



(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 I616446 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：105118848

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/18 南韓

10-2015-0086372

2016/05/31 南韓

10-2016-0067210

(71)申請人：韓國化學研究院(南韓) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY (KR)

南韓

(72)發明人：李啟炯 LEE, GE HYEONG (KR)；林熙鐘 LIM, HEE-JONG (KR)；曹姬榮 CHO, HEEYEONG (KR)；朴右圭 PARK, WOO KYU (KR)；金成桓 KIM, SEONG HWAN (KR)；崔正煥 CHOI, JUNG HWAN (KR)

(74)代理人：邱珍元

(56)參考文獻：

WO 2011/053861A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 299 頁

(54)名稱

雜芳基衍生物或其醫藥上可接受之鹽類、其製備方法以及用於預防或治療 P I 3 激酶相關疾病之醫藥組成物

HETEROARYL DERIVATIVES OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN PREVENTING OR TREATING PI3 KINASE RELATED DISEASES

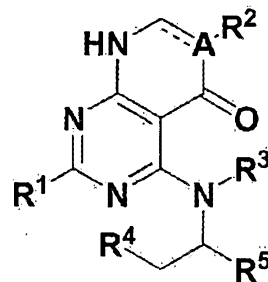
(57)摘要

本發明是有關於一雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類、其製備方法，以及一醫藥組成物，其包含該雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類，以作為一用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病之活性成分。本發明的雜芳基衍生物對於 PI3 激酶的抑制選擇性相當良好，藉此其可有效地預防或治療 PI3 激酶相關疾病，包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群等自體免疫疾病以及如慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症等呼吸道疾病。

The present invention relates to a heteroaryl derivatives or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same as an active ingredient for the prevention or treatment of PI3 kinase related diseases. The heteroaryl derivative of the present invention is excellent in inhibiting PI3 kinase selectively, so that it can be effectively used for the prevention

or treatment of PI3 kinase related diseases including cancer such as hematological malignance, ovarian cancer, cervical cancer, breast cancer, colorectal cancer, liver cancer, stomach cancer, pancreatic cancer, colon cancer, peritoneal metastasis, skin cancer, bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, lung cancer, osteosarcoma, fibrous tumor, and brain tumor; autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, type 1 diabetes, hyperthyroidism, myasthenia, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriasis, autoimmune pernicious anemia, and Sjogren's syndrome; and respiratory disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis, asthma, chronic bronchitis, chronic inflammatory lung disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, pleurisy, alveolitis, vasculitis, emphysema, pneumonia, and bronchiectasis.

特徵化學式：



[化學式1]

發明專利說明書

【發明名稱】 雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類、其製備方法以及用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病之醫藥組成物

HETEROARYL DERIVATIVES OR
PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF,
PREPARATION METHOD THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR USE IN
PREVENTING OR TREATING PI3 KINASE RELATED
DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於一種雜芳基衍生物 (heteroaryl derivative)、其醫藥上可接受的鹽類 (pharmaceutically acceptable salt)、製備方法 (preparation method)、以及包含該雜芳基衍生物作為活性成分 (active ingredient) 而用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病 (PI3 kinase related disease) 的醫藥組成物 (pharmaceutical composition)。

【先前技術】

【0002】 有如在流體鑲嵌模型 (fluid mosaic model) 中所指明的，真核細胞膜是不平滑的 (not even) 與浮動的 (floated) 或錨定的 (anchored) 以形成特化的隔室 (specialized compartment)，而稱為脂膜筏 (lipid raft)。脂膜筏富含膽固醇 (cholesterol) 俾以防止細胞膜被清潔劑 (detergent) 溶解 (lysis)。某些蛋白質偏向附著於脂質 (lipid attachment) 而非疏水性跨膜錨定 (hydrophobic transmembrane anchored)。磷脂肌醇 (phosphatidyl inositol) 是一種在細胞膜上的脂膜筏中所發現到的細胞內蛋白質 (intracellular protein)，它是藉由脂肪酸 (fatty acid) 或異戊二烯基連結 (prenyl link) 而附著於細胞膜上。脂膜筏非常動態，且可凝集蛋白質，讓它們具有很高的活性。

【0003】 由激酶 (kinase) 所調控的蛋白質磷酸化 (protein

phosphorylation) 對細胞來說是一種調節生理活性的重要方式。許多酵素的活性是藉由激酶所調控的磷酸化而加以調控。由激酶所調控的磷酸化 (kinase-mediated phosphorylation) 的另一重要的角色，則是提供一蛋白結合位址 (protein binding site)。亦即，其它蛋白質在磷酸化區域的結合位址聚集，並在該處結合，且未改變磷酸化蛋白質 (phosphorylated protein) 的固有特性 (inherent characteristics)。參與訊息傳遞 (signal transduction) 的許多激酶存在於細胞膜內表面上的脂膜筏中。當一膜聯蛋白 (membrane-associated protein) 藉由細胞表面受體 (cell surface receptor) 的活化而被磷酸化時，其磷酸化區域就成為那些獨自浮動的蛋白質的蛋白結合位址。當這些標的蛋白質獨自浮動於細胞質中而未附著時不具有活性；但當它們聚集在結合位址以提升其區域濃度時，它們會被磷酸化而具有活性。

【0004】 磷脂酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase; PI3 激酶; PI3K) 是一種脂質激酶，其負責脂質分子的磷酸化而非蛋白質的磷酸化。它在細胞存活 (cell survival)、訊息傳遞以及膜運輸 (membrane trafficking) 調控上扮演重要的角色。一旦這些調控機制當中任何一者出現了問題，則會引發諸如癌症、發炎性疾病 (inflammatory disease) 以及自體免疫疾病 (autoimmune disease) 等疾病。

【0005】 透過 3'-磷酸化磷酸肌醇 (3'-phosphorylated phosphoinositide) 的細胞訊息傳遞，與多種不同的細胞機制 (cellular process) 有關，諸如惡性轉形 (malignant transformation)、生長因子訊息傳遞 (growth factor signaling)、發炎，以及免疫 (immunity)。在研究誘使磷脂酸肌醇 (PI) 及其磷酸化衍生物在肌醇環 (inositol ring) 的 3-OH 處發生磷酸化的病毒致癌蛋白 (viral oncoprotein) 與生長因子受體酪胺酸激酶 (growth factor receptor tyrosin kinase) 之間的交互作用時，首次發現 PI3 激酶，其參與了生成磷酸化的訊息傳遞產物。

【0006】 藉由對細胞進行多種不同的刺激，磷脂酸肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3, PI3 激酶活化的主要產物) 會因而上調，例如經由生長因子 (growth factor) 與發炎的刺激、激素

(hormone)、神經傳導物質 (neurotransmitter)，以及經由抗原受體所介導的訊息傳遞 (antigen receptor mediated signal transduction) 等。因此，即便其並非主要 (dominant)，PI3 激酶的活化代表在哺乳動物中發生了細胞表面受體活化相關聯的訊息傳遞 (cell surface receptor activation associated signal transduction)。因此，PI3 激酶活化被認為涉及多種不同的細胞反應 (cell response)，包括細胞生長 (cell growth)、移動 (migration)、分化 (differentiation) 以及凋亡 (apoptosis)。

【0007】 PI3 激酶是一種酵素，其藉由利用三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 來磷酸化磷脂酸肌醇的肌醇環部分的 3rd 位置 (3-OH)。精確地說，PI3 激酶磷酸化磷脂醯肌醇 (phosphatidylinositide) 的肌醇環的 3'-OH，使 PIP2 轉換為 PIP3。而 PIP3 接著作為含有普列克底物蛋白同源性 (pleckstrin homology) 的蛋白激酶的結合位址之用。這些蛋白激酶互相調節重要的細胞功能。在 PIP3 結合的蛋白激酶當中，最重要者為 AKT 或 PKB (蛋白激酶 B) 等的絲胺酸/蘇胺酸激酶 (serine/threonine kinase)，它透過下游的 mTOR、GSK3 β 、Foxo 3a、p70S6K 以及 NF- κ B 來調節細胞生長、細胞存活以及細胞分裂 (cell division)。

【0008】 藉由 PI3 激酶的初級純化 (primary purification) 以及分子選殖 (molecular cloning)，PI3 激酶被確認為一種異二聚體 (heterodimer)，其由 p85 以及 p110 次單元 (subunit) 所組成。考量到序列同源性以及受質專一性 (substrate specificity)，它屬於第 I 型 (class I)，第 I 型又被區分為第 IA 型以及第 IB 型。

【0009】 第 IA 型的 PI3 激酶包括 PI3K α 、PI3K β 以及 PI3K δ ，而第 IA 型 PI3 激酶是受體酪胺酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的下游。第 IB 型的 PI3 激酶為 PI3K γ ，是 G 蛋白偶聯受體 (G protein coupled receptor) 的下游。每一型的 PI3 激酶都是由 110 kDa 催化次單元 (catalytic subunit) 以及控制次單元 (control subunit) 所組成。

【0010】 更特別地，p110 α 、p110 β 以及 p110 δ 等三種催化次單元，都含有 ATP 結合區 (ATP binding domain)，同樣地與控制次單元 p85 進行交互作用，且均由受體酪胺酸激酶所活化。於此同時，PI3K γ 則是與另一

控制次單元 p101 進行交互作用，並且是經由異三聚體 G 蛋白（heterotrimer G-protein）而活化。控制區（control domain）包括用於錨定於細胞表面受體上的區域。

【0011】 當 ATP 結合被抑制時，PIP2 磷酸化被抑制，因而不產生 PIP3。其結果就是，諸如 AKT 等重要的調節蛋白（regulatory protein）無法作用於錨定於細胞膜上。因此，抑制其催化次單元及其 ATP 結合位址是藥物開發的重要標的。

【0012】 如下文中所解釋的，在人類細胞與組織中各類型的 PI3K 表現態樣（expression pattern）彼此不同。PI3K α 以及 PI3K β 展現廣泛的組織分布，而 PI3K γ 主要於白血球細胞中發現到，同時亦於骨骼肌（skeleton muscle）、肝臟（liver）、胰臟（pancreas）以及心臟（heart）中發現到。PI3K δ 僅表現於脾臟（spleen）、胸腺（thymus）以及周邊血液淋巴球（peripheral blood lymphocyte）中。上面的表現態樣顯示，PI3K α 以及 PI3K β 與癌症密切相關，而 PI3K γ 以及 PI3K δ 反而與如類風溼性關節炎（rheumatoid arthritis，RA）、全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus，SLE）和血液腫瘤（hematological malignance）等後天免疫系統（adaptive immune system）有關聯。

【0013】 特別地，p110 α 突變已於某些固態腫瘤（solid tumor）中發現到。例如， α 擴增（ α amplification）已確認與 50% 的卵巢癌（ovarian cancer）、子宮頸癌（cervical cancer）、肺癌（lung cancer）以及乳癌（breast cancer）有關聯，而超活化（hyperactivation）已確認與至少 50% 的大腸癌（colon cancer）以及至少 25% 的乳癌有關聯。P110 β 已確認涉及血小板生成（thrombopoiesis），p110 γ 關聯性化合物已發展為用於自體免疫疾病的免疫抑制劑（immunosuppressant）。此處的自體免疫疾病包括類風溼性關節炎以及全身性紅斑狼瘡。

