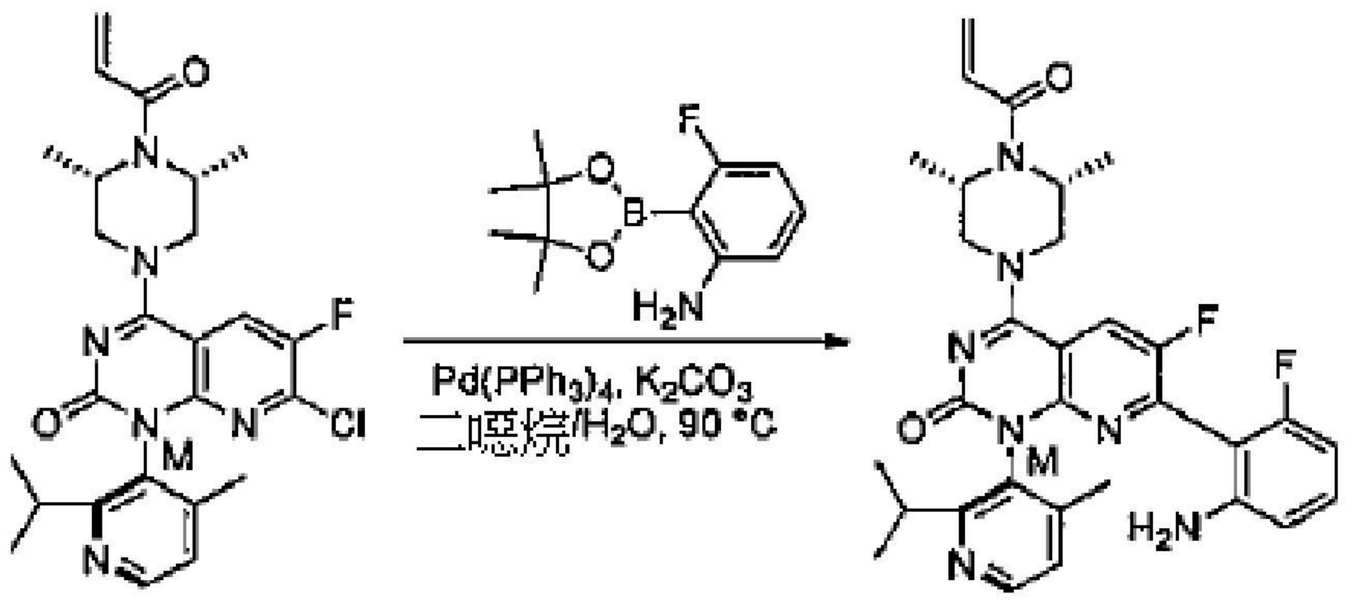



【0248】 **(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體R**, 0.30 g, 0.59 mmol)、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(0.15 g, 0.69 mmol, **中間體L**)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.04 g, 0.06 mmol)及KOAc (0.28 g, 2.86 mmol)。將燒瓶用$N_2$抽真空且回填，之後添加1,4-二噁烷(2.30 mL)及水(0.57 mL)。將混合物於90℃下攪拌18 h且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供橙色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.21 g, 0.37 mmol)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.20 (br s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.66 (m, 3H), 6.19 (dd, *J*=2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.77 - 5.73 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.42

- 4.21 (m, 2H), 3.66 (ddd, *J*=3.8, 4.0, 13.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.41- 1.39 (m, 6H), 1.09 - 1.03 (m, 3H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (377MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.68 (s, 1F), -128.36 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子): 575.2 $(M+H)^+$。

**實例18**

**(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**



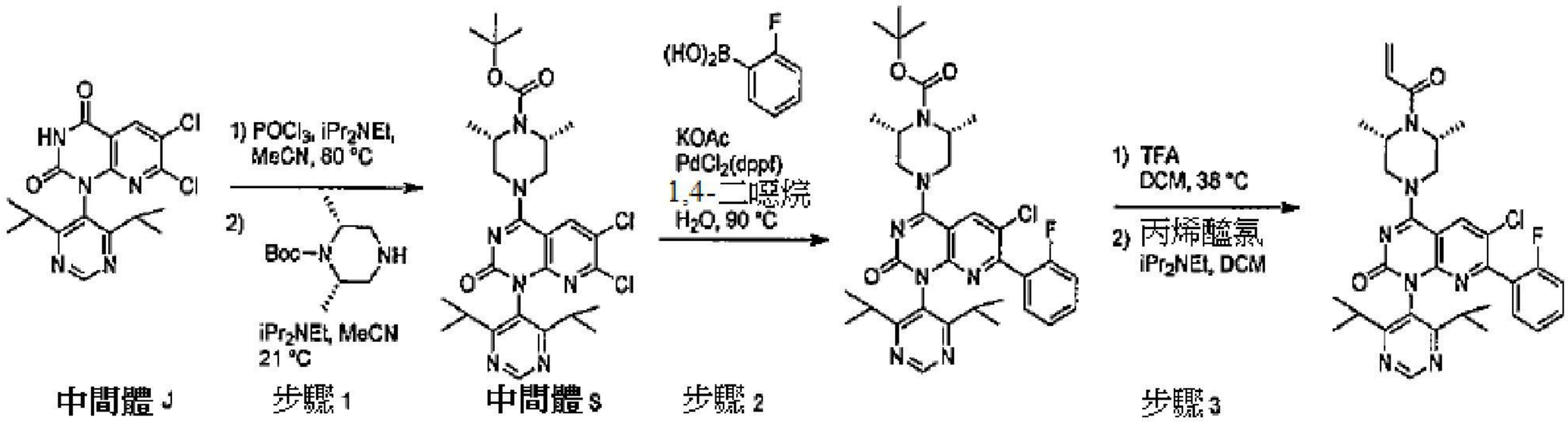

**中間體 R**

**【0249】 (*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體R**, 0.3 g, 0.59 mmol)、碳酸鉀(178 mg, 2.96 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.15 g, 0.65 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)、四(三苯基膦)鈀(0) (68 mg, 0.06 mmol)及1,4-二噁烷(2.0 mL)。將混合物用$N_2$脫氣，添加水(1.0 mL)，且將混合物於90℃下攪拌2 h，接著冷卻至室溫，直接吸附至$SiO_2$上，且藉由矽膠層析(溶析液：30%-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供橙色固體狀(*M*)-4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氟-1-(2-異丙基-4-甲基吡啶

-3-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.30 g, 88 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.44 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.81 (dd, *J*=10.4, 16.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.37 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.39 (br d, *J*=14.1 Hz, 3H), 1.40 (br d, *J*=13.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -114.27 (d, *J*=32 Hz, 1F), -126.96 (d, *J*=32 Hz, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 574.1 $(M+H)^+$。

**實例19**

**4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**【0250】 步驟1：4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(中間體S).** 向100-mL圓底燒瓶中添加乙腈(3.80 mL)中之6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體J**, 0.300 g, 0.761 mmol)及DIPEA (0.173 mL, 0.989 mmol)。接著向反應混合物中緩慢添加氧氯化磷(0.085 mL, 0.913 mmol)。燒瓶配備有空氣冷卻

之冷凝器且將混合物攪拌且於80℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱30 min。自熱浴移出反應混合物且使其冷卻至室溫。將反應混合物冷卻至0℃。向混合物中緩慢添加DIPEA (0.5 mL)。向反應混合物中緩慢添加*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.204 g, 0.951 mmol)於MeCN (5 mL)中之混合物。移除冰浴且經10 min使整個混合物升溫至室溫。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-50 % EtOAc/庚烷)純化，以得到淺棕色固體狀4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.233 g, 0.395 mmol, 51.9 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.15 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 4.21 - 4.30 (m, 4 H) 3.61 (br dd, *J*=13.58, 4.46 Hz, 2 H) 2.70 (quin, *J*=6.63 Hz, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.30 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 1.09 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 1.01 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 590.1 $(M+H)^+$。

**【0251】 步驟2：4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(2.54 mL)中之4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體S**, 0.225 g, 0.381 mmol)及KOAc (0.112 g, 1.143 mmol)且藉由使$N_2$鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。向反應混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.028 g, 0.038 mmol)，之後添加2-氟苯基硼酸(0.064 g, 0.457 mmol)及水(0.1 mL)。將混合物攪拌且於80℃下加熱45 min。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液及EtOAc稀釋.分離各層且用EtOAc萃取水層。經

$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷)純化，以得到淺黃色固體狀4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.219 g, 0.337 mmol, 88 %產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 650.2 $(M+H)^+$。

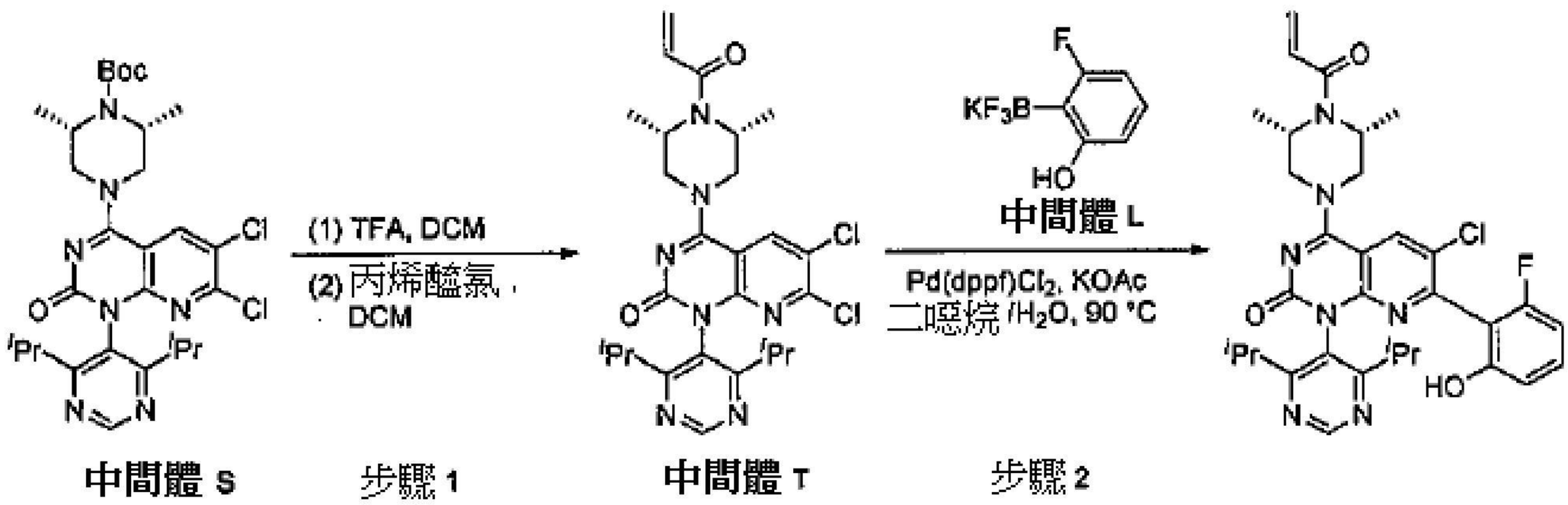
**【0252】 步驟3：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.** 向100-mL圓底燒瓶中添加DCM (3.37 mL)中之4-(6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.219 g, 0.337 mmol)及三氟乙酸(0.251 mL, 3.37 mmol)。將反應混合物攪拌且於38℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱2.5 h。在真空中濃縮反應混合物以提供粗製6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。此物質不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟中。

**【0253】** 將粗製6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮用二氯甲烷(3.37 mL)稀釋，接著將反應混合物冷卻至0℃。向反應混合物中添加DIPEA (0.706 mL, 4.04 mmol)且將混合物攪拌2 min。向反應混合物中逐滴添加丙烯醯氯(0.027 mL, 0.337 mmol)且將混合物攪拌30 min。將混合物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，接著分離各層。用DCM萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸

附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-5% MeOH/DCM)純化，以得到淺黃色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.080 g, 0.132 mmol, 39.3 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.19 - 7.27 (m, 2 H) 7.11 (t, *J*=7.07 Hz, 1 H) 6.74 (dd, *J*=16.59, 10.57 Hz, 1 H) 6.13 (dd, *J*=16.59, 2.28 Hz, 1 H) 5.68 (dd, *J*=10.37, 2.28 Hz, 1 H) 4.52 (br s, 2 H) 4.27 (br d, *J*=13.68 Hz, 2 H) 3.62 (dd, *J*=13.68, 4.56 Hz, 2 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 1.34 (br d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 1.02 (d, *J*=6.84 Hz, 6 H) 0.86 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 604.0 $(M+H)^+$。

## 實例20

**4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




【0254】 **步驟1：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體T)**. 向小瓶中裝載4-(6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**中間體S**, 0.76 g, 1.28 mmol)、DCM (6.4 mL)及三氟乙酸(1.91 mL,

25.6 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h，分配在EtOAc與/$NaHCO_3$之間，用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，以提供呈粗製殘餘物形式之6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。

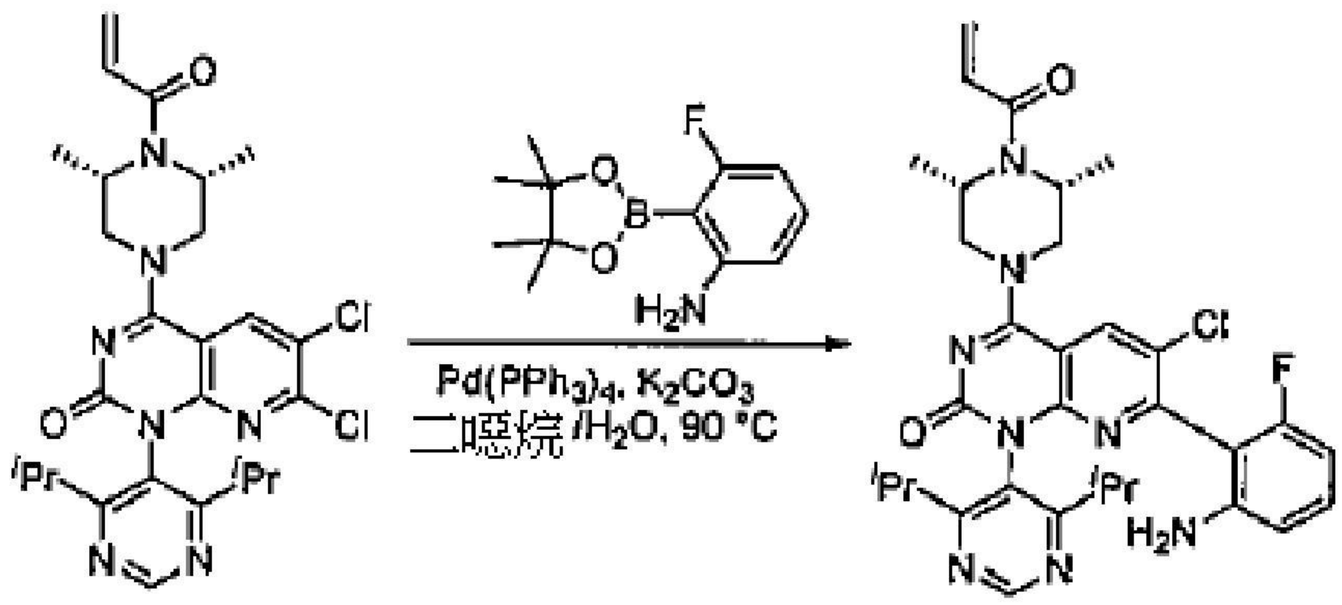
【0255】 將6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之殘餘物重新溶解於二氯甲烷(6.4 mL)中，之後逐滴添加丙烯醯氯(1.74 mL, 1.92 mmol)。將反應於室溫下攪拌30 min，分配在EtOAc與$NaHCO_3$之間，用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAcEtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供白色固體狀(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.51 g, 73 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.79 (dd, *J*=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*=2.8, 10.1 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.30 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J*=4.9, 13.6 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.35 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.09 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.01 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。*m/z* (ESI, +ve離子) 544.0 $(M+H)^+$。

**【0256】 步驟2：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體T**, 0.26 g, 0.47 mmol)、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(0.12 g, 0.56 mmol, **中間體L**)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物

(0.03 g, 0.05 mmol)及KOAc (0.23 g, 2.34 mmol)。將燒瓶抽真空且用$N_2$回填，之後添加1,4-二噁烷(1.8 mL)及水(0.47 mL)。將混合物於90℃下攪拌18 h且藉由矽膠層析(溶析液：30-60% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供黃色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.13 g, 44.8 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.13 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 6.81 (dd, *J*=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 6.20 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.34 (br d, *J*=13.7 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=4.6, 13.7 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.42 (br d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.97 - 0.90 (m, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -116.05 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 620.0 $(M+H)^+$。

**實例21**

**4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**中間體 T**

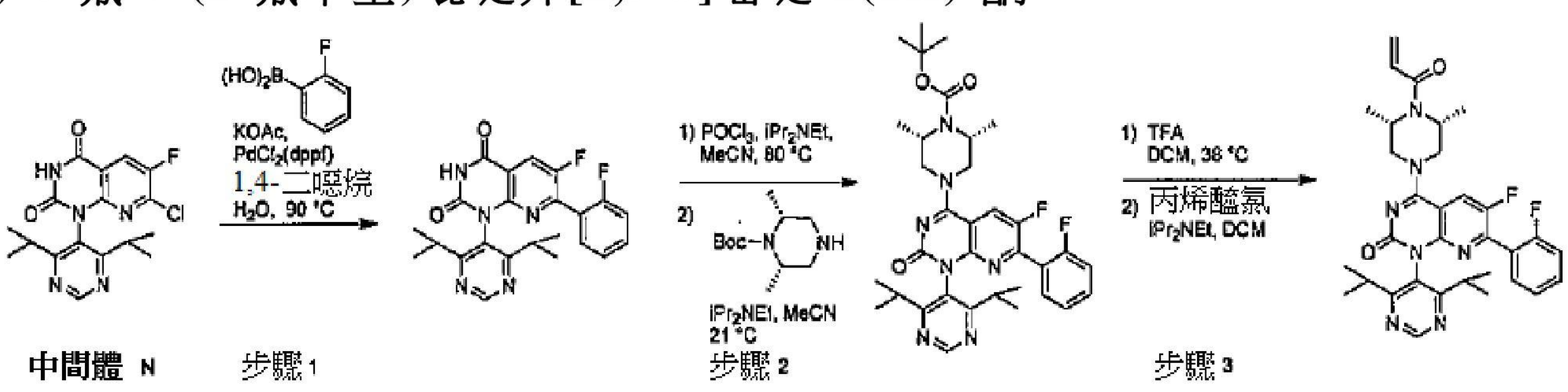
**【0257】 4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.**

向小瓶中裝入4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6,7-二氯-1-

(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體T**, 0.26 g, 0.47 mmol)、碳酸鉀(0.14 g, 2.31 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.12 g, 0.52 mmol, Enamine, San Diego, CA)、四(三苯基膦)鈀(0) (54 mg, 0.05 mmol)及1,4-二噁烷(1.6 mL)。將混合物用$N_2$脫氣，添加水(0.7 mL)，且將混合物於90℃下攪拌2 h，接著冷卻至室溫，直接吸附至$SiO_2$上，且藉由矽膠層析(溶析液：30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供黃色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-6-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.045 g, 0.073 mmol, 15.5 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.82 (dd, *J*=10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.31 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.73 (m, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.32 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.68 (ddd, *J*=4.8, 8.8, 13.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 6H), 1.12 - 0.93 (m, 12H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -116.31 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 619.6 $(M+H)^+$。

## 實例22

**4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




**【0258】 步驟1：1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡**

**啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮. 向**100-mL圓底燒瓶中添加1,4-二噁烷(5.56 mL)中之7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(**中間體N**, 0.420 g, 1.11 mmol)及KOAc (0.327 g, 3.34 mmol)。藉由使($N_2$)氣體鼓泡進入混合物5 min使反應混合物脫氣。接著向反應混合物中添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈀(0.081 g, 0.111 mmol)。將混合物攪拌且於95℃下加熱10 min。向反應混合物中添加2-氟苯基硼酸(0.187 g, 1.33 mmol)及水(0.1 mL)。使整個混合物於95℃下攪拌16 h。用飽和氯化銨水溶液及EtOAc稀釋反應混合物。分離各層且用EtOAc萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-100% EtOAc/庚烷)純化，以得到淺黃色固體狀1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.235 g, 0.537 mmol, 48.3 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 12.27 (br s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 8.46 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.20 - 7.36 (m, 3 H) 2.88 - 3.08 (m, 2 H) 1.10 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 0.94 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m/z* (ESI, +ve離子): 438.1 $(M+H)^+$。

**【0259】 步驟2：4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯. 向**100-mL圓底燒瓶中添加乙腈(1.20 mL)中之1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.105 g, 0.240 mmol)及DIPEA (0.054 mL, 0.312 mmol)。接著向反應混合物中緩慢添加氧氯化磷(0.027 mL, 0.288 mmol)。燒瓶配備有空氣冷卻之冷凝器，接著將混合物攪拌且於80℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱30

min。自加熱浴移出反應混合物且使其冷卻至室溫。將反應混合物冷卻至0℃。接著向混合物中緩慢添加DIPEA (0.5 mL)。接著向反應混合物中緩慢添加(2R,6S)-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.064 mL, 0.300 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物。移除冰浴且經10 min使整個混合物升溫至室溫。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由層析(溶析液：0-70 % EtOAc/庚烷)純化，以得到淺黃色固體狀4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.105 g, 0.166 mmol, 69.0 %產率)。*m/z* (ESI, +ve離子): 634.3 $(M+H)^+$。

**【0260】 步驟3：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.**

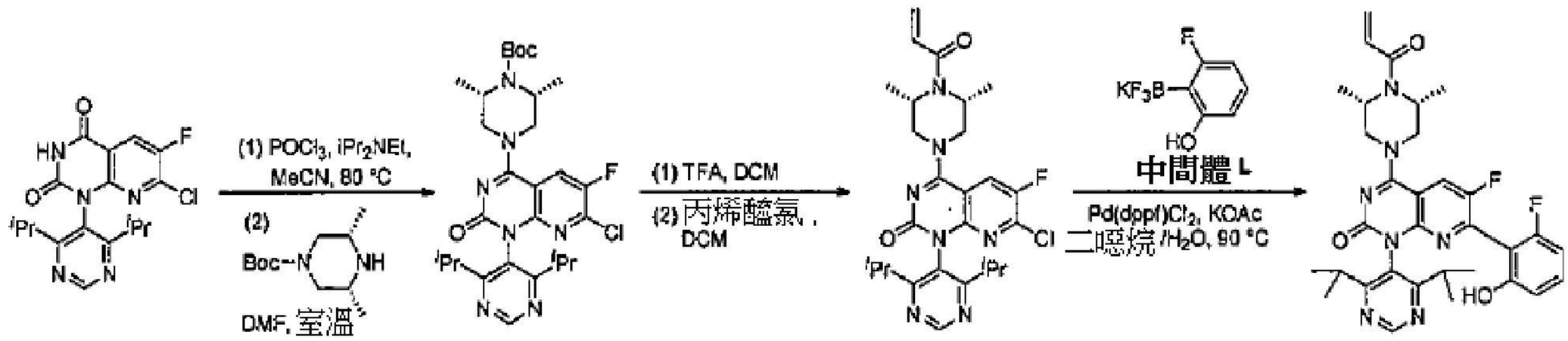
【0261】 向100-mL圓底燒瓶中添加DCM (1.97 mL)中之4-(1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.100 g, 0.158 mmol)及三氟乙酸(0.118 mL, 1.58 mmol)。將反應混合物攪拌且於38℃下、同時在惰性($N_2$)氣氛下加熱2.5 h。在真空中濃縮反應混合物，以提供呈粗製殘餘物形式之1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。此物質不經進一步純化即直接用於合成之下一步驟中。

【0262】 將1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之殘餘物用二氯甲烷(1.97 mL)稀釋且將反應混合物冷卻至0℃。接著向反應混合物中添加DIPEA (0.331 mL, 1.89 mmol)且將其攪拌2 min。向反應混合物中逐滴添

加丙烯醯氯(0.013 mL, 0.158 mmol)。將反應混合物攪拌30 min。將混合物用DCM及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋，接著分離各層。用DCM萃取水層。經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。將粗物質吸附至矽膠塞上且藉由矽膠層析(溶析液：0-4% MeOH/DCM)純化，以得到灰白色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.080 g, 0.136 mmol, 86 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.43 (d, *J*=9.74 Hz, 1 H) 7.56 (q, *J*=7.05 Hz, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 3 H) 6.81 (dd, *J*=16.48, 10.47 Hz, 1 H) 6.20 (dd, *J*=16.69, 1.97 Hz, 1 H) 5.73 - 5.79 (m, 1 H) 4.57 (br s, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 3.73 (dd, *J*=13.58, 4.66 Hz, 2 H) 2.54 - 2.79 (m, 2 H) 1.41 (br d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 1.10 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H) 0.94 (d, *J*=6.63 Hz, 6 H)。*m*/z (ESI, +ve離子): 588.2 $(M+H)^+$。

## 實例23

### 4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮




【0263】 **步驟1：4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯**. 向7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮(**中間體N**, 0.5 g, 1.32 mmol)及DPIEA (0.69 mL, 3.93 mmol)於乙腈(1.3 mL)中之溶液中逐滴添加氧氯化磷(0.34 mL, 3.63 mmol)。將混合物加熱至80℃並保持1 h，接著冷卻至0℃。添加DIPEA (1.58 mL, 9.07 mmol)及*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.30 g, 1.39 mmol, Enamine, San Diego, CA)。將混合物升溫至室溫，攪拌1 h，接著傾倒至飽和$NaHCO_3$之冷溶液中且劇烈攪拌10 min。將混合物分配在EtOAc與鹽水之間，分離各層，用EtOAc反萃取水層，且經$MgSO_4$乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(溶析液：0-40% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化粗物質，以提供白色固體狀4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.59 g, 78 %產率)，其不經進一步純化即使用。*m/z* (ESI, +ve離子) 574.0 $(M+H)^+$。