【0014】 P110 δ 在 B 與 T 細胞活化上扮演關鍵角色。此外， δ 亦部分涉及嗜中性球移動（neutrophil migration）以及呼吸劇增（sudden increase of respiration）。 δ 亦確認會部分阻礙抗原-IgE 調控的肥胖細胞去顆粒作用（antigen-IgE mediated mast cell degranulation）。引起注意的是，P110 δ 不

僅作為自體免疫疾病以及過敏反應 (allergic reaction) 的重要調節者 (mediator)，也是包括異常發炎性疾病 (abnormal inflammatory disease) 等多重主要發炎反應 (multiple major inflammatory reaction) 的重要調節者。關於 P110 δ 的標的評估數據已從利用遺傳工具 (genetic tool) 以及藥用促效劑 (pharmacological agonist) 等研究中所提出，其支持上面的確認。在卵白蛋白誘發的氣管發炎鼠氣喘模型 (ovalbumin induced airway inflammation murine asthma model) 中確認，抑制 δ 會顯著改善發炎以及相關疾病。利妥昔單抗 (Rituximab) 以及貝利木單抗 (Belimumab) 等 PI3K δ 單株抗體對於 RA 以及 SLE 是有效的。

【0015】 PI3K 近來亦被揭露涉及肺與耳部的發炎。相關機制尚未被完全地解釋，然而過度表現的 p110 δ -AKT-mTOR 途徑會增加淋巴球的需氧醣解 (aerobic glycolysis) 但減少其作用與存活，這會導致降低免疫反應。

【0016】 慢性發炎 (chronic inflammation) 在自體免疫疾病中不是特有的，但 PI3K δ 以及磷酸化-AKT 在慢性阻塞性肺臟疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 中之特徵為被上調。PI3K δ 以及磷酸化-AKT 的過度表現不僅與免疫疾病有關聯而且與發炎有關聯。

【0017】 因此，抑制 PI3K δ 不僅被建議可有效治療如類風溼性關節炎 (RA) 與全身性紅斑狼瘡 (SLE) 等自體免疫疾病，而且也可有效治療如慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD) 等慢性非自體免疫疾病。

【0018】 近來已有報導，已開發出用來選擇性抑制 PI3 激酶且具有新穎結構的新化合物。精確地說，專利參考案 1 提供一種應用於癌症治療的化合物，其展現出 PI3K 酵素抑制活性。專利參考案 2 描述了 4-嗎啉基-取代的雙環雜芳基化合物 (4-morpholino-substituted bicyclic heteroaryl compound)，其具有 PI3K 活性抑制作用。

【0019】 於是，本案發明人試圖開發一種有效地選擇性抑制 PI3 激酶且具有新穎結構的新化合物。在研究的過程中，發明人證實：具有特定結構的雜芳基衍生物會選擇性抑制 PI3K α 、 β 、 δ 以及 γ 的活性，特別是在抑制 PI3K δ 以及 γ 方面更為優異。因此，發明人證實，雜芳基衍生物可有效地用來作為預防以及治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，致使完成

本發明。

【先前技術參考案】

【專利參考案】

(專利參考案 1) 國際專利公開號 2004/048365

(專利參考案 2) 歐洲專利號 1,277,738

【發明內容】

【0020】 發明概要

【0021】 本發明的目的是提供一種雜芳基衍生物、其光學異構物 (optical isomer) 或其醫藥上可接受的鹽類。

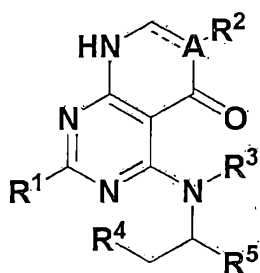
【0022】 本發明的另一目的是提供一種用於製備該雜芳基衍生物、其光學異構物或其醫藥上可接受的鹽類之方法。

【0023】 本發明的又一目的是提供一種用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0024】 本發明的再一目的是提供一種用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的健康食品組成物 (health food composition)，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0025】 為達上述目的，本發明提供如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類。

[化學式 1]



在化學式 1 中，

--- 是單鍵 (single bond) 或雙鍵 (double bond)；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

R¹ 是氫 (H)、-NH₂ 或者 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷硫基 (alkylthio)；

在該取代的 C₆₋₁₀ 芳基、該取代的 5 至 10 員之雜芳基以及該取代的 3 至 8 員之異環烷基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基。

【0026】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 1 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2 所示的化合物與如化學式 3 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 2A 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 4 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 5 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 5 所示的化合物與如化學式 6 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 7 所示的化合物；

步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 7 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物在鹼性環境（basic condition）下進行反應，以製備出如化學式 8 所示的化合物；

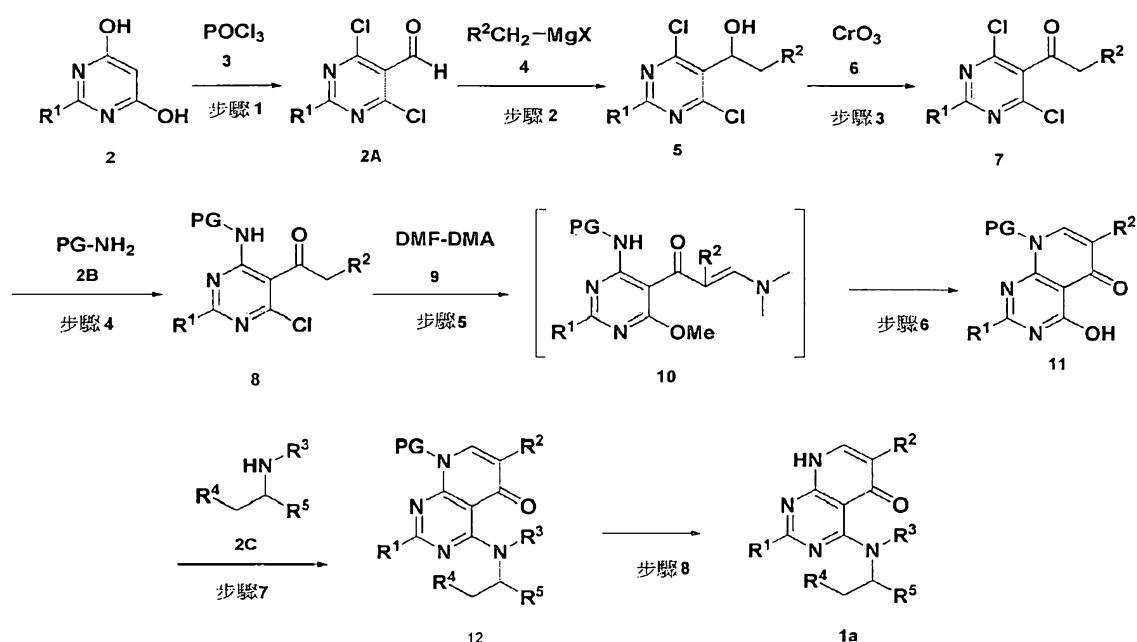
步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 8 所示的化合物與如化學式 9 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 10 所示的化合物；

步驟 6：將步驟 5 中所製備出的如化學式 10 所示的化合物在酸性環境（acidic condition）下進行反應，以製備出如化學式 11 所示的化合物；

步驟 7：將步驟 6 中所製備出的如化學式 11 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 12 所示的化合物；以及

步驟 8：在酸性環境下將步驟 7 中所製備出的如化學式 12 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1a 所示的化合物。

[反應公式 1]



在反應公式 1 中，

PG 是胺保護基 (amine protecting group)；

如化學式 1a 所示的化合物，是如化學式 1 所示之化合物的衍生物，其中 --- 是雙鍵，而 A 是碳，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0027】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 2 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物與如化學式 16 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 17 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 17 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 18 所示的化合物；

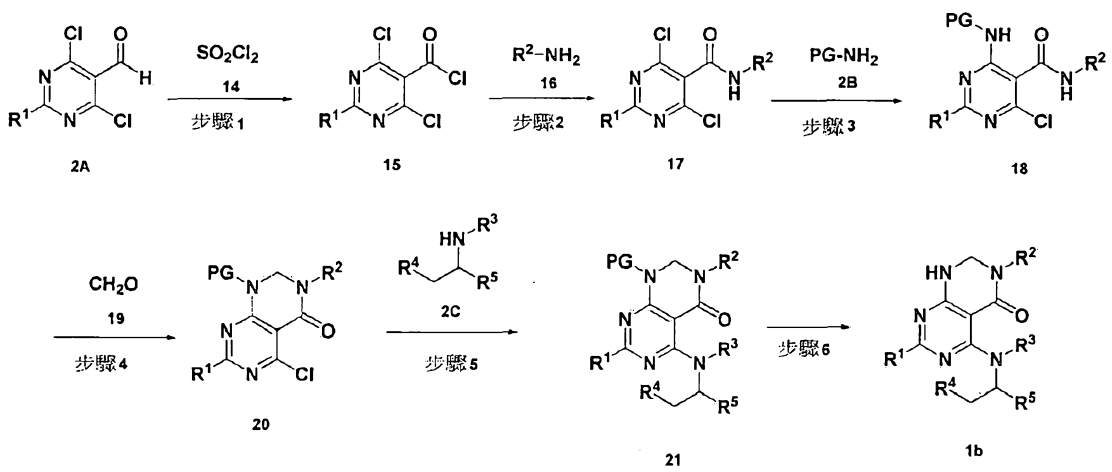
步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 18 所示的化合物與如化學式 19 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 20 所示的化合物；

步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 20 所示的化合物與如化學式

2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 21 所示的化合物；以及

步驟 6：在酸性環境下將步驟 5 中所製備出的如化學式 21 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1b 所示的化合物。

[反應公式 2]



在反應公式 2 中，
PG 是胺保護基；

如化學式 1b 所示的化合物，是如化學式 1 所示之化合物的衍生物，其中 --- 是單鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0028】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 3 中所示的步驟：

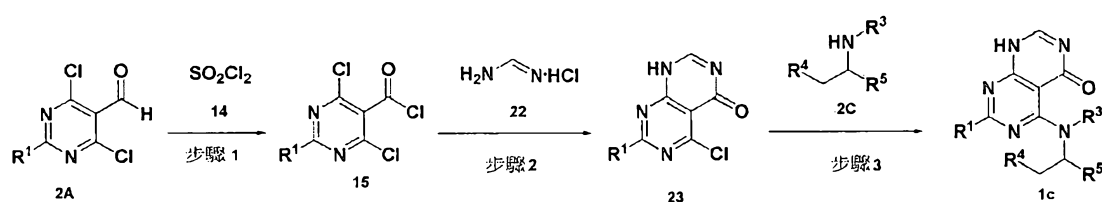
步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物與如化學式