**【0264】 步驟2：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(中間體U).** 向小瓶中裝載4-(7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-2-側氧基-1,2-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-*順式*-2,6-二甲基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(0.59 g, 1.03 mmol)、DCM (5.2 mL)及三氟乙酸(1.53 mL, 20.5 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1 h且分配在EtOAc與$NaHCO_3$之間。將有機層用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，以提供呈粗製殘餘物形式之7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮。

**【0265】** 將7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-4-(*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮之殘餘物重新溶解於二氯

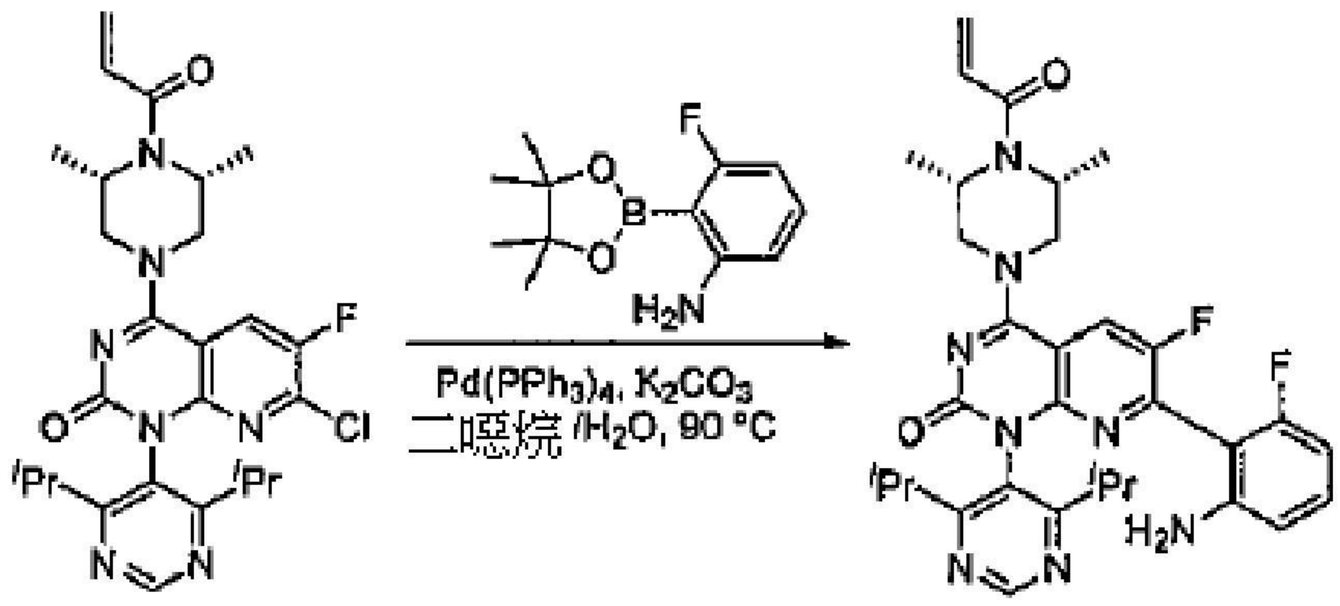
甲烷(5.2 mL)中且逐滴添加丙烯醯氯(2.42 mL, 2.66 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌30 min，且分配在EtOAc與$NaHCO_3$之間。將有機層用$NaHCO_3$洗滌，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且藉由矽膠層析(溶析液：30-100% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供白色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.44 g, 82 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.30 (dd, *J*=2.5, 13.7 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J*=4.8, 13.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.09 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.00 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -127.69 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 528.0 $(M+H)^+$。

**【0266】 步驟3：4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**. 向小瓶中裝入4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體U**, 0.22 g, 0.42 mmol)、三氟(2-氟-6-羥基苯基)硼酸鉀(0.11 g, 0.51 mmol, **中間體L**)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加成物(0.03 g, 0.04 mmol)及KOAc (0.21 g, 2.10 mmol)。將燒瓶抽真空且用$N_2$回填，之後添加1,4-二噁烷(1.7 mL)及水(0.4 mL)。將混合物於90℃下攪拌2 h，接著冷卻至室溫，且藉由矽膠層析(溶析液：30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供黃色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)

吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.13 g, 49 %產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 10.21 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.84 - 6.65 (m, 3H), 6.19 (dd, *J*=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.33 (dd, *J*=2.4, 13.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J*=4.7, 13.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 1.41 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.89 (s, 1F), -128.23 (s, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 604.1 $(M+H)^+$。

## 實例24

**4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮**




【0267】 **4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮.**

向小瓶中裝入4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-氯-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(**中間體U**, 0.22 g, 0.42 mmol)、碳酸鉀(0.29 g, 2.10 mmol)、(2-胺基-6-氟苯基)硼酸頻哪醇酯(0.11 g, 0.46 mmol, CombiPhos, Trenton, NJ)、四(三苯基膦)鈀(0) (49 mg, 0.042 mmol)、水(0.7 mL)及1,4-二噁烷(1.4 mL)。將混合物用氮脫

氣，於90℃下攪拌2 h，接著冷卻至室溫，且藉由矽膠層析(溶析液：30%-60% EtOAc-EtOH (3:1)/庚烷)純化，以提供黃色固體狀4-(4-丙烯醯基-*順式*-3,5-二甲基六氫吡嗪-1-基)-7-(2-胺基-6-氟苯基)-1-(4,6-二異丙基嘧啶-5-基)-6-氟吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(0.10 g, 40 %產率)。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 9.09 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.81 (dd, *J*=10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.36 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*=2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.73 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.71 (dd, *J*=4.8, 13.7 Hz, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 1.41 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 1.08 (d, *J*=6.6 Hz, 6H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm -115.21 (d, *J*=22.5 Hz, 1F), -127.18 (d, *J*=22.5 Hz, 1F)。*m/z* (ESI, +ve離子) 603.6 $(M+H)^+$。

**表2：化合物之生物化學及細胞活性**

【0268】 對於表2中之化合物而言，採用以下分析條件：

【0269】 偶聯核苷酸交換分析：將含有G12C及C118A胺基酸取代及N-末端His-標籤之純化之GDP結合之KRAS蛋白(aa 1-169)與劑量-反應滴定之化合物一起在分析緩衝液(25 mM HEPES pH 7.4、10 mM $MgCl_2$及0.01% Triton X-100)中預培育5 min。在化合物預培育之後，將純化之SOS蛋白(aa 564-1049)及GTP (Roche 10106399001)添加至分析孔中且再培育30 min。為確定SOS介導之核苷酸交換之抑制程度，將純化之GST標記之cRAF (aa 1-149)、鎳螯合物AlphaLISA受體珠粒(PerkinElmer AL108R)及AlphaScreen麩胱甘肽供體珠粒(PerkinElmer 6765302)添加至分析孔中且培育5分鐘。接著使用AlphaScreen®技術在PerkinElmer

EnVision多標記讀數器上讀取分析板，且使用4-參數對數模型分析數據以計算$IC_{50}$值。

【0270】磷酸-ERK1/2 MSD分析：在含有10%胎牛血清(ThermoFisher Scientific 16000044)及1×青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸(ThermoFisher Scientific 10378016)之RPMI 1640培養基(ThermoFisher Scientific 11875093)中培養MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™)及A549 (ATCC® CCL-185™)細胞。在化合物處理前16小時，將MIA PaCa-2或A549細胞以25,000個細胞/孔之密度接種於96孔細胞培養板中，且在37℃、5% $CO_2$下培育。將劑量-反應滴定之化合物在生長培養基中稀釋，添加至細胞培養板之適當孔中，且接著在37℃、5% $CO_2$下培育2小時。化合物處理後，用10 ng/mL EGF (Roche 11376454001)刺激細胞10 min，用無$Ca^{2+}$或$Mg^{2+}$之冰冷杜貝克氏磷酸鹽緩衝鹽水(ThermoFisher Scientific 14190144)洗滌，且接著在含有蛋白酶抑制劑(Roche 4693132001)及磷酸酶抑制劑(Roche 4906837001)之RIPA緩衝液(50 mM Tris-HCl pH 7.5、1% Igepal、0.5%去氧膽酸鈉、150 mM NaCl及0.5%十二烷基硫酸鈉)中溶解。根據製造商之方案，使用磷酸-ERK1/2全細胞溶解物套組(Meso Scale Discovery K151DWD)分析化合物處理之溶解物中ERK1/2之磷酸化。在Meso Scale Discovery Sector Imager 6000上讀取分析板，且使用4-參數對數模型分析數據以計算$IC_{50}$值。

【0271】下表2中之「--」表示未執行分析。

| 實例編號 | 偶聯交換 $IC_{50}$ (μM) | p-ERK $IC_{50}$ (MIA PaCa-2，μM) |
|---|---|---|
| 1 | 0.040 | 0.026 |
| 2 | 0.027 | 0.016 |
| 3 | 0.013 | 0.009 |

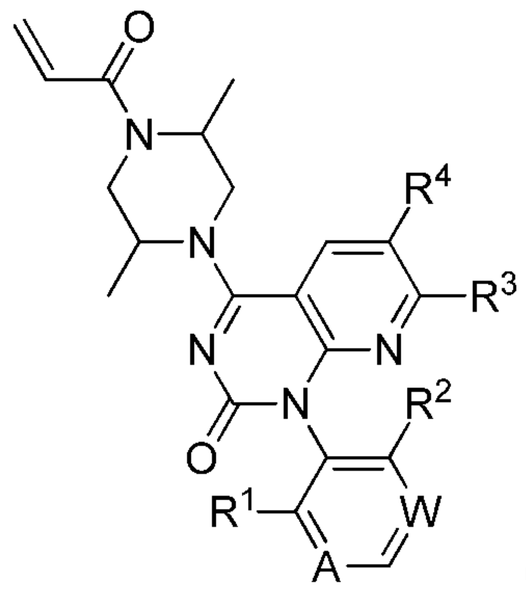
| | | |
|---|---|---|
| 4 | 0.206 | 0.102 |
| 5 | 0.079 | 0.046 |
| 6 | 0.038 | 0.026 |
| 7 | 0.049 | 0.026 |
| 8 | 0.030 | 0.015 |
| 9 | 0.054 | 0.021 |
| 10 | 0.160 | 0.116 |
| 11 | 0.136 | 0.103 |
| 12 | 0.214 | 0.088 |
| 13 | 0.053 | 0.046 |
| 14 | 0.016 | 0.035 |
| 15 | 0.014 | 0.015 |
| 16 | 0.512 | -- |
| 17 | 0.117 | 0.105 |
| 18 | 0.069 | 0.075 |
| 19 | 0.042 | 0.061 |
| 20 | 0.034 | 0.022 |
| 21 | 0.092 | 0.036 |
| 22 | 0.560 | -- |
| 23 | 0.173 | 0.132 |
| 24 | 0.396 | -- |

【0272】結合較佳實施例闡述本發明。然而，應瞭解，本發明並不限於所揭示之實施例。應理解，基於本文中本發明之實施例之說明，熟習此項技術者可作出各種修改。下文申請專利範圍涵蓋該等修改。

# 【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有式(I)之結構之化合物，



(I)；

其中

A獨立地係N；

W獨立地係N或CH；

其中A及W中之一者或二者係N；$R^1$及$R^2$獨立地係具支鏈或直鏈$C_{1-6}$烷基；$R^3$係由1或2個$R^5$取代基取代之苯基；

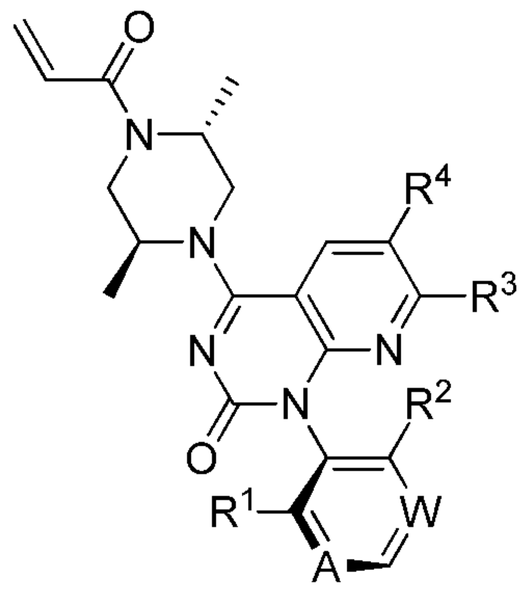
$R^5$獨立地選自一或多個鹵基、-OH或$NH_2$；

$R^4$係鹵基；或

其立體異構物、其阻轉異構物、其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽或其阻轉異構物之醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有式(Ia)之結構



(Ia)；或

其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中W係N。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中W係CH。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中$R^1$係$CH_3$。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中$R^1$係$CH(CH_3)_2$。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中$R^2$係$CH_3$。

【第8項】

如請求項1之化合物，其中$R^2$係$CH(CH_3)_2$。

【第9項】

如請求項1之化合物，其中$R^5$係鹵基。

【第10項】

如請求項9之化合物，其中$R^5$係F。

【第11項】

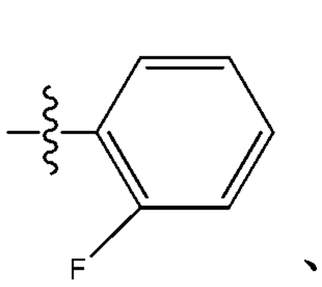
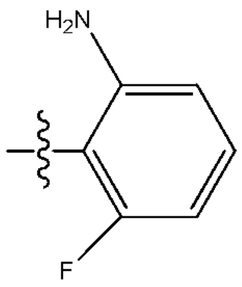
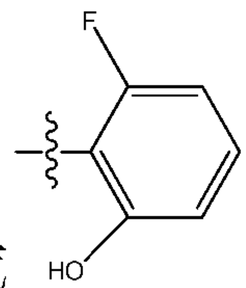
如請求項1之化合物，其中$R^5$係-OH。

【第12項】

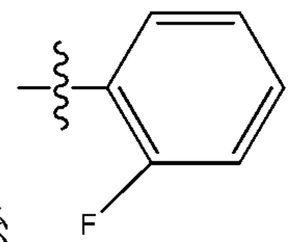
如請求項1之化合物，其中$R^5$係$-NH_2$。

【第13項】

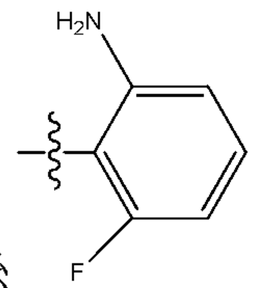
如請求項1之化合物，其中$R^3$係


、

或

。

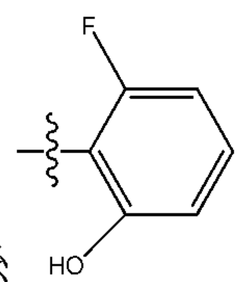
【第14項】

如請求項13之化合物，其中$R^3$係

。

【第15項】

如請求項13之化合物，其中$R^3$係

。

【第16項】

如請求項13之化合物，其中$R^3$係

。

【第17項】

如請求項1之化合物，其中$R^4$係鹵基。

【第18項】

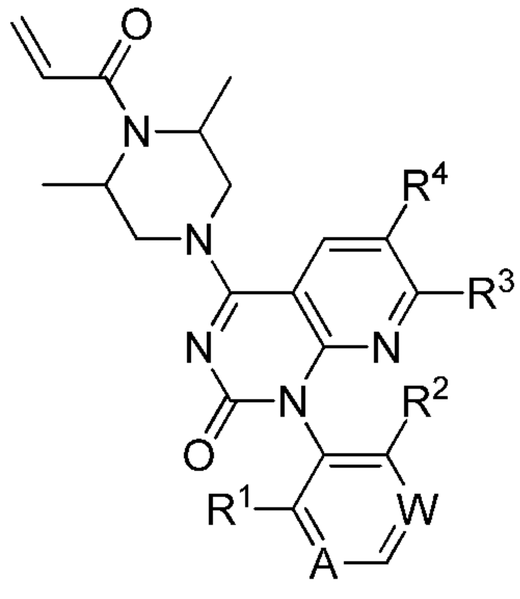
如請求項17之化合物，其中$R^4$係Cl。

【第19項】

如請求項17之化合物，其中$R^4$係F。

【第20項】

一種具有式(II)之結構之化合物，



(II)

其中

A獨立地係N；

W獨立地係N或CH；

其中A及W中之一者或二者係N；

$R^1$及$R^2$獨立地係具支鏈或直鏈$C_{1-6}$烷基；

$R^3$係由一或兩個$R^5$取代基取代之苯基；

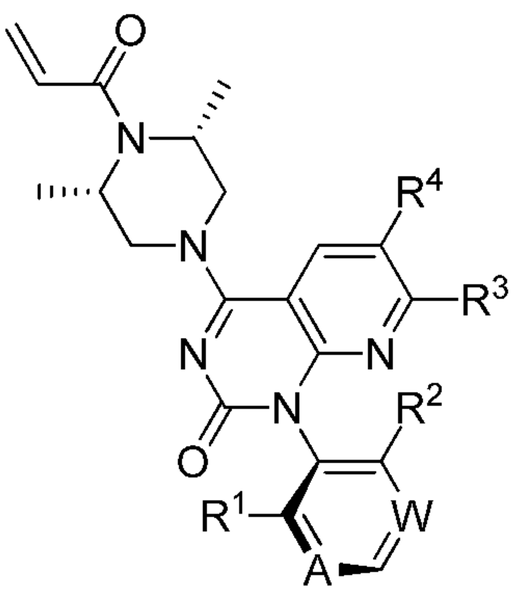
$R^5$獨立地選自一或多個鹵基、-OH或$NH_2$；且

$R^4$係鹵基；或

或其立體異構物、其阻轉異構物、其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽或其阻轉異構物之醫藥學上可接受之鹽。

【第21項】

如請求項20之化合物，其具有式(IIa)之結構



(IIa)；或

其立體異構物；其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上

可接受之鹽。

【第22項】

如請求項20之化合物，其中W係N。

【第23項】

如請求項20之化合物，其中W係CH。

【第24項】

如請求項20之化合物，其中$R^1$係$CH_3$。

【第25項】

如請求項20之化合物，其中$R^1$係$CH(CH_3)_2$。

【第26項】

如請求項20之化合物，其中$R^2$係$CH_3$。

【第27項】

如請求項20之化合物，其中$R^2$係$CH(CH_3)_2$。

【第28項】

如請求項20之化合物，其中$R^5$係鹵基。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中$R^5$係F。

【第30項】

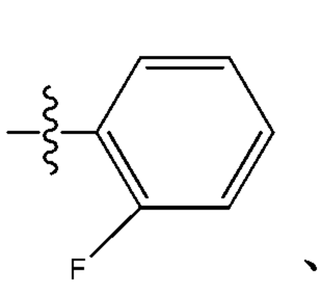
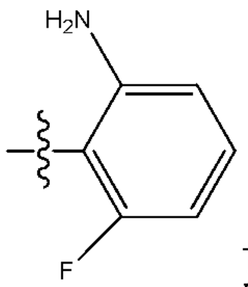
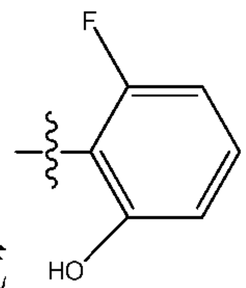
如請求項20之化合物，其中$R^5$係-OH。

【第31項】

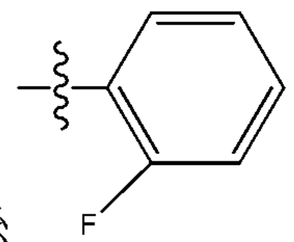
如請求項20之化合物，其中$R^5$係$-NH_2$。

【第32項】

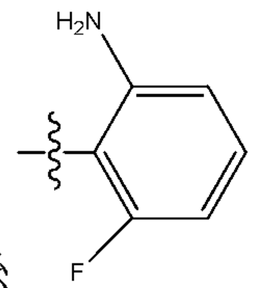
如請求項20之化合物，其中$R^3$係


、 
或 
。

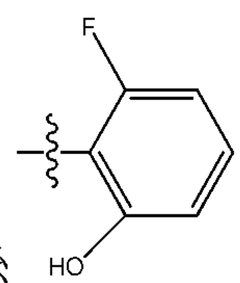
【第33項】

如請求項32之化合物，其中$R^3$係 
。

【第34項】

如請求項32之化合物，其中$R^3$係 
。

【第35項】

如請求項32之化合物，其中$R^3$係 
。

【第36項】

如請求項20之化合物，其中$R^4$係鹵基。

【第37項】

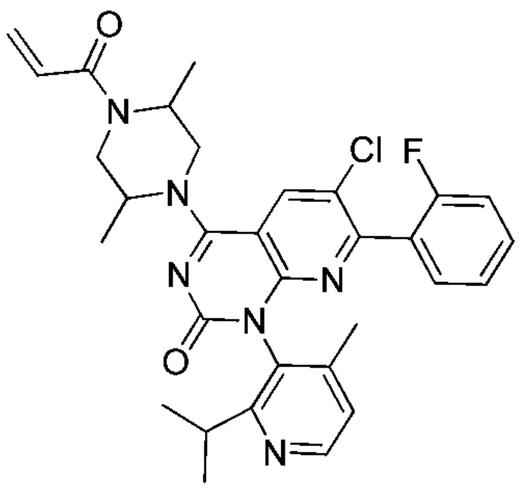
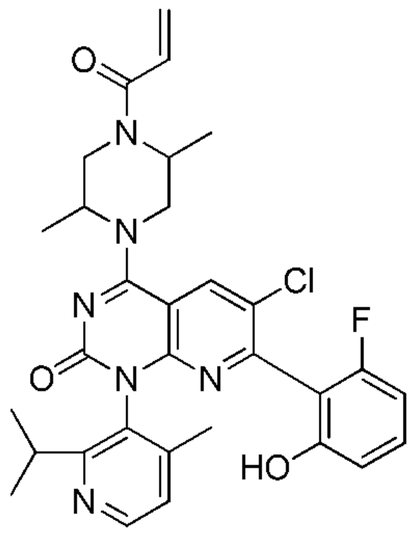
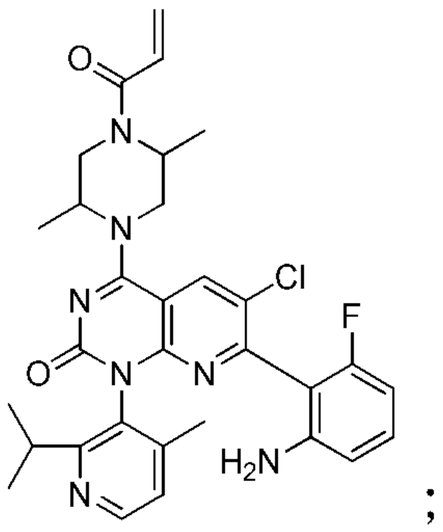
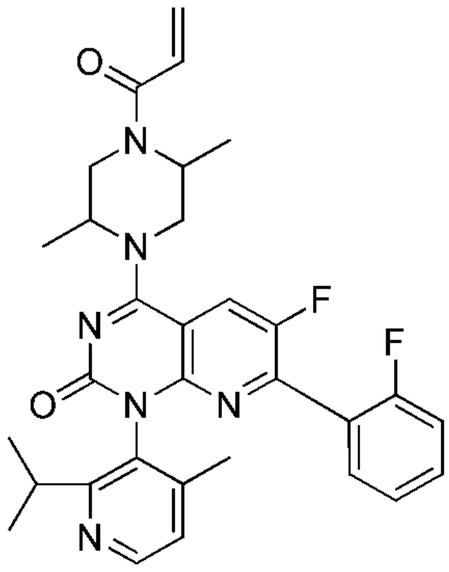
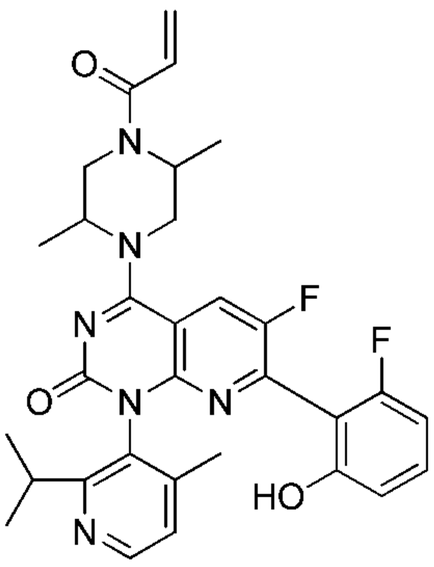
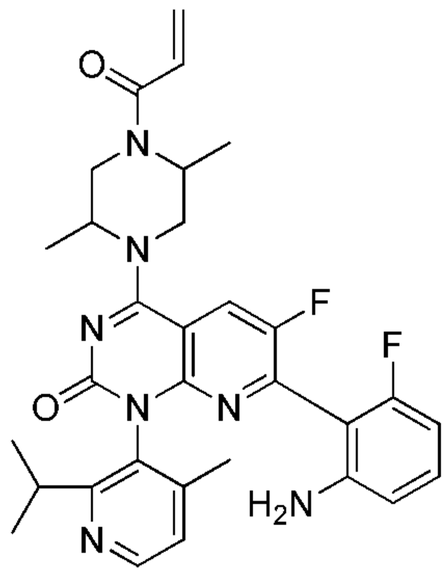
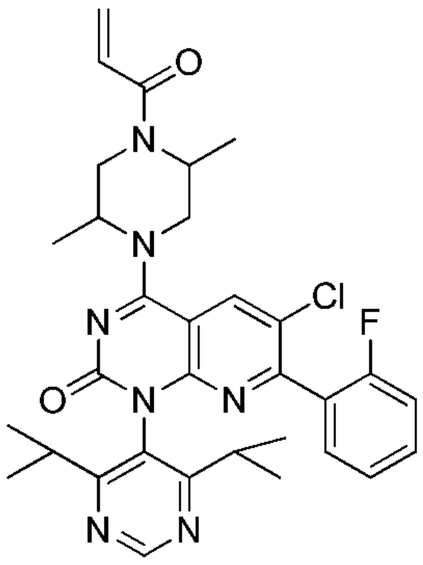
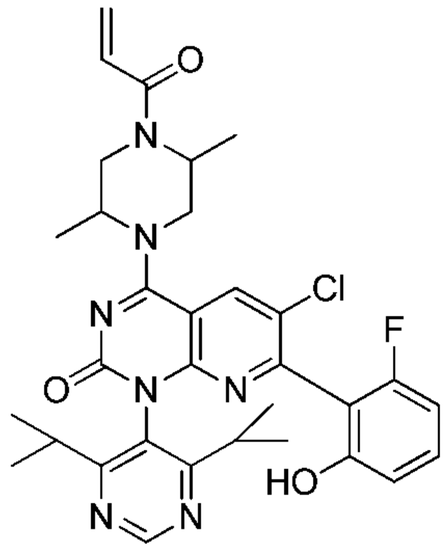
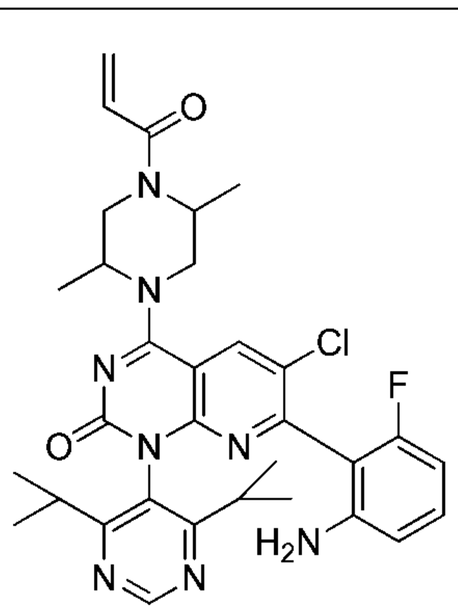
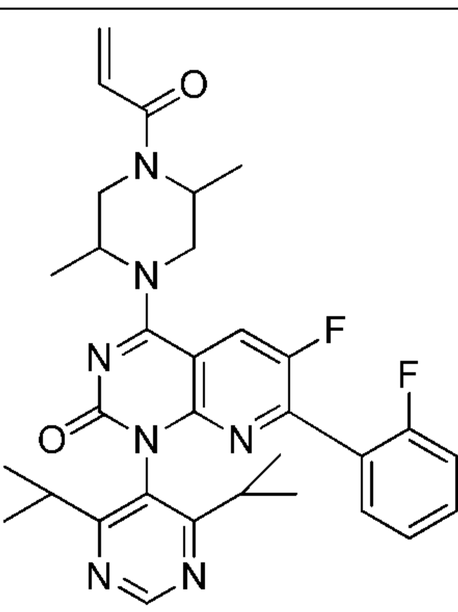
如請求項20之化合物，其中$R^4$係Cl。