22 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 23 所示的化合物；以及

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 23 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 1c 所示的化合物。

[反應公式 3]



在反應公式 3 中，

如化學式 1c 所示的化合物，是如化學式 1 所示之化合物的衍生物，其中 $\equiv$ 是雙鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0029】 本發明亦提供一種用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0030】 此外，本發明亦提供一種用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的健康食品組成物，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0031】 有益的效用

【0032】 本發明的雜芳基衍生物在於選擇性抑制 PI3 激酶方面相當優異，因此其可有效預防或治療 PI3 激酶相關疾病，包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌 (colorectal cancer)、肝癌 (liver cancer)、胃癌 (stomach cancer)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、大腸癌、腹膜轉移 (peritoneal metastasis)、皮膚癌 (skin cancer)、膀胱癌 (bladder cancer)、前列腺癌 (prostate cancer)、甲狀腺癌 (thyroid cancer)、肺癌、骨肉瘤 (osteosarcoma)、纖維瘤 (fibrous tumor) 以及腦瘤 (brain tumor) 等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症 (multiple sclerosis)、第 1 型糖尿病 (type 1 diabetes)、甲狀腺機能亢進 (hyperthyroidism)、肌無力 (myasthenia)、克隆氏病 (Crohn's disease)、關節黏連性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、牛皮癬 (psoriasis)、自體免疫惡性貧血 (autoimmune pernicious anemia) 以及鳩氏症候群 (Sjogren's syndrome) 等自體免疫疾病，以及如慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD)、鼻炎 (rhinitis)、氣喘 (asthma)、慢性支氣管炎 (chronic bronchitis)、慢性發炎性肺疾病 (chronic inflammatory lung disease)、矽肺病 (silicosis)、肺結節病 (pulmonary sarcoidosis)、胸膜炎 (pleurisy)、肺泡炎 (alveolitis)、血管炎 (vasculitis)、肺氣腫 (emphysema)、肺炎 (pneumonia) 以及支氣管擴張症 (bronchiectasis) 等呼吸道疾病 (respiratory disease)。

【圖式簡單說明】

【0033】 無

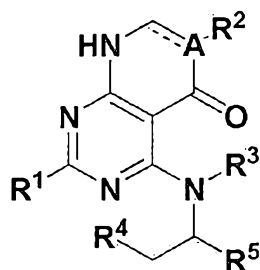
【實施方式】

【0034】 較佳具體例的說明

【0035】 以下將描述本發明。

【0036】 本發明提供如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類：

[化學式 1]



在化學式 1 中，

---是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

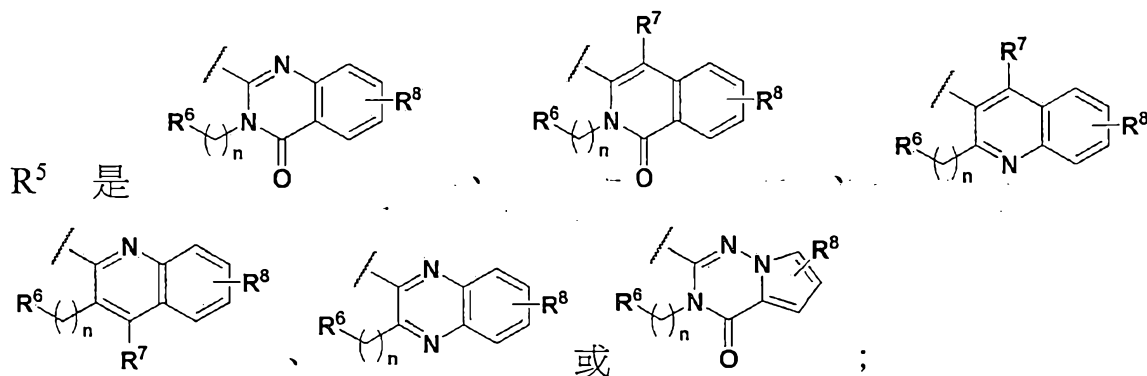
R¹ 是氫 (H)、-NH₂ 或者 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基；

R² 是氫、-CN、C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C₃₋₇ 環烷基或鹵素；

當 --- 是雙鍵以及 A 是氮時，R² 是不存在的，

R³ 以及 R⁴ 是獨立的氫原子或 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R³ 以及 R⁴ 可沿著與 R³ 以及 R⁴ 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一或多個氮原子；以及



其中，n 是一為 0 至 3 的整數，

R⁶ 是未取代的或取代的 C₆₋₁₀ 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素、C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基，以及 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷磺基，

R⁷ 以及 R⁸ 是獨立的氫原子、鹵素、-CN、-OH、未取代的或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組、C₁₋₅ 的直鏈

或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷磺基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷硫基，或者 $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 以及 R^{10} 是獨立的氫原子、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷胺基、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組，或者未取代的或取代的 3 至 8 員之異環烷基，該異環烷基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。在該取代的 C_{6-10} 芳基、該取代的 5 至 10 員之雜芳基以及該取代的 3 至 8 員之異環烷基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基。

【0037】 較佳地，在化學式 1 中，

--- 是單鍵或雙鍵；

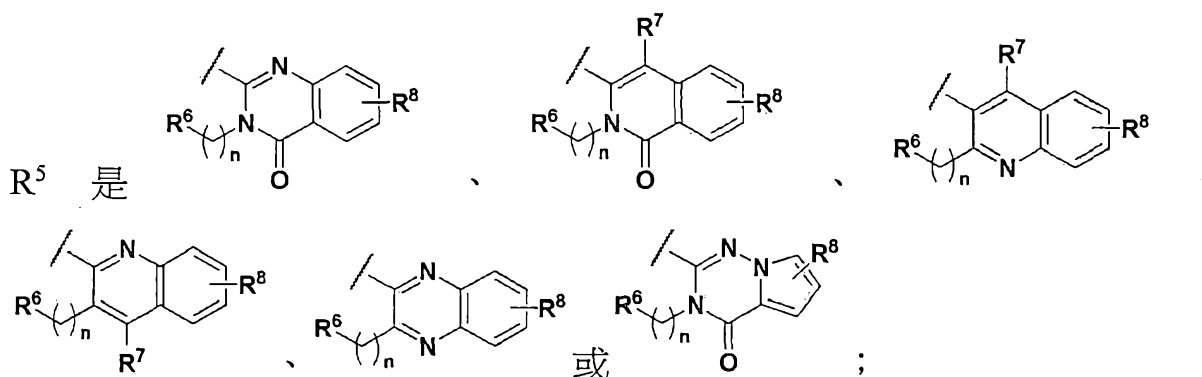
A 是碳 (C) 或氮 (N)；

R^1 是氫、 $-NH_2$ 或者甲硫基 (methylthio)；

R^2 是氫、 $-CN$ 、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C_{3-5} 環烷基或鹵素；

R^3 以及 R^4 是獨立的氫原子或 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一或多個氮原子；以及



其中， n 是一為 0 或 1 的整數，

R^6 是未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或

支鏈的烷基，

R^7 是氫原子、鹵素、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基，以及

R^8 是氫原子、鹵素、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基，或者 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷氧基。

【0038】 更較佳地，在化學式 1 中，

----是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

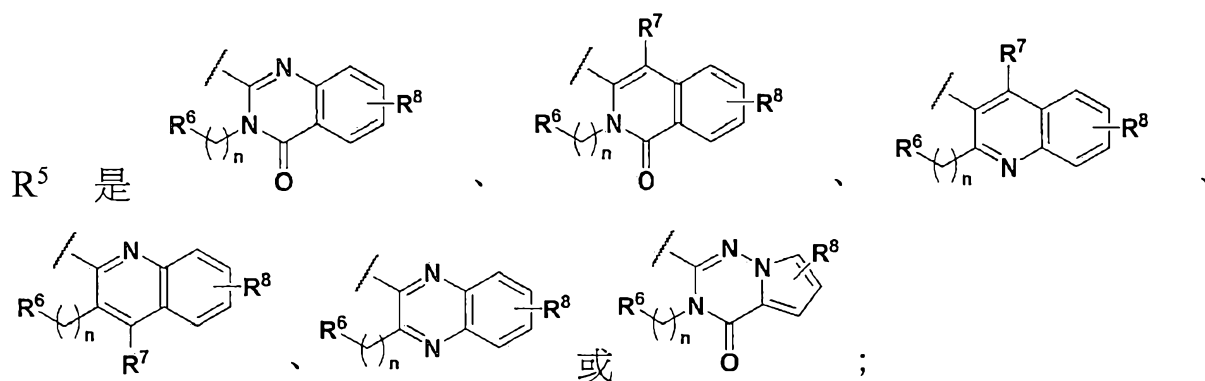
R^1 是氫、 $-NH_2$ 或者甲硫基；

R^2 是氫、 $-CN$ 、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C_{3-5} 環烷基或鹵素；

R^3 是氫；

R^4 是氫或 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一個氮原子；以及



R^6 是未取代的或取代的苯基 (phenyl) 或啞基 (pyridinyl)，

在該取代的苯基或啞基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基；

R_7 是氫、鹵素，或者未取代的或取代的含有一或多個氮原子而為 5 至 7 員之雜芳基。在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基，以及

R^8 是氫、鹵素或 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基。

【0039】 更較佳地，在化學式 1 中，

— 是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

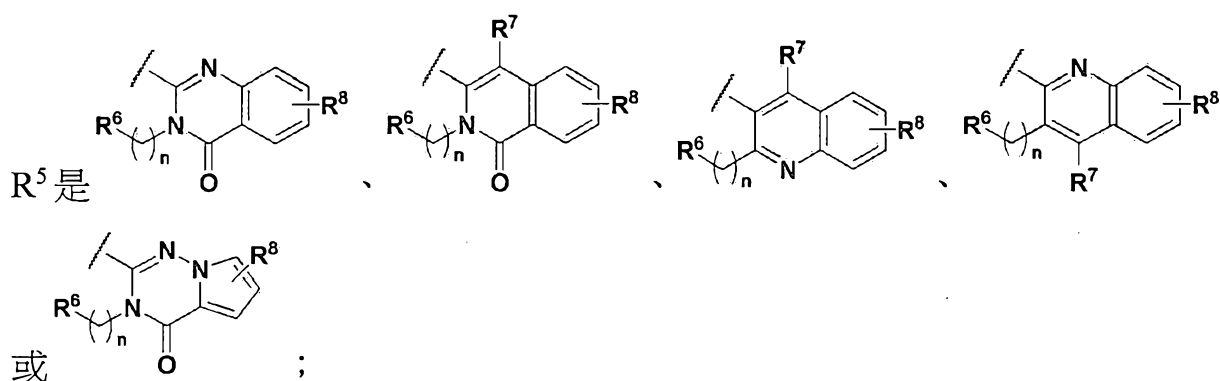
R^1 是氫或 $-NH_2$ ；

R^2 是氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基 (ethyl)、丙基 (propyl)、異丙基 (isopropyl)、環丙基 (cyclopropyl) 或環戊基 (cyclopentyl)；

R^3 是氫；

R^4 是氫或甲基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子形成吡咯啉 (pyrrolidine)；以及



其中， n 是 0 或 1 的整數，

R^6 是未取代的或取代的苯基或啉基，

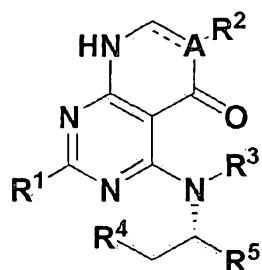
在該取代的苯基或啉基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基： $-F$ 、 $-Cl$ 以及甲基；

R^7 是氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 或啉基；以及

R^8 是氫、 $-F$ 或 $-Cl$ 。

【0040】 此處的如化學式 1 所示的化合物可以是如化學式 1A 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類。

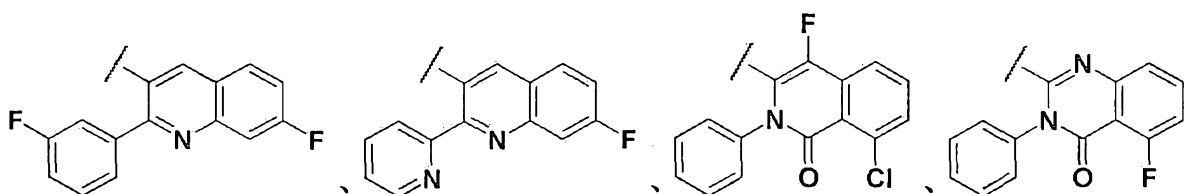
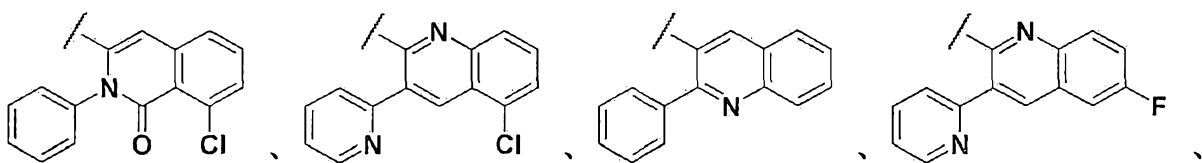
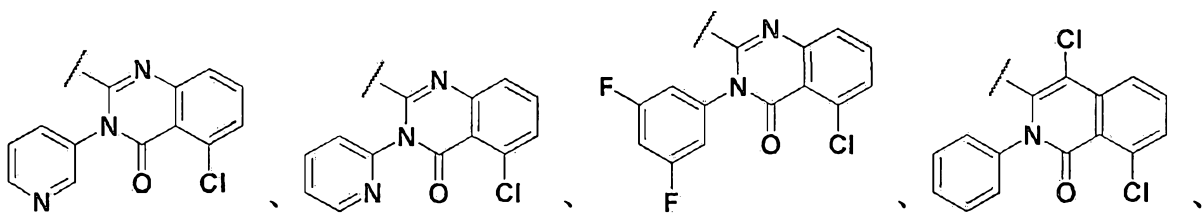
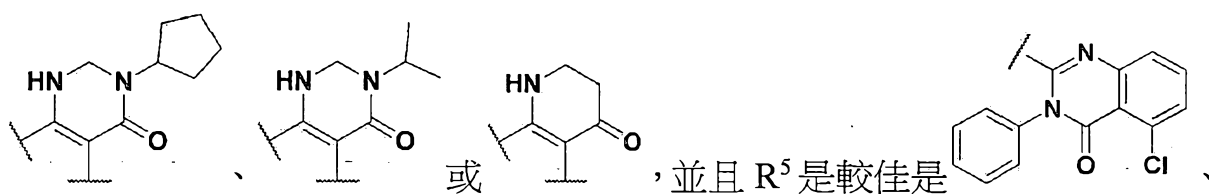
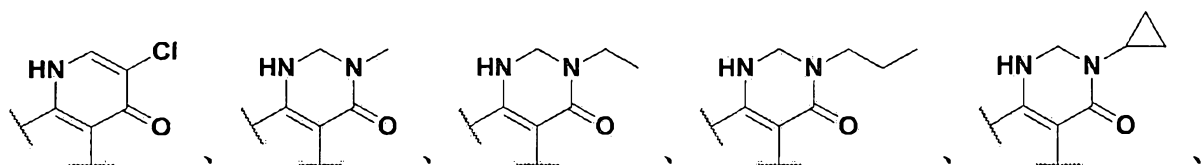
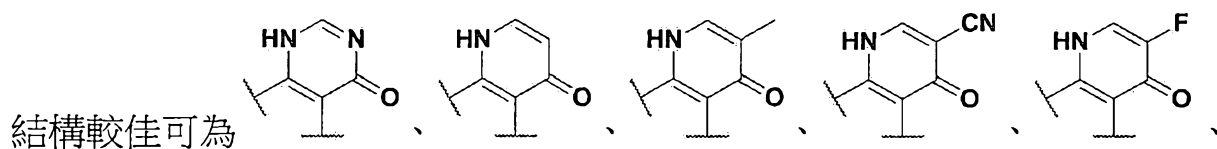
[化學式 1A]

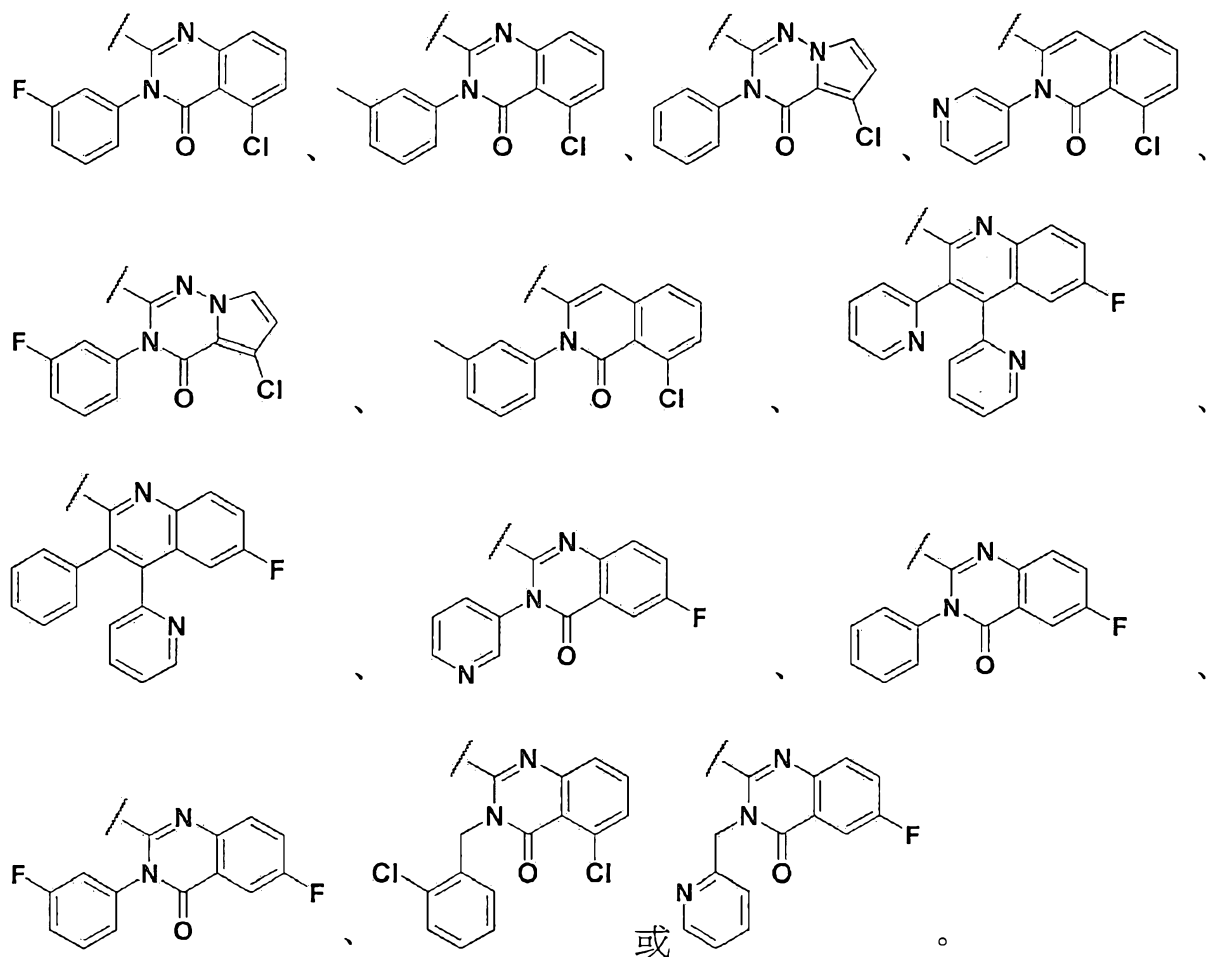


在化學式 1A 中，

—、A、R¹、R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 是如化學式 1 中所定義。

【0041】 在本發明如化學式 1 所示的化合物中，包含 A 以及 R² 的環





【0042】 本發明如化學式 1 所示的化合物可為下列化合物：

<1> 4-(((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)；

<2> 4-(((1-(5-氯-4 側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)；

<3> 4-(((1-(5-氯-4 側氧-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-2-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)；

<4> 4-(((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)

胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-3-(3,5-difluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<5> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<6> 4-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<7> 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<8> 4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl) quinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<9> 4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-(1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl) quinoline-3-yl) ethylamino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<10> 4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<11> 4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(8-chloro-4-fluoro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one);

<12> 4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-

(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino)
pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<13> 4- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶
并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (4- (2-
(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl)
pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<14> 4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶
并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (4- (2-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl)
pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<15> 2-胺基-4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺
基) 吡啶 并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (2-amino-4- ((1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)
pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<16> 2-胺基-4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-
基) 吡啶 并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (2-amino-4- (2-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl)
pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<17> 4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -6-
甲基 吡啶 并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (4- ((1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<18> 2-胺基-4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺
基) -6- 甲基 吡啶 并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 (2-amino-4- ((1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) ;

<19> 4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -5-
側氧 -5,8- 二氫 吡啶 并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 碳化 睛 (4- ((1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)

-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile);

<20> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<21> 4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<22> 6-氯-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(6-chloro-4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<23> 6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(6-chloro-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<24> 6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(6-chloro-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<25> 2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<26> 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<27> 4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-3,4-di(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)

ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<28> 4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<29> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<30> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<31> 4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<32> 4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(5-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<33> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridine-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<34> 4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮(4-((1-(5-chloro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<35> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮(5-((1-

- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <36> 5- ((1- (5-氯-4-侧氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基)
胺基) -3- 甲基 -2,3- 二氢嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1-
(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <37> 5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺
基) -3- 甲基 -2,3- 二氢嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1- (5-chloro-3-
(3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <38> 5- ((1- (5-氯-4-侧氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基)
胺基) -3- 甲基 -2,3- 二氢嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1-
(5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <39> 5- ((1- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-
甲基 -2,3- 二氢嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <40> 3-甲基-5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-4 (1H) -酮 (3-methyl-5- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <41> 3-甲基-5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-4 (1H) -酮 (3-methyl-5- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <42> 5- ((1- (4,8-二氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 胺基)
-3- 甲基 -2,3- 二氢嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1-
(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <43> 5- ((1- (5-氟-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -3-

甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<44> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<45> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<46> 5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<47> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<48> 5-(2-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<49> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<50> 7-氨基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺

基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<51> 7-氨基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<52> 7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<53> 7-氨基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<54> 7-氨基-5-((1-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<55> 7-氨基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<56> 7-氨基-5-((1-(5-氟-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<57> 7-氨基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)

-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<58> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<59> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<60> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<61> 7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<62> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<63> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<64> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-cyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino)
-3-cyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <65> 5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環戊基
-2,3- 二 氫 嘧 啶 并 [4,5-d] 嘧 啶 -4 (1H) - 酮 (5- (1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino)
-3-cyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <66> 5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-異丙基
-2,3- 二 氫 嘧 啶 并 [4,5-d] 嘧 啶 -4 (1H) - 酮 (5- (1-
(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino)
-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <67> 5- (1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙胺基) -3-異丙基
-2,3- 二 氫 嘧 啶 并 [4,5-d] 嘧 啶 -4 (1H) - 酮 (5- (1-
(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propylamino)
-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <68> 5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶
并 [4,5-d] 嘧 啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1-
(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;
- <69> 5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基)
胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H) -酮(5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl)
-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H)
-one) ;
- <70> 5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺
基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl)
-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4
(1H) -one) ;
- <71> 5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基)
胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl)
-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H)

-one) ;

<72> 5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<73> 5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<74> 5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮(5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<75> 5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- ((1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<76> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<77> 5- (2- (8-氯-1-側氧-2- (吡啶-3-基) -1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮(5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-(pyridine-3-yl)-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<78> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮(5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<79> 5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-

基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<80> 5- (2- (5-氯-4-侧氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<81> 5- (2- (5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<82> 5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-侧氧-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<83> 7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<84> 7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-侧氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<85> 7-氨基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<86> 7-氨基-5- ((1- (5-氯-4-侧氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-

(m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<87> 7-胺基-5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<88> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<89> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<90> 7-胺基-5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<91> 7-胺基-5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- ((1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<92> 7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<93> 7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶 -4 (1H) - 酮 (7-amino-5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<94> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl))-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<95> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl))-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<96> 7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<97> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<98> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl))-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<99> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮 (4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (6H) -one);

<100> 4-((1-(8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮 (4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)

-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (6H) -one)。

【0043】 較佳地，本發明如化學式 1 所示的化合物，可以為下列光學異構物化合物：

<1> (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<2> (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<3> (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-2-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<4> (S) -4- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-3- (3,5-difluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<5> (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<6> (S) -4- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<7> (S) -4- ((1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (6-fluoro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one)；

<8> (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<9> (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl)quinoline-3-yl)ethylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<10> (S)-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<11> (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-4-fluoro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<12> (S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<13> (S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<14> (S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<15> (S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-2-amino-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)

pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<16> (S) -2-氨基-4- (2- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -2-amino-4- (2- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<17> (S) -4- ((1- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<18> (S) -2-氨基-4- ((1- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -2-amino-4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<19> (S) -4- ((1- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -5-侧氧-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳腈 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile);

<20> (S) -4- ((1- (8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基) 乙基) 氨基) -6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<21> (S) -4- ((1- (5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) -6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<22> (S) -6-氯-4- ((1- (5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 氨基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -6-chloro-4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<23> (S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-6-chloro-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<24> (S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-6-chloro-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<25> (S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<26> (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<27> (S)-4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3,4-di(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<28> (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<29> (S)-4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<30> (S)-4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

<31> (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one);

基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (6-fluoro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<32> (S) -4- ((1- (5-氯-3- (2-氯苯甲基) -4-側氧-3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-3- (2-chlorobenzyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<33> (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-2-基甲基) -3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (6-fluoro-4-oxo-3- (pyridine-2-yl)methyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<34> (S) -4- ((1- (5-氯-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one);

<35> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<36> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<37> (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<38> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)

-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<39> (S) -5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<40> (S) -3-甲基-5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -3-methyl-5- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<41> (S) -3-甲基-5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -3-methyl-5- ((1- (2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<42> (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<43> (S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<44> (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<45> (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<46> (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡

咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<47> (S)-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<48> (S)-5-(2-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<49> (S)-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<50> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<51> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<52> (S)-7-氨基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<53> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<54> (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<55> (S) -7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<56> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<57> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<58> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<59> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)

-7-amino-5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl)
-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<60> (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<61> (S) -7-胺基-5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- (2- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<62> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) -3-ethyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<63> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) -3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<64> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) -3-cyclopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<65> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) -3-cyclopentyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<66> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-

異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<67> (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<68> (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<69> (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<70> (S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<71> (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<72> (S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<73> (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-

(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<74> (S) -5- ((1-(2-喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1-(2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<75> (S) -5- ((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<76> (S) -5- (2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<77> (S) -5- (2-(8-氯-1-側氧-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氢異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2-(8-chloro-1-oxo-2-(pyridine-3-yl) -1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<78> (S) -5- (2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<79> (S) -5- (2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氢喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<80> (S) -5- (2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<81> (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<82> (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<83> (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<84> (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<85> (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<86> (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<87> (S) -7-胺基-5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethylamino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) ;

<88> (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]

三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<89> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<90> (S) -7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<91> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<92> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<93> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<94> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one);

<95> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-(2-

(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<96> (S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<97> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

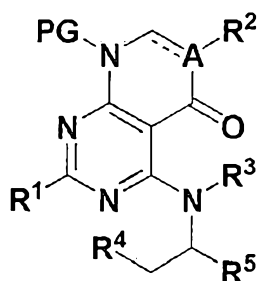
<98> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one);

<99> (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(6H)-one);

<100> (S)-4-((1-(8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮((S)-4-((1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(6H)-one)。

【0044】 本發明亦提供如化學式 1 所示之化合物的中間化合物(intermediate compound)或其光學異構物，該中間化合物如化學式 1B 所示。

[化學式 1B]



在化學式 1B 中，

---、A、R¹、R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 如化學式 1 中所定義；以及

PG 是選自於下列所構成之群組中的胺保護基：t-丁基氧基羰基（t-butyloxycarbonyl，Boc）、苄氧羰基（carbobenzyloxy，Cbz）、9-芴基甲氧基羰基（9-fluorenylmethyloxycarbonyl，Fmoc）、乙醯基（acetyl，Ac）、苯甲醯基（benzoyl，Bz）、苯甲基（benzyl，Bn）、對-甲氧苯甲基（p-methoxybenzyl，PMB）、3,4-二甲氧苯甲基（3,4-dimethoxybenzyl，DMPM）、對-甲氧苯基（p-methoxyphenyl，PMP）、甲苯磺醯基（tosyl，Ts）、2,2,2-三氯乙氧羰基（2,2,2-trichloroethoxycarbonyl，Troc）、2-三甲基矽烷基乙氧羰基（2-trimethylsilylethoxycarbonyl，Teoc），以及芳氧基羰基（aryloxycarbonyl，Alloc）。

【0045】 如化學式 1B 所示的化合物是如化學式 1 所示的化合物的中間物（intermediate），可藉由移除 PG 的胺保護基而進行製備。

【0046】 本發明的如化學式 1 所示的化合物可以醫藥上可接受的鹽類的形式加以利用，其中該鹽類較佳地是由醫藥上可接受的游離酸（pharmaceutically acceptable free acid）所形成的酸加成鹽（acid addition salt）。此處的酸加成鹽可來自於無機酸（inorganic acid），諸如氫氯酸（hydrochloric acid）、硝酸（nitric acid）、磷酸（phosphoric acid）、硫酸（sulfuric acid）、氫溴酸（hydrobromic acid）、氫碘酸（hydriodic acid）、亞硝酸（nitrous acid）以及亞磷酸（phosphorous acid）；無毒有機酸（non-toxic organic acid），諸如脂肪族單/二羧酸鹽（aliphatic mono/dicarboxylate）、苯基-取代的脂肪族羧酸鹽（phenyl-substituted alkanoate）、羥基脂肪族羧酸鹽（hydroxy alkanoate）、脂肪族二羧酸鹽（alkandioate）、芳香酸（aromatic acid）以及脂肪族/芳香族磺酸（aliphatic/aromatic sulfonic acid）；或者有機酸（organic

acid), 諸如醋酸 (acetic acid)、苯甲酸 (benzoic acid)、檸檬酸 (citric acid)、乳酸 (lactic acid)、順丁烯二酸 (maleic acid)、葡萄糖酸 (gluconic acid)、甲磺酸 (methanesulfonic acid)、4-甲苯磺酸 (4-toluenesulfonic acid)、酒石酸 (tartaric acid) 以及丁烯二酸 (fumaric acid)。醫藥上無毒鹽類 (pharmaceutically non-toxic salt) 可為：硫酸鹽 (sulfate)、焦硫酸鹽 (pyrosulfate)、硫酸氫鹽 (bisulfate)、亞硫酸鹽 (sulphite)、亞硫酸氫鹽 (bisulphite)、硝酸鹽 (nitrate)、磷酸鹽 (phosphate)、磷酸一氫鹽 (monohydrogen phosphate)、磷酸二氫鹽 (dihydrogen phosphate)、偏磷酸鹽 (metaphosphate)、焦磷酸鹽 (pyrophosphate)、氯鹽 (chloride)、溴化物 (bromide)、碘化物 (iodide)、氟化物 (fluoride)、醋酸鹽 (acetate)、丙酸鹽 (propionate)、癸酸鹽 (decanoate)、辛酸鹽 (caprylate)、丙烯酸鹽 (acrylate)、蟻酸鹽 (formate)、異丁酸鹽 (isobutylate)、癸酸鹽 (caprate)、庚酸鹽 (heptanoate)、丙炔酸鹽 (propiolate)、草酸鹽 (oxalate)、丙二酸鹽 (malonate)、琥珀酸鹽 (succinate)、辛二酸鹽 (suberate)、癸二酸鹽 (sebacate)、延胡索酸鹽 (fumarate)、馬來酸鹽 (maleate)、丁炔-1,4-二羧酸鹽 (butyne-1,4-dioate)、己烷-1,6-二羧酸鹽 (hexane-1,6-dioate)、苯甲酸鹽 (benzoate)、氯苯甲酸鹽 (chlorobenzoate)、甲基苯甲酸鹽 (methylbenzoate)、二硝苯甲酸鹽 (dinitrobenzoate)、羥苯甲酸鹽 (hydroxybenzoate)、甲氧苯甲酸鹽 (methoxybenzoate)、酞酸鹽 (phthalate)、對苯二甲酸鹽 (terephthalate)、苯磺酸鹽 (benzenesulfonate)、甲苯磺酸鹽 (toluenesulfonate)、氯苯磺酸鹽 (chlorobenzenesulfonate)、荳磺酸鹽 (xylenesulfonate)、苯乙酸鹽 (phenylacetate)、苯丙酸鹽 (phenylpropionate)、苯丁酸鹽 (phenylbutylate)、檸檬酸鹽 (citrate)、乳酸鹽 (lactate)、羥丁酸鹽 (hydroxybutylate)、甘醇酸鹽 (glycolate)、蘋果酸鹽 (malate)、酒石酸鹽 (tartrate)、甲磺酸鹽 (methanesulfonate)、丙磺酸鹽 (propanesulfonate)、萘-1-磺酸鹽 (naphthalene-1-sulfonate)、萘-2-磺酸鹽 (naphthalene-2-sulfonate) 以及杏仁酸鹽 (mandelate)。