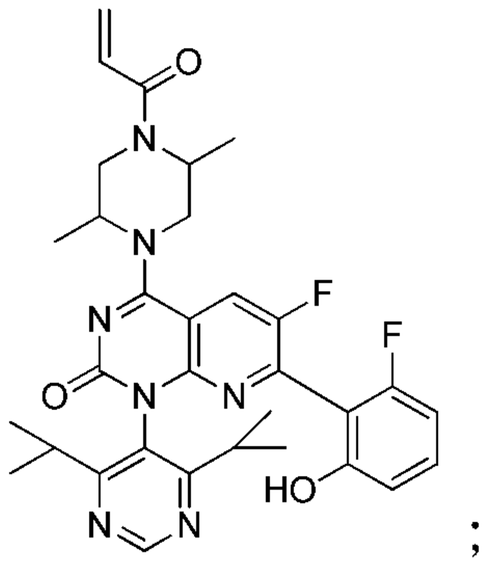
【第38項】

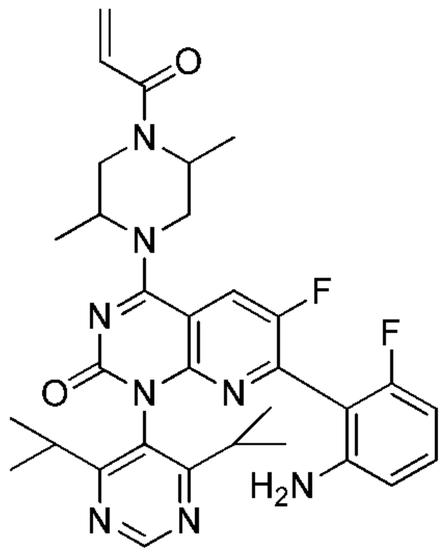
如請求項20之化合物，其中$R^4$係F。

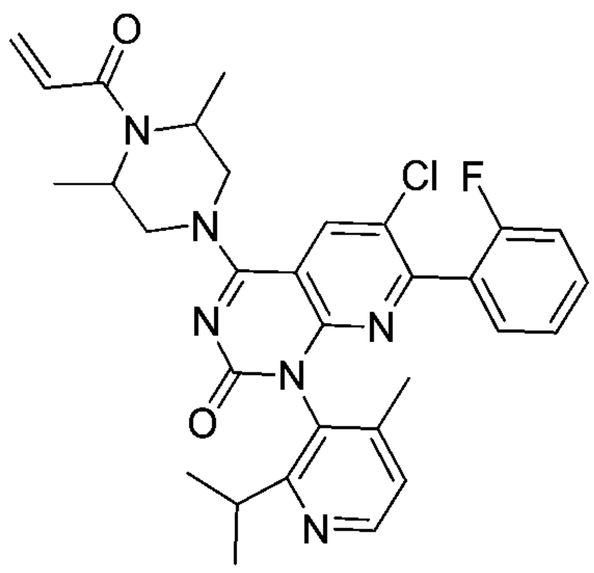
【第39項】

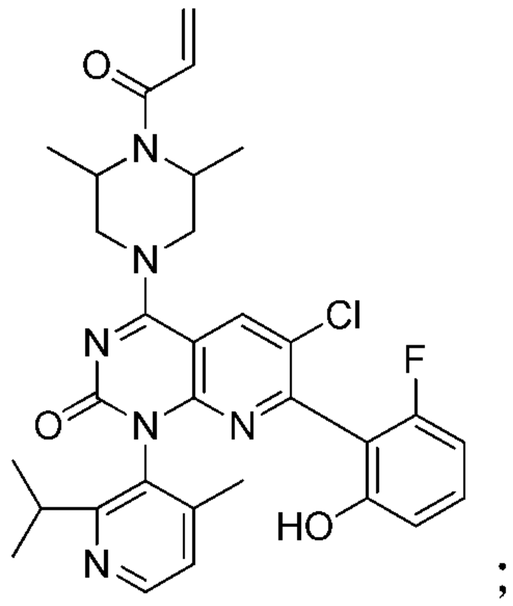
一種化合物，其具有選自以下之結構：

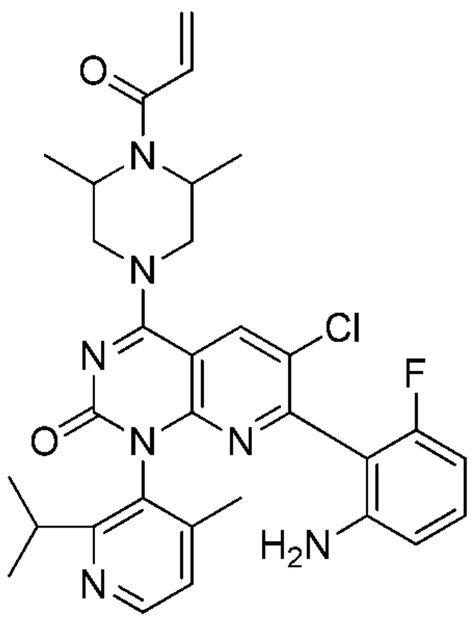
| | |
|---|---|
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |

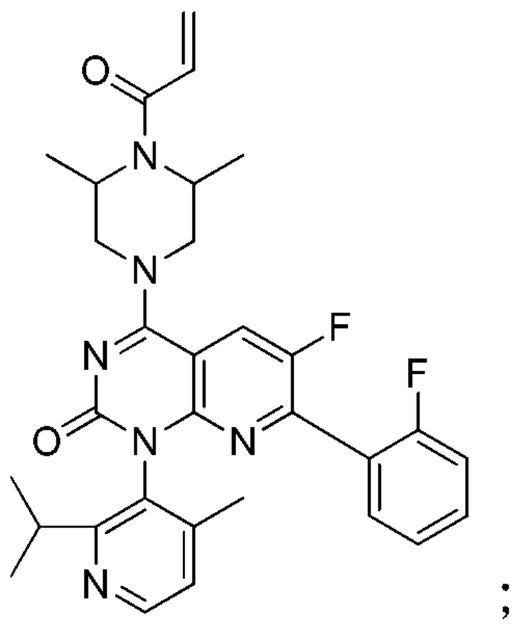

;

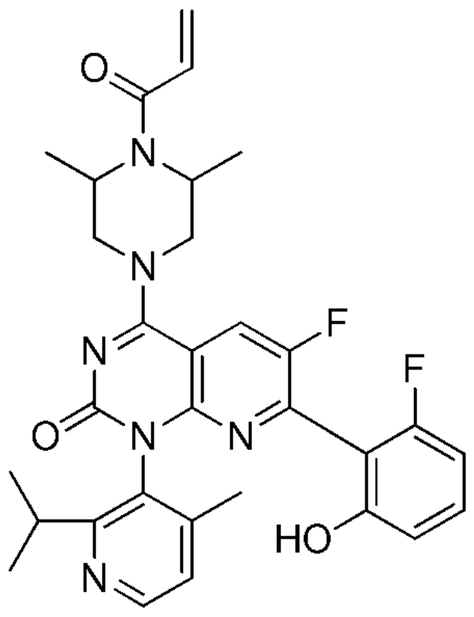

;

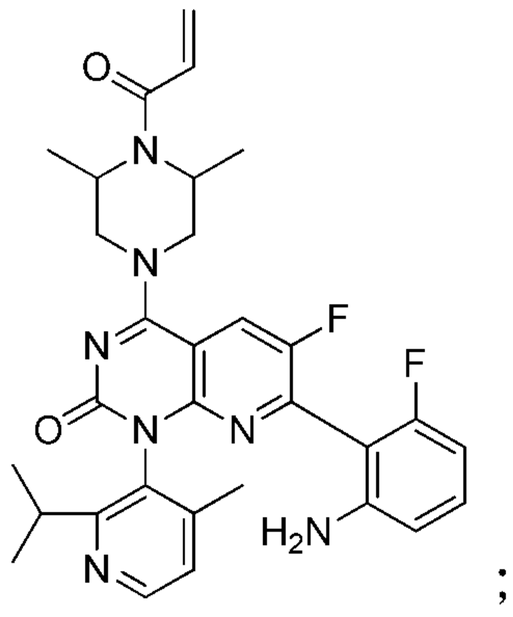

;