【0047】 本發明中的酸加成鹽可藉由那些本技術領域中習知的傳統方法進行製備。例如，將如化學式 1 所示的化合物溶於如甲醇 (methanol)、

乙醇 (ethanol)、丙酮 (acetone)、二氯甲烷 (methylene chloride) 或乙腈 (acetonitrile) 等有機溶劑 (organic solvent) 中，將有機酸或無機酸添加至有機溶劑俾以誘發沉澱 (precipitation)。接著，過濾沉澱物 (precipitate) 並進行乾燥以得出鹽類。或者，在減壓 (reduced pressure) 環境下蒸餾溶劑以及過量的酸，接著進行乾燥以得出鹽類。或者，以有機溶劑將該沉澱物進行結晶化俾以得出鹽類。

【0048】 一醫藥上可接受的金屬鹽 (pharmaceutically acceptable metal salt) 可藉由利用鹼 (base) 而進行製備。鹼金屬 (alkali metal) 鹽或鹼土金屬鹽 (alkali earth metal salt) 是藉由下列方法而製得：將化合物溶於過量的鹼金屬氫氧化物 (alkali metal hydroxide) 或鹼土金屬氫氧化物溶液 (alkali earth metal hydroxide solution) 中；對不可溶的化合物鹽類進行過濾；蒸發剩餘的溶液並且乾燥。在此時，金屬鹽較佳是以鈉 (sodium)、鉀 (potassium) 或鈣 (calcium) 鹽之醫藥上適合的形式而製備。對應的銀鹽 (silver salt) 是藉由鹼金屬或鹼土金屬鹽與如硝酸銀 (silver nitrate) 等適當的銀鹽進行反應而加以製備。

【0049】 本發明不僅包括如化學式 1 所示的化合物且亦包括其醫藥上可接受的鹽類，以及可由該化合物所生成的溶劑化物 (solvate)、光學異構物或水合物 (hydrate)。

【0050】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 1 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2 所示的化合物與如化學式 3 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 2A 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 4 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 5 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 5 所示的化合物與如化學式 6 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 7 所示的化合物；

步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 7 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 8 所示的化合物；

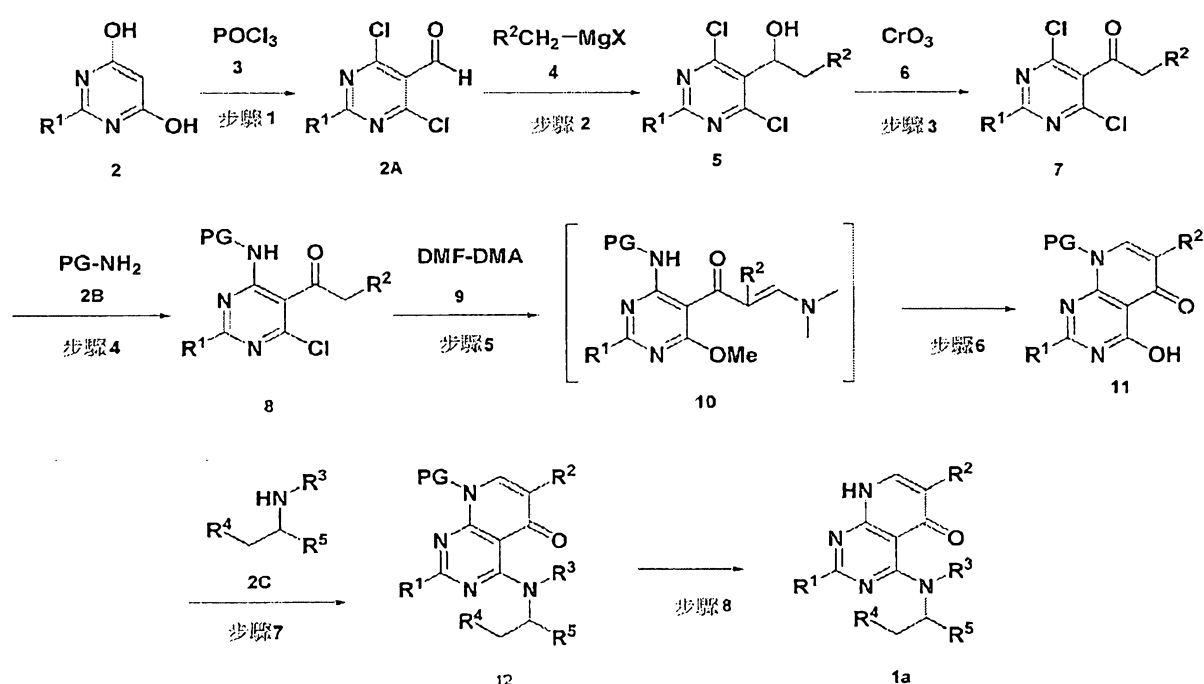
步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 8 所示的化合物與如化學式 9 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 10 所示的化合物；

步驟 6：將步驟 5 中所製備出的如化學式 10 所示的化合物在酸性環境下進行反應，以製備出如化學式 11 所示的化合物；

步驟 7：將步驟 6 中所製備出的如化學式 11 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 12 所示的化合物；以及

步驟 8：在酸性環境下將步驟 7 中所製備出的如化學式 12 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1a 所示的化合物。

[反應公式 1]



在反應公式 1 中，

PG 是胺保護基；

如化學式 1a 所示的化合物，是如化學式 1 所示之化合物的衍生物，其中 --- 是雙鍵，而 A 是碳，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0051】 以下將針對本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法進行更詳細的說明。

【0052】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步

驟 1 是藉由將如化學式 2 所示的化合物與如化學式 3 所示的化合物進行反應，而得出如化學式 2A 所示的化合物。

【0053】 在此時，如化學式 3 所示的化合物可例如為 ZnCl_2 、 SnCl_2 、 SnCl_4 、 FeCl_2 、 FeCl_3 以及 POCl_3 ，它們可被用來作為等效物 (equivalent) 或餘物 (excess)。在這些化合物當中， POCl_3 是較佳的。

【0054】 在步驟 1 中，使用了能夠提供碳以形成如化學式 2A 所示的化合物的醛 (aldehyde) 化合物。此處並不限制可提供碳的化合物，但較佳可為二甲基甲醯胺 (dimethylformamide)。

【0055】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 2 是藉由將步驟 1 中所製備出的如化學式 2 所示的化合物與如化學式 4 所示的化合物 (格任亞試劑 (Grignard reagent)) 進行反應，而得出如化學式 5 所示的化合物。

【0056】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 3 是藉由將步驟 2 中所製備出的如化學式 5 所示的化合物與如化學式 6 所示的化合物進行反應，而得出如化學式 7 所示的化合物。

【0057】 特別地，步驟 3 是藉由將如化學式 5 所示的醇化合物 (alcohol compound) 與如化學式 6 所示的氧化劑 (oxidant) 進行反應，以製備出如化學式 7 所示的醛化合物 (aldehyde compound)。在此時，如化學式 6 所示的氧化劑可為氯鉻酸吡啶鹽 (pyridinium chlorochromate, PCC)、二鉻酸吡啶鹽 (pyridinium dichromate, PDC) 以及 CrO_3 ，它們被用來作為等效物或餘物。在這些化合物當中， CrO_3 是較佳的。

【0058】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 4 是藉由將步驟 3 中所製備出的如化學式 7 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物進行反應，而得出如化學式 8 所示的化合物。

【0059】 在此時，在如化學式 2B 所示的化合物中，PG 是胺保護基，而該胺保護基可為 t-丁基氧基羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、9-芴基甲基氧基羰基 (Fmoc)、乙醯基 (Ac)、苯甲醯基 (Bz)、苯甲基 (Bn)、對-甲氧苯甲基 (PMB)、3,4-二甲氧苯甲基 (DMPM)、p-甲氧苯基 (PMP)、甲苯磺醯基 (Ts)、2,2,2-三氯乙氧羰基 (Troc)、2-三甲基矽烷基乙氧羰基 (Teoc)

或芳氧基羰基 (Alloc)，而較佳為對-甲氧苯甲基 (PMB)。

【0060】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 5 是藉由將步驟 4 中所製備出的如化學式 8 所示的化合物與 DMF-DMA (二甲基甲醯胺-二甲基縮醛)(如化學式 9 所示的化合物)進行反應，而得出如化學式 10 所示的化合物。

【0061】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 6 是藉由將步驟 5 中所製備出的如化學式 10 所示的化合物在酸性環境下進行反應，而得出如化學式 11 所示的化合物。

【0062】 在此時，酸可為 HCl、H₂SO₄、溴酸 (bromic acid) 以及醋酸，它們可被用來作為等效物或餘物。在這些化合物當中，醋酸是較佳的。

【0063】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 7 是藉由將步驟 6 中所製備出的如化學式 11 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物進行反應，而得出如化學式 12 所示的化合物。

【0064】 特別地，步驟 3 是在 (苯并三唑-1-基氧基) 三 (二甲胺基) 六氟磷酸鏷 (BOP) ((benzotriazole-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP)) 以及鹼存在的環境下，將如化學式 11 所示的化合物以及如化學式 2C 所示的化合物進行脫水-縮合 (dehydration-condensation) 反應，以製備出如化學式 1 所示的化合物。

【0065】 在此時，此處的鹼可為如吡啶 (pyridine)、三乙胺 (trimethylamine)、N,N-二異丙基乙胺 (N,N-diisopropylethylamine, DIPEA) 以及 1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯 (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, DBU) 等有機鹼 (organic base)，或為如氫氧化鈉 (sodium hydroxide)、碳酸鈉 (sodium carbonate)、碳酸鉀 (potassium carbonate)、碳酸銫 (cesium carbonate) 以及氫化鈉 (sodium hydride) 等無機鹼 (inorganic base)，它們可被獨立地用來作為等效物或餘物或混合在一起。在這些化合物當中，1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯 (DBU) 是較佳的。

【0066】 如化學式 1 所示的化合物，其立體選擇性 (stereo-selectivity) 是藉由步驟 7 中所使用的如化學式 2C 所示的化合物的立體選擇性而決定。因此，如化學式 1 所示的化合物，其光學異構物可藉由利用如化學式 2C 所

示的化合物的光學異構物而進行製備。

【0067】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，步驟 8 是在酸性環境下，藉由移除步驟 7 中所製備出的如化學式 12 所示的化合物的胺保護基，而得出如化學式 1a 所示的化合物。

【0068】 在此時，酸可為 HCl、H₂SO₄、醋酸以及三氟乙酸 (trifluoroacetic acid)，它們可被用來作為等效物或餘物。在這些化合物當中，三氟乙酸是較佳的。

【0069】 在本發明之用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法中，反應公式 1 的各個步驟可藉由那些本技術領域中所習知的傳統方法而執行，以及在此時，適用的鹼可為如吡啶、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA) 以及 1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯 (DBU) 等有機鹼，或如氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨以及氫化鈉等無機鹼。它們可被獨立地用來作為等效物或餘物或混合。可接受的反應溶劑 (reaction solvent) 可例如是：四氫呋喃 (tetrahydrofuran, THF)；二口呋烷 (dioxane)；醚溶劑 (ether solvent)，諸如乙醚 (ethyl ether) 以及 1,2-二甲氧乙烷 (1,2-dimethoxyethane)；低級醇 (lower alcohol)，諸如甲醇、乙醇、丙醇以及丁醇；二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基亞砜 (dimethylsulfoxide, DMSO)、二氯甲烷 (dichloromethane, DCM)、二氯乙烷 (dichloroethane)、水、甲苯磺酸鹽、氯苯磺酸鹽、萘磺酸鹽、乙酸乙酯 (ethylacetate)、苯乙酸鹽、苯丙酸鹽、苯丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、羥丁酸鹽、甘醇酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丙磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽以及杏仁酸鹽。反應溶劑可被獨立地添加，或以上述溶劑之混合物之方式進行添加。

【0070】 如上文中所解釋的，本發明的如反應公式 1 所示的製備方法不僅是一種用於簡單地製備如化學式 11 所示的化合物之新穎方法，如化學式 11 所示的化合物係為如化學式 1 所示化合物的中間物之一；其亦是一種自如化學式 1 所示之化合物製備出各種吡啶并-嘧啶衍生物 (pyrido-pyrimidine derivative) 的有益方法，其係藉由將如化學式 11 所示的化合物與對羥基 (-OH) 有反應的化合物進行反應，該羥基為如化學式 11 所示的化合物之取代基。

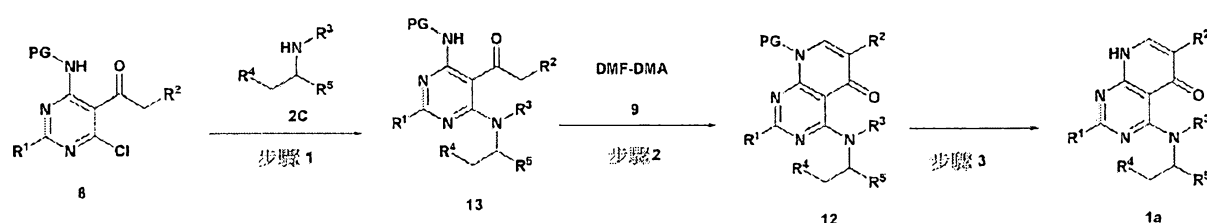
【0071】 在本發明的如反應公式 1 所示的製備方法中，如化學式 1a 所示的化合物可藉由包含如反應公式 1-a 所示的下列步驟的方法而進行製備：

步驟 1：將反應公式 1 的步驟 4 中所製備出的如化學式 8 所示的化合物以及如化學式 2C 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 13 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 13 所示的化合物以及如化學式 9 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 12 所示的化合物；以及

步驟 3：在酸性環境下將步驟 2 中所製備出的如化學式 12 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1a 所示的化合物。

[反應公式 1-a]



在反應公式 1-a 中，

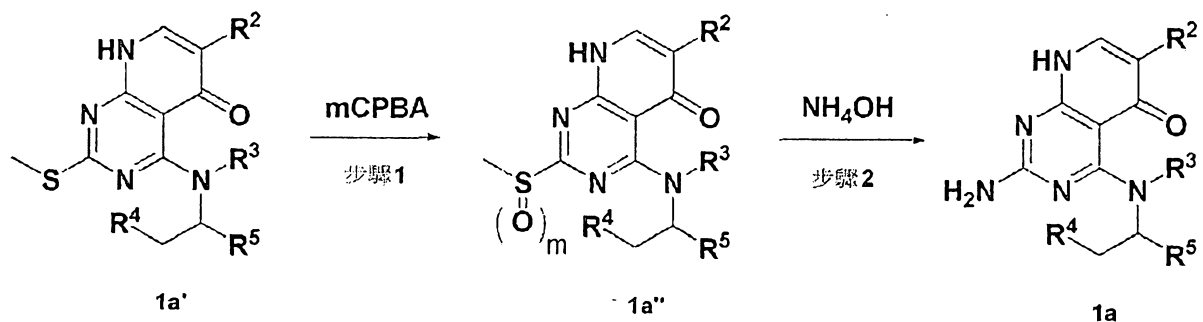
如化學式 1a 所示的化合物，是如化學式 1 所示的化合物的衍生物，其中 $\equiv$ 是雙鍵，而 A 是碳，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0072】 進一步地，在如反應公式 1 所示的製備方法中，可加入下列步驟以製備出具有 R^1 取代基 ($-\text{SCH}_3 \rightarrow -\text{NH}_2$) 之化合物，如反應公式 1-b 所示：

步驟 1：將如化學式 1a' 所示的化合物與 mCPBA (3-氯苯甲酸 (3-chlorobenzoic acid)) 進行反應，以製備出如化學式 1a'' 所示的化合物；以及

步驟 2：在 NH_4OH 的存在下，將步驟 1 中所製備出的如化學式 1a'' 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 1a 所示的化合物，其中 R^1 是 $-\text{NH}_2$ 。

[反應公式 1-b]



在反應公式 1-b 中，

如化學式 1a 所示的化合物，是如化學式 1 所示的化合物的衍生物，其中 $\equiv$ 是雙鍵，而 A 是碳，且 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。M 是 1 或 2。

【0073】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示化合物之方法，其包含如反應公式 2 中所示的下列步驟：

步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物以及如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物以及如化學式 16 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 17 所示的化合物；

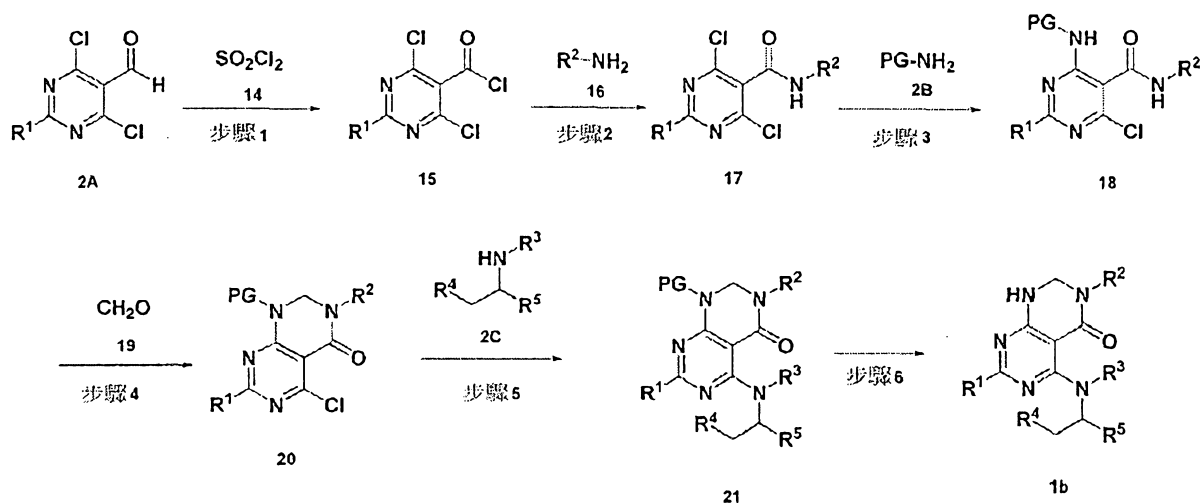
步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 17 所示的化合物以及如化學式 2B 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 18 所示的化合物；

步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 18 所示的化合物以及如化學式 19 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 20 所示的化合物；

步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 20 所示的化合物以及如化學式 2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 21 所示的化合物；以及

步驟 6：在酸性環境下將步驟 5 中所製備出的如化學式 21 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1b 所示的化合物。

[反應公式 2]



在反應公式 2 中，

PG 是胺保護基；

如化學式 1b 所示的化合物，是如化學式 1 所示的化合物的衍生物，其中 --- 是單鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0074】 反應公式 2 所示的製備方法中的各個步驟，係透過相同或類似於前述反應公式 1 的方法或本技術領域中所習知的傳統方式的方法來進行。

【0075】 因此，本發明的如反應公式 2 所示的製備方法不僅是一種用於簡單地製備如化學式 20 所示的化合物之新穎方法，如化學式 20 所示的化合物係為如化學式 1 所示化合物的中間物之一；其亦是一種自如化學式 1 所示之化合物製備出各種二氫嘧啶并-嘧啶衍生物（dihydro pyrimido-pyrimidine derivative）的有益方法，其係藉由將如化學式 20 所示的化合物與對氯化物（chloride）（ $-\text{Cl}$ ）有反應的化合物進行反應，該氯化物為如化學式 20 所示的化合物之取代基。

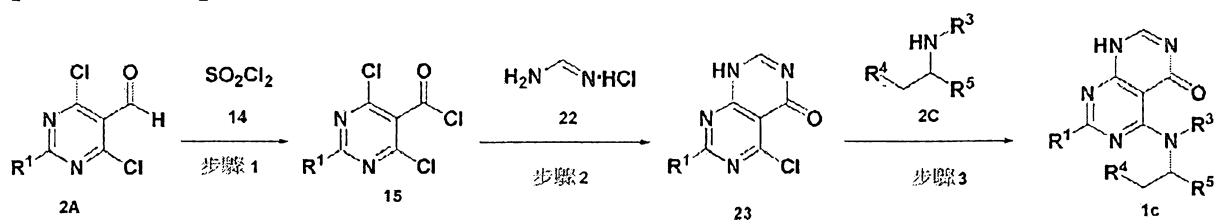
【0076】 本發明亦提供一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如反應公式 3 中所示的下列步驟：

步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物以及如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物以及如化學式 22 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 23 所示的化合物；以及

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 23 所示的化合物以及如化學式 2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 1c 所示的化合物。

[反應公式 3]



在反應公式 3 中，

如化學式 1c 所示的化合物，是如化學式 1 所示的化合物的衍生物，其中 $\equiv$ 是雙鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0077】 反應公式 3 所示的製備方法中的各個步驟，係透過相同或類似於前述反應公式 1 的方法或本技術領域中所習知的傳統方式的方法來進行。