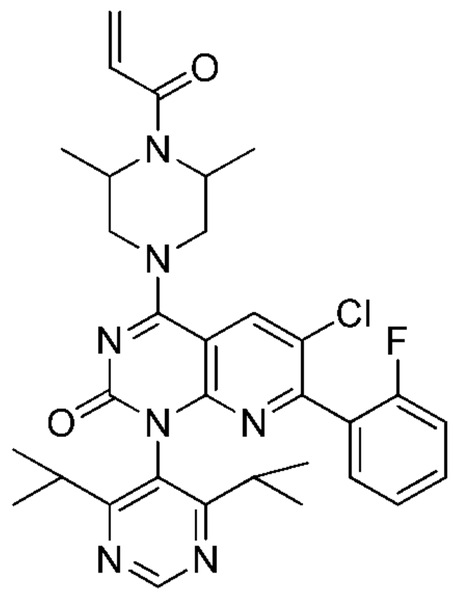
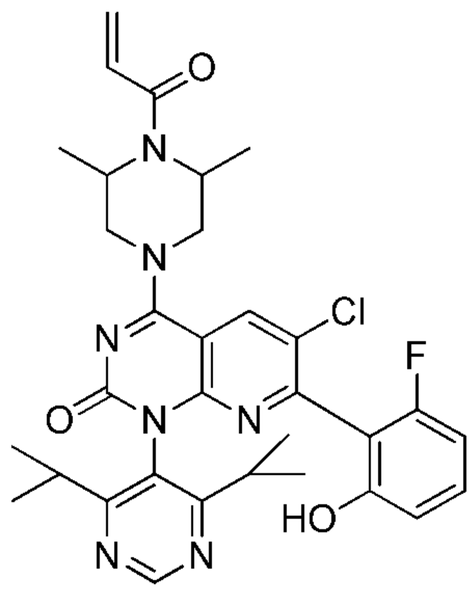
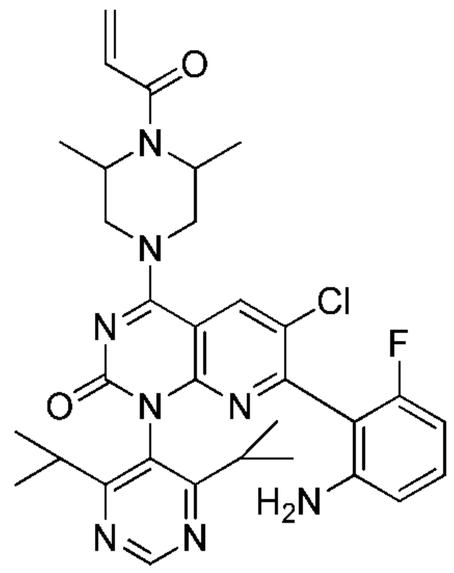
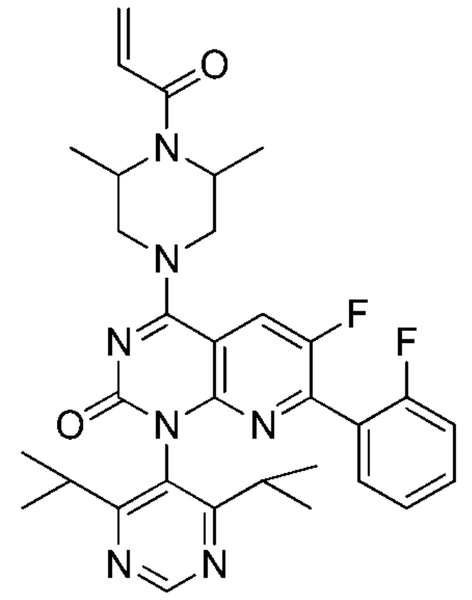
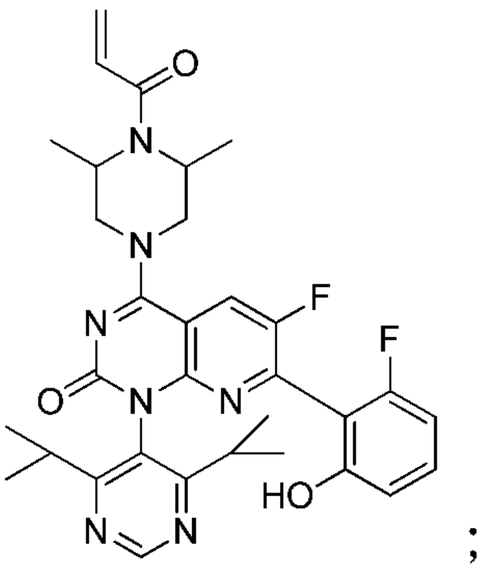
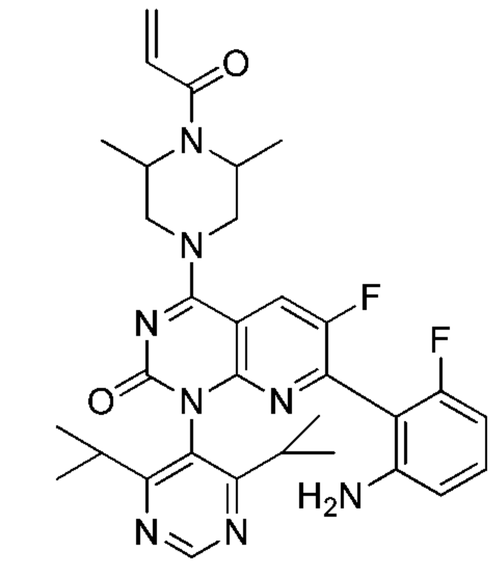

;


;


;


;

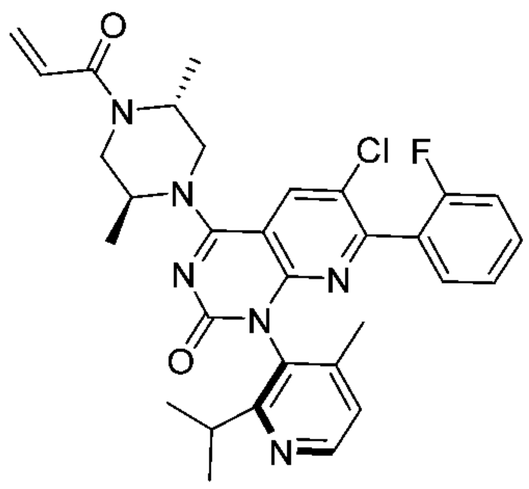
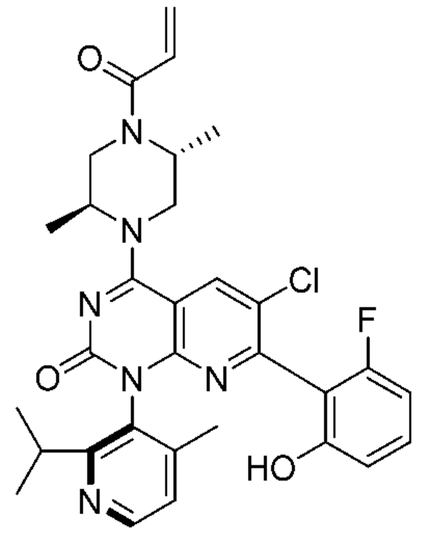
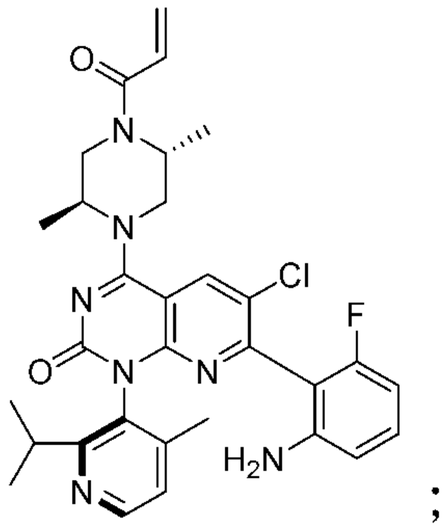
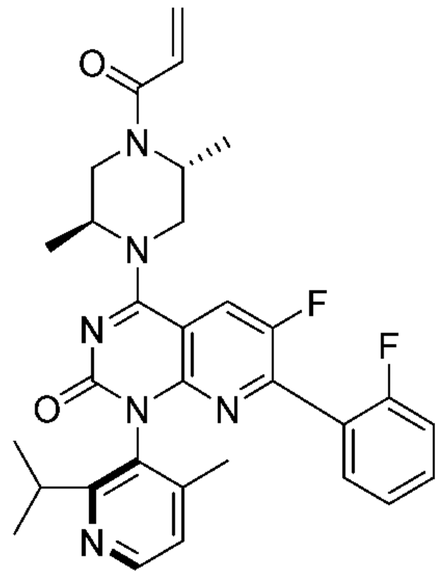
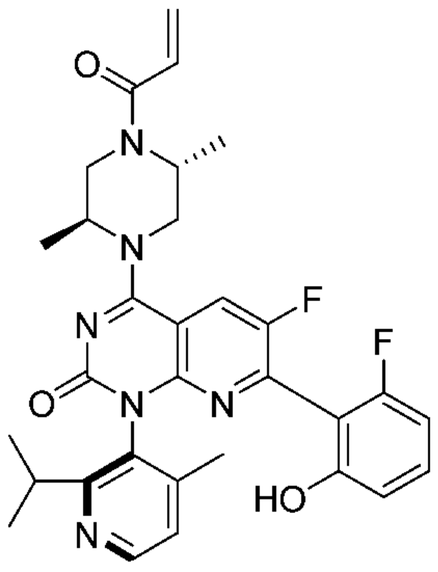
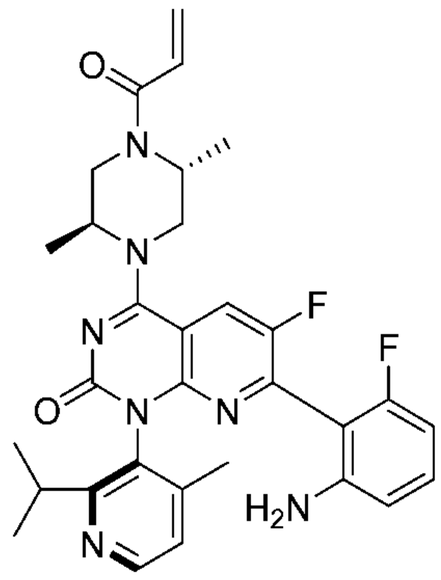
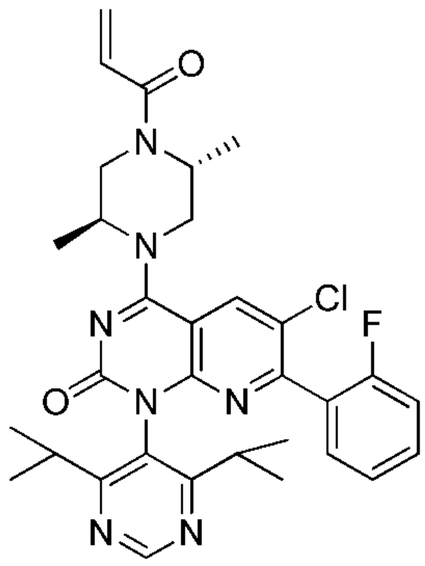
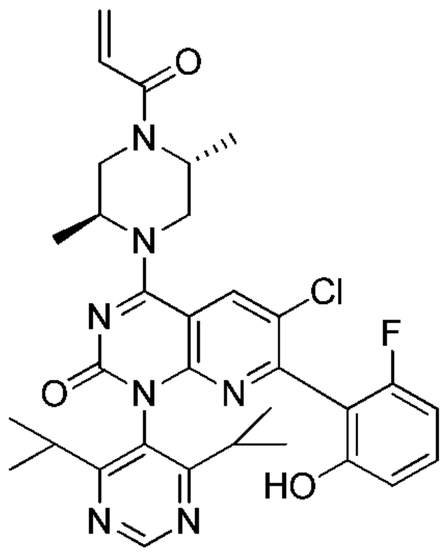

;

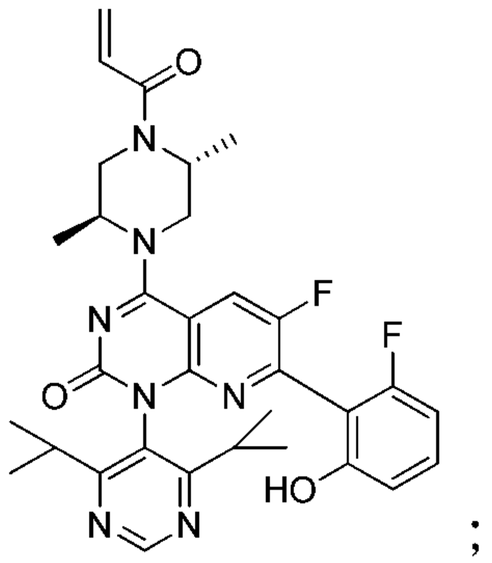
| | |
|---|---|
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ；及 |  |

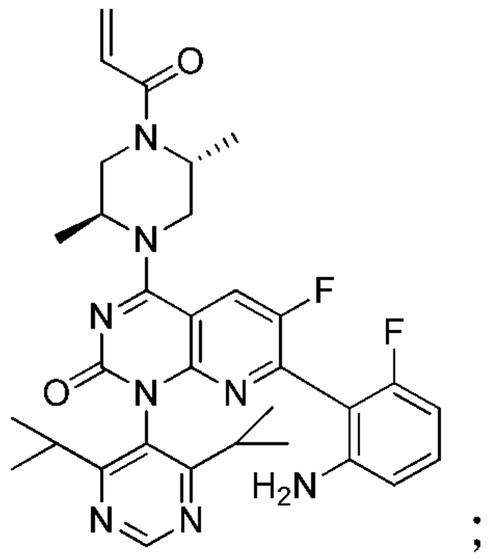
或其立體異構物、其阻轉異構物、其醫藥學上可接受之鹽、其立體異構物之醫藥學上可接受之鹽或其阻轉異構物之醫藥學上可接受之鹽。

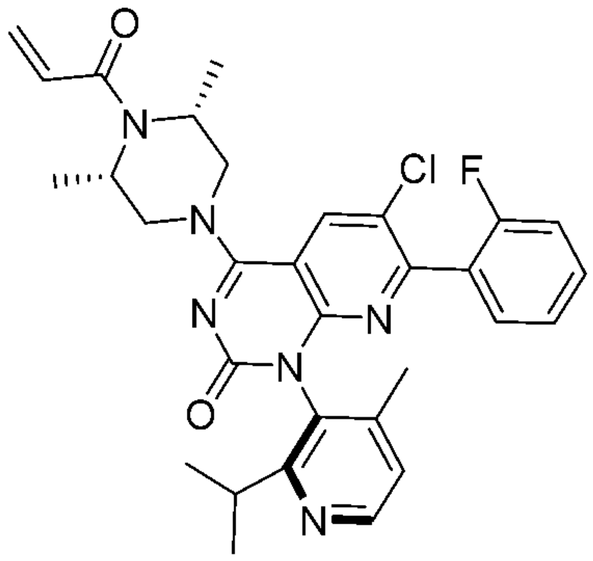
【第40項】

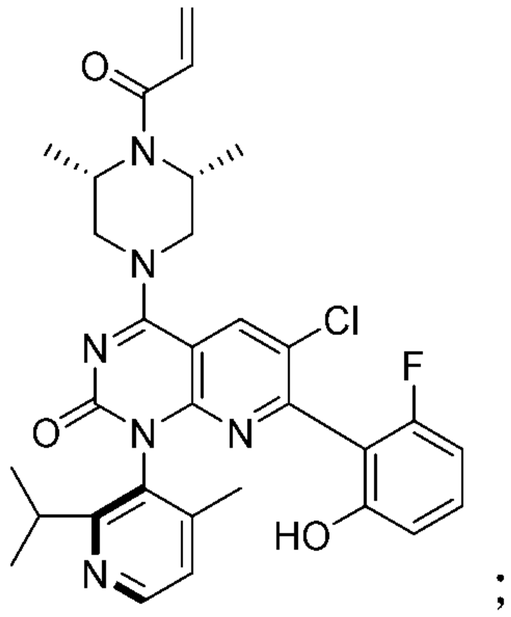
一種化合物，其具有選自以下之結構：

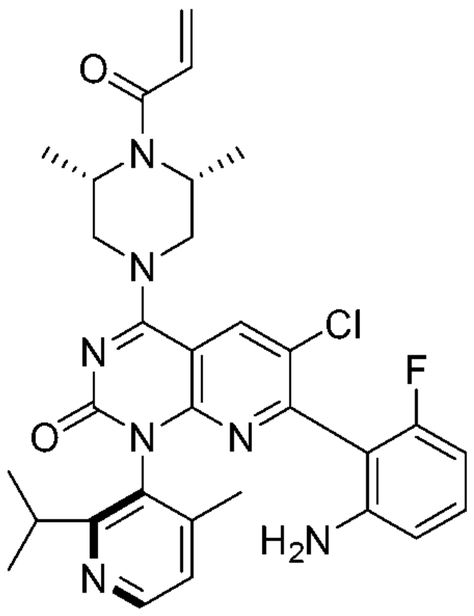
| | |
|---|---|
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |

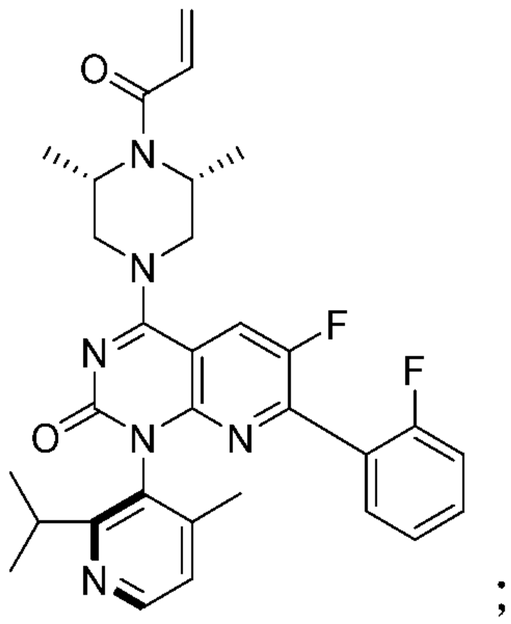

;

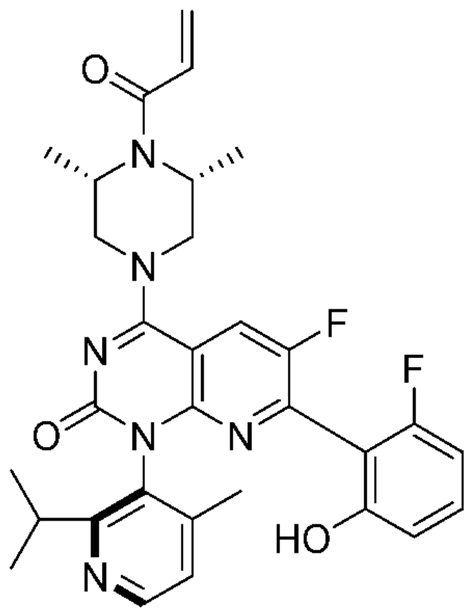

;

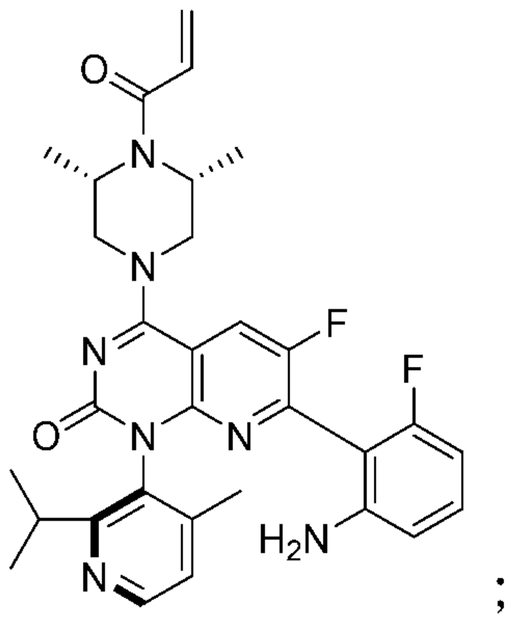

;

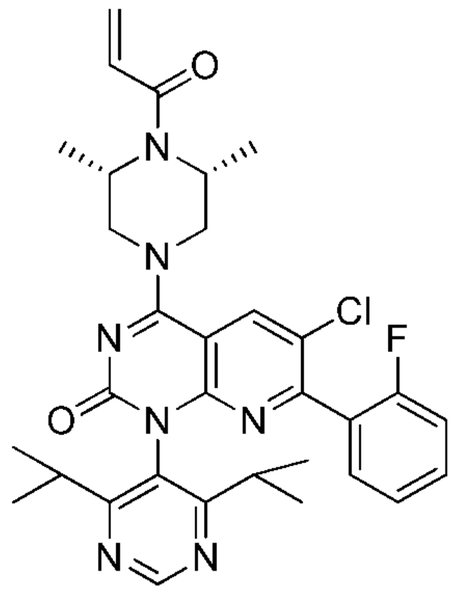
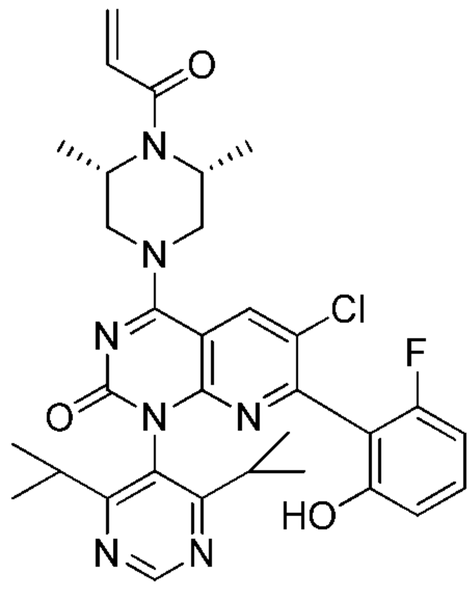
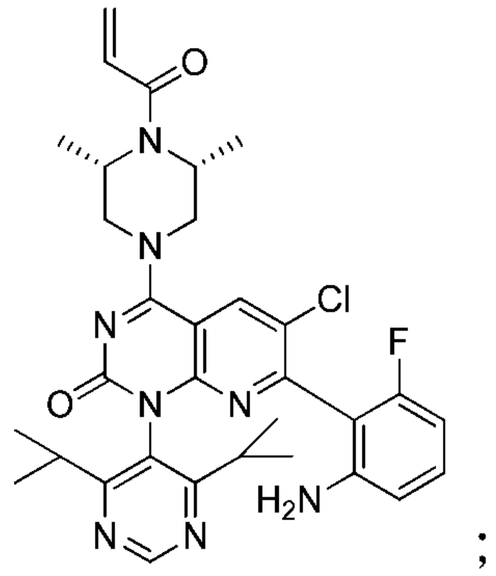
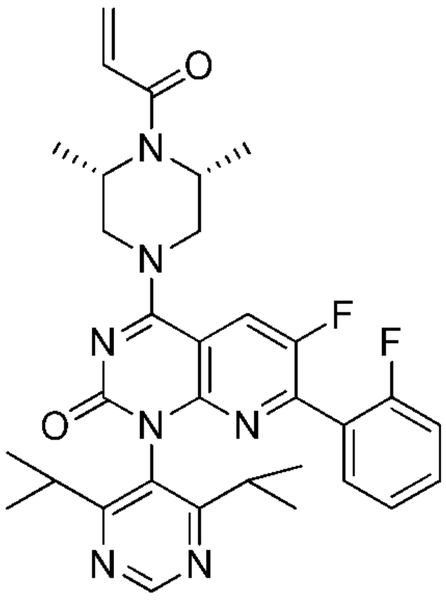
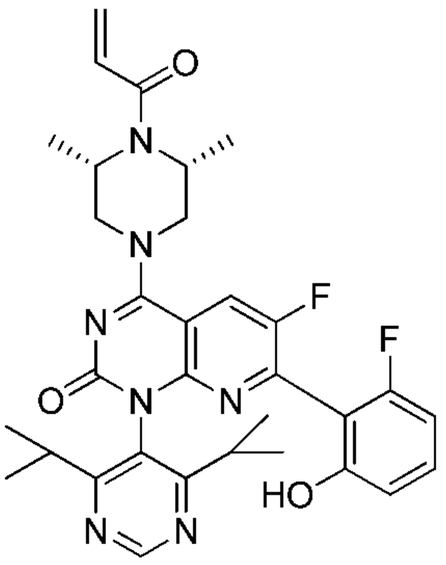
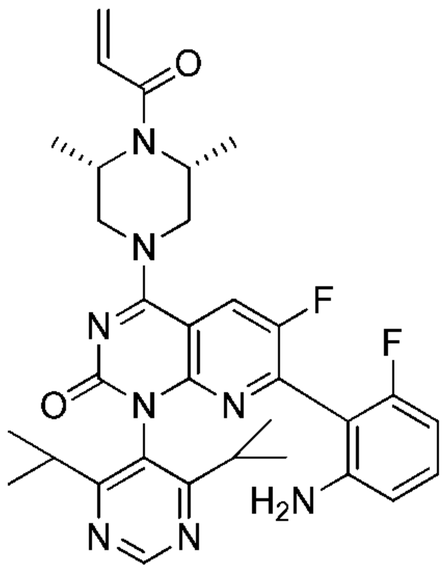

;


;


;


;


;

| | |
|---|---|
|  ; |  ; |
|  ; |  ; |
|  ; 及 |  ; |

或醫藥學上可接受之鹽。

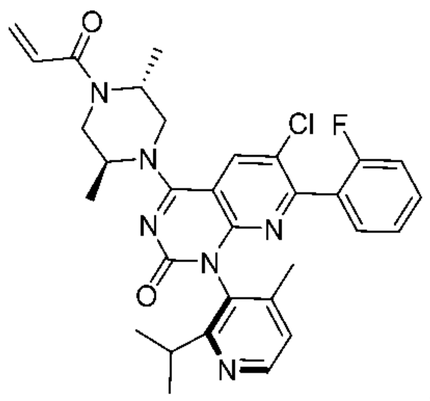
【第41項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

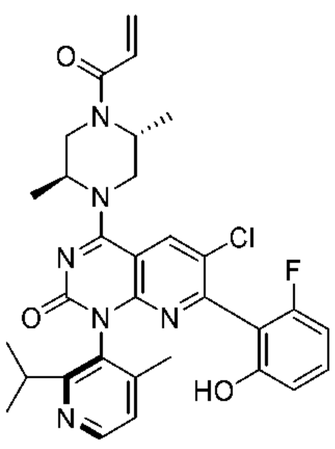
【第42項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項20之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

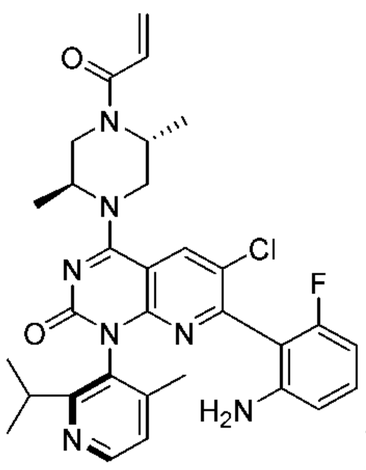
【第43項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

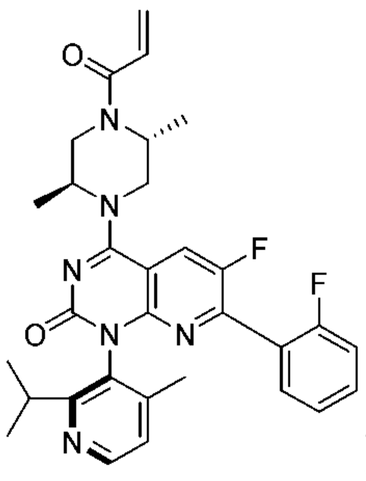
【第44項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

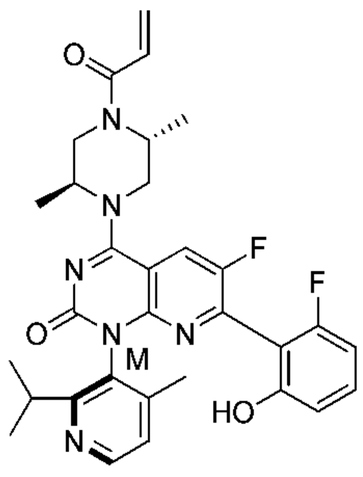
【第45項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

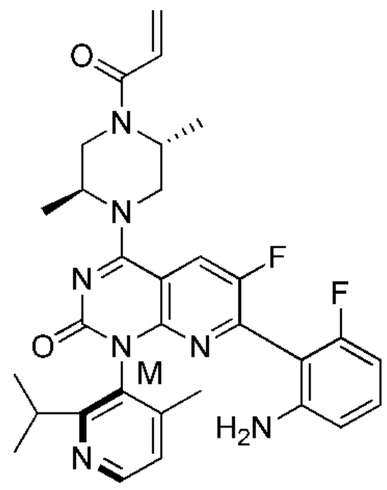
【第46項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

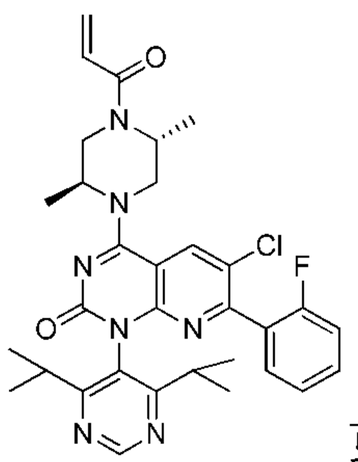
【第47項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

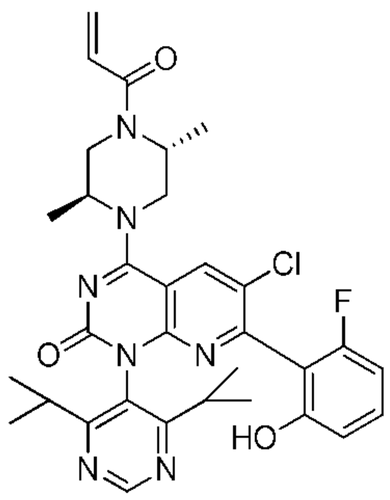
【第48項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

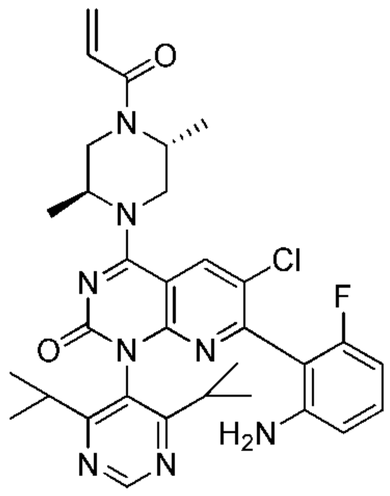
【第49項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

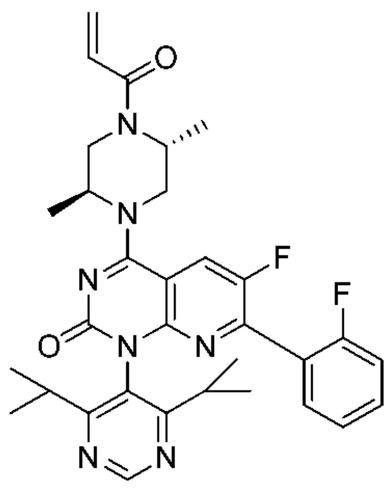
【第50項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

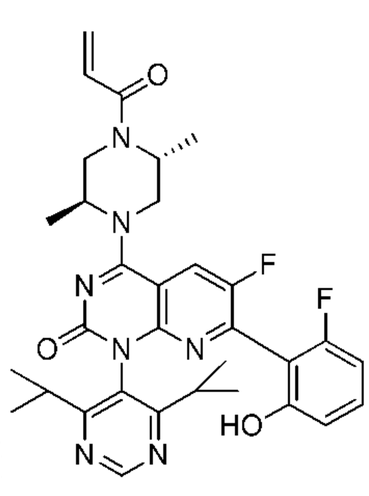
【第51項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

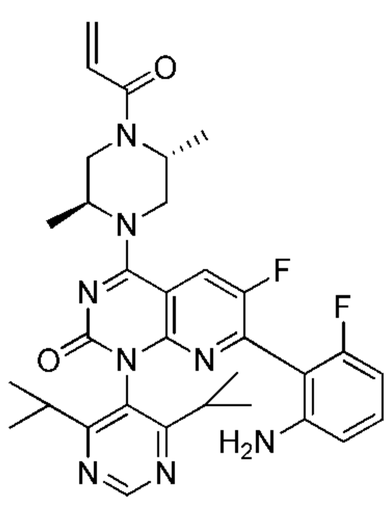
【第52項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

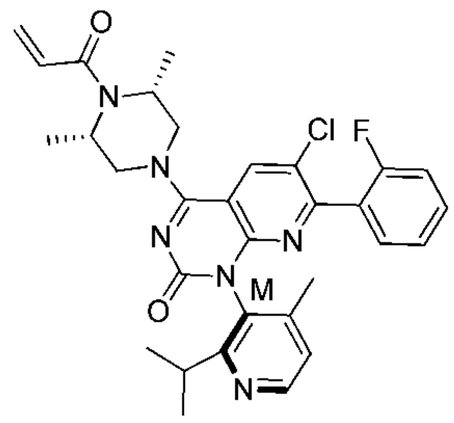
【第53項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

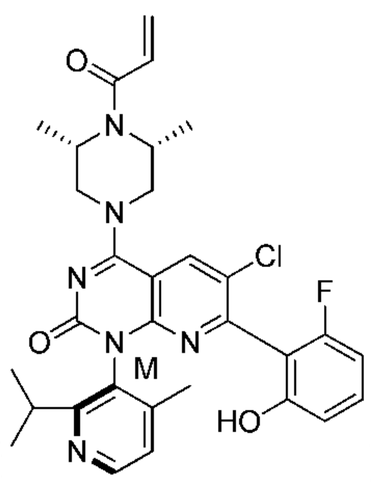
【第54項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

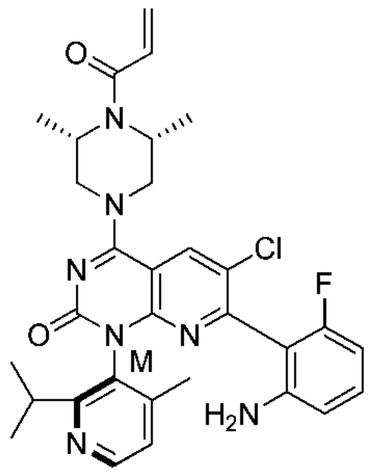
【第55項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

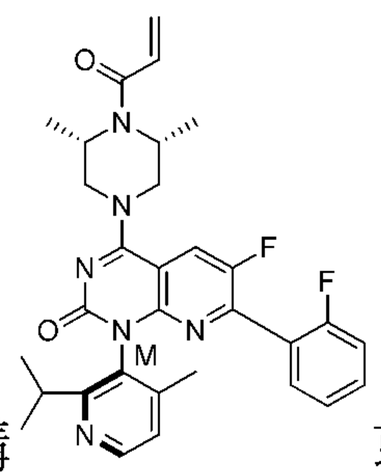
【第56項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

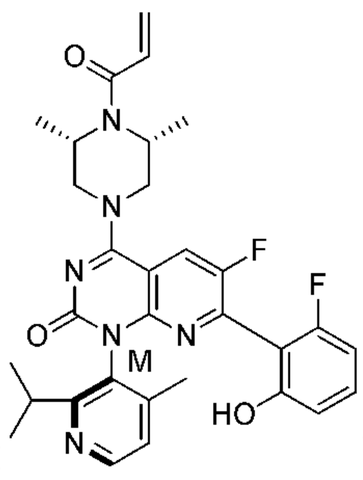
【第57項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

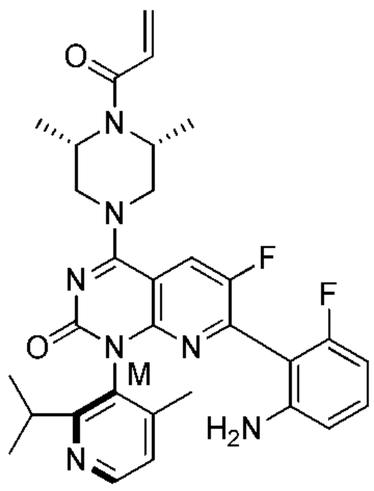
【第58項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

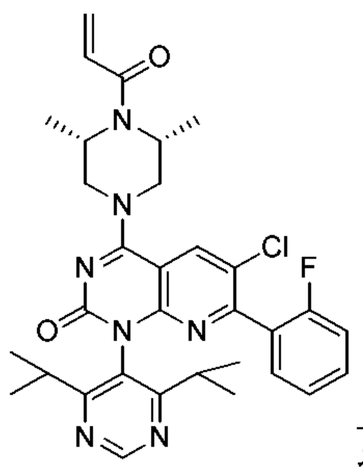
【第59項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

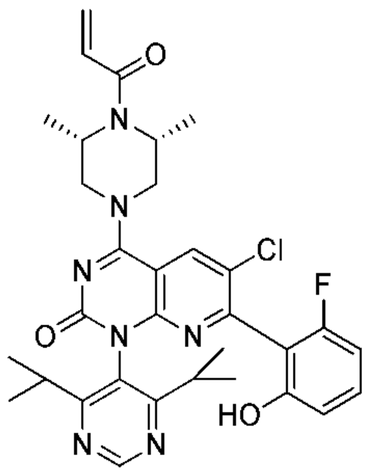
【第60項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

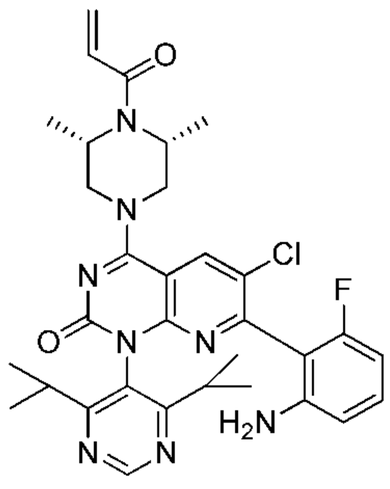
【第61項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

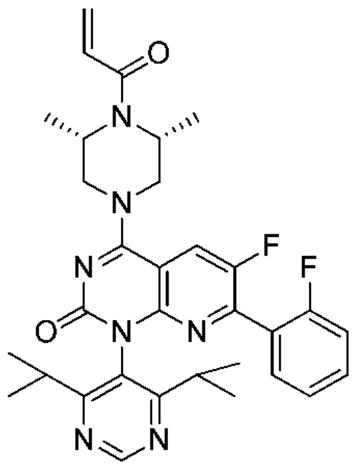
【第62項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

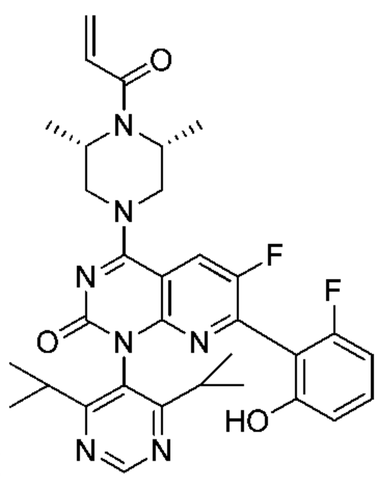
【第63項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

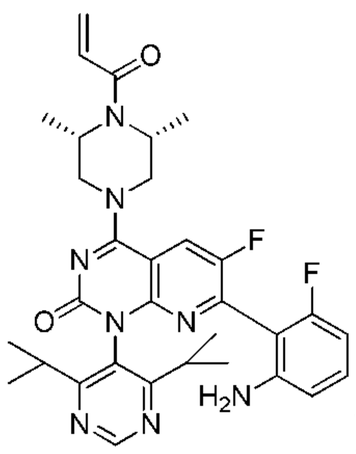
【第64項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

【第65項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

【第66項】

如請求項40之化合物，其具有結構  或其醫藥學上可接受之鹽。

【第67項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項39、40或43至66中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第68項】

一種如請求項39、40或43至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造抑制細胞中KRAS G12C的藥劑。

【第69項】

一種如請求項1至40或43至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造治療個體與KRAS G12C突變有關之癌症的藥劑。

【第70項】

如請求項69之用途，其中該癌症係肺癌、胰腺癌或結腸直腸癌。

【第71項】

如請求項69或70之用途，其中該藥劑進一步包含額外醫藥活性化合物或用於與額外醫藥活性化合物一起投與。

【第72項】

如請求項71之用途，其中該額外醫藥活性化合物係卡非佐米(carfilzomib)。

【第73項】

如請求項72之用途，其中該額外醫藥活性化合物係阿糖胞苷。

【第74項】

如請求項69之用途，其中該癌症係血液惡性病。