【0078】 因此，本發明的如反應公式 3 所示的製備方法不僅是一種用於簡單地製備如化學式 23 所示的化合物之新穎方法，如化學式 23 所示的化合物係為如化學式 1 所示的化合物的中間物之一；其亦是一種自如化學式 1 所示之化合物製備出各種嘧啶并-嘧啶衍生物（pyrimido-pyrimidine derivative）的有益方法，其係藉由將如化學式 23 所示的化合物與對氯化物（-Cl）有反應的化合物進行反應，該氯化物為如化學式 23 所示的化合物之取代基。

【0079】 在如反應公式 3 所示的製備方法中，如化學式 1c 所示的化合物可藉由包含如反應公式 3-a 中所示下列步驟的方法而進行製備：

步驟 1：將反應公式 3 的步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物以及如化學式 24 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 25 所示的化合物；

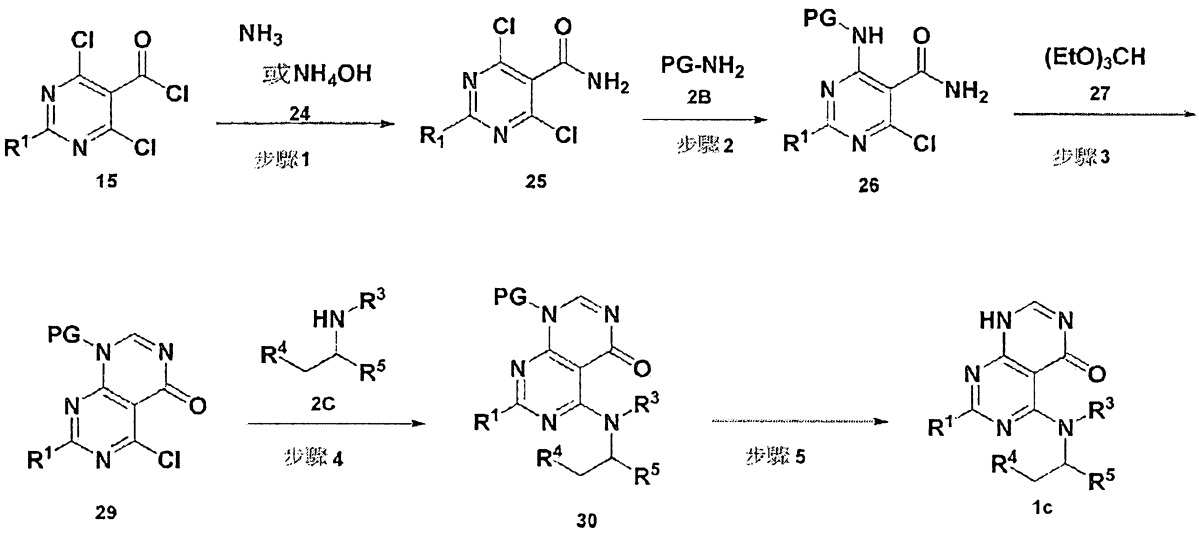
步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 25 所示的化合物以及如化學式 2B 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 26 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 26 所示的化合物以及如化學式 27 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 29 所示的化合物；

步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 29 所示的化合物以及如化學式 2C 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 30 所示的化合物；以及

步驟 5：在酸性環境下將步驟 4 中所製備出的如化學式 30 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1b 所示的化合物。

[反應公式 3-a]



在反應公式 3-a 中，

PG 是胺保護基；

如化學式 1c 所示的化合物，是如化學式 1 所示的化合物的衍生物，其中 --- 是雙鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

【0080】 本發明亦提供一種用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0081】 本發明的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其特徵在於選擇性抑制 (selective inhibition) 選自於由 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 以及 PI3K γ 所構成之群組的 PI3 激酶。

【0082】 特別地，PI3 激酶相關疾病包括癌症、自體免疫疾病以及呼吸道疾病。

【0083】 此處的癌症可為：如骨髓化生 (myeloid metaplasia)、慢性骨髓單核球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia)、急性淋巴母細胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia)、急性類紅血球性白血病 (acute erythroid leukemia)、霍奇金氏/非霍奇金氏病 (Hodgikin's/non-Hodgikin's disease)、B-細胞淋巴瘤 (B-cell lymphoma)、急性 T-細胞白血病 (acute T-cell leukemia)、骨髓增生不良症候群 (myelodysplastic syndrome)、漿細胞功能異常 (plasma cell dysfunction)、毛細胞白血病 (hairy cell leukemia)、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 以及淋巴瘤 (lymphoma) 等血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤。

【0084】 此處的自體免疫疾病包括類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群。

【0085】 此處的呼吸道疾病包括慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD)、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症。

【0086】 本案發明人研究本發明的如化學式 1 所示的化合物對於 PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的抑制作用。因此，本發明的化合物被證實於抑制 PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 方面相當優異。特別地，即使在低濃度下，對於 PI3 激酶 γ 或 δ 的抑制作用更為獨特 (參見實驗例 1 至 4)。

【0087】 因此，本發明的化合物扮演一有如 PI3 激酶抑制劑 (PI3 kinase inhibitor) 的角色，藉此其可有效地預防或治療 PI3 激酶相關疾病，包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群等自體免疫疾病，以及如慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD)、鼻炎、氣喘、慢性支氣管

炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症等呼吸道疾病。

【0088】 本發明的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物或其醫藥上可接受的鹽類，可混合以常用的稀釋劑 (diluent) 或如充填劑 (filler)、增量劑 (extender)、黏合劑 (binder)、潤濕劑 (wetting agent)、崩散劑 (disintegrating agent) 以及界面活性劑 (surfactant) 等賦形劑 (excipient) 而進行製備，而用於口服 (oral) 或腸胃外投藥 (parenteral administration)。

【0089】 用於口服投藥的劑型 (formulation) 可為錠劑 (tablet)、丸劑 (pill)、硬式/軟式膠囊 (hard/soft capsule)、溶液 (solution)、懸浮液 (suspension)、乳化液 (emulsion)、糖漿 (syrup)、顆粒 (granule) 以及沖劑 (elixir) 等等。這些劑型除了活性成分之外，還包括如乳糖 (lactose)、右旋糖 (dextrose)、蔗糖 (sucrose)、甘露糖醇 (mannitol)、山梨糖醇 (sorbitol)、纖維素 (cellulose) 和/或甘胺酸 (glycine) 等稀釋劑以及如矽 (silica)、滑石 (talc)、硬脂酸 (stearate) 及其鎂或鈣鹽和/或聚乙二醇 (polyethylene glycol) 等潤滑劑 (lubricant)。錠劑可包括如矽酸鋁鎂 (magnesium aluminum silicate)、澱粉糊 (starch paste)、明膠 (gelatin)、甲基纖維素 (methylcellulose)、羧甲基纖維素鈉 (sodium carboxymethylcellulose) 和/或聚乙炔氫吡咯酮 (polyvinylpyrrolidone) 等黏著劑 (binding agent)，有必要時可額外添加如澱粉 (starch)、瓊脂糖 (agarose)、海藻酸 (alginic acid) (含其鈉鹽、共沸混合物 (azeotropic mixture) 和/或吸收劑 (absorbent)) 等崩散劑、呈色劑 (coloring agent)、風味劑 (flavour) 以及甜味劑 (sweetener)。

【0090】 包含如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物或以其醫藥上可接受的鹽類作為活性成分之醫藥組成物，可透過腸胃外投藥，前述腸胃外投藥包括皮下注射 (subcutaneous injection)、靜脈內注射 (intravenous injection)、肌肉內注射 (intramuscular injection) 或胸腔內注射 (intrathoracic injection)。

【0091】 為了製備以腸胃外投藥劑型的組成物，如化學式 1 所示的化合物或其醫藥上可接受的鹽類與一安定劑 (stabilizer) 或緩衝劑 (buffering

agent) 於水中進行混合，以產生溶液或懸浮液，接著將其配製為安瓿 (ampoule) 或小瓶 (vial)。此處的組成物可被滅菌以及額外地含有防腐劑 (preservative)、安定劑、可濕性粉劑 (wetable powder) 或乳化劑 (emulsifier)、用於調節滲透壓 (osmotic pressure) 的鹽類和/或緩衝液以及其它治療上有用的物質 (therapeutically useful material)，該組成物可藉由傳統的混合 (mixing)、造粒 (granulating) 或包覆等方法 (coating method) 進行配製。

【0092】 包含本發明的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物或以其醫藥上可接受的鹽類作為活性成分的醫藥組成物，其有效劑量 (effective dosage) 會根據年齡 (age)、體重 (weight)、性別 (gender)、投藥方式 (administration method)、健康狀況 (health condition) 以及疾病的嚴重程度 (severity of disease) 而定。成人病患 (70 Kg) 的劑量是 0.1 至 1000 mg/天，較佳是 1 至 500 mg/天，其投藥頻率可為一天數次，較佳則是一天一次或一天兩次。

【0093】 包含本發明的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物或以其醫藥上可接受的鹽類作為活性成分的醫藥組成物，可單獨施用，或與外科手術 (surgical operation)、激素療法 (hormone therapy)、化學療法 (chemo-therapy) 以及生物調節劑 (biological regulator) 一起進行施用。

【0094】 此外，本發明提供一種用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的健康食品組成物，其包含前述的雜芳基衍生物、其光學異構物，或其醫藥學上可接受的鹽類，以作為活性成分。

【0095】 此處的 PI3 激酶相關疾病包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群等自體免疫疾病，以及如慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD)、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症等

呼吸道疾病。

【0096】 本發明的如化學式 1 所示的化合物作用有如 PI3 激酶抑制劑，因此其可添加至包括食品以及飲料等機能性保健食品 (health functional supplement) 中，作為用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的健康食品組成物。

【0097】 本發明的如化學式 1 所示的化合物可用來作為一食品添加物 (food additive)。在本案中，本發明的化合物可按原樣添加，或是依傳統方法而與其它食品成分 (food component) 混合後添加。活性成分的混合比例可根據使用的目的 (例如預防或改善) 而調整。一般而言，為了生產健康食品或飲料，本發明的化合物較佳是以 0.1 至 90 重量份 (weight part) 而添加。然而，若是為了健康與保健或調節健康狀況而需要長期投藥，含量可低於上述比例，但亦可接受較高的含量，因為本發明的化合物已證實是非常安全的。

【0098】 本發明的用於健康飲料的組成物，可如同其它飲料一樣，額外包括多種不同的風味劑或天然碳水化合物 (natural carbohydrate)。前述的天然碳水化合物可為如葡萄糖 (glucose) 以及果糖 (fructose) 等單醣 (monosaccharide)、如麥芽糖 (maltose) 以及蔗糖 (sucrose) 等雙醣、如糊精 (dextrin) 以及環糊精 (cyclodextrin) 等多醣 (polysaccharide)，以及如木糖醇 (xylitol)、山梨糖醇 (sorbitol) 以及赤藻糖醇 (erythritol) 等葡萄糖醇 (glucose alcohol) 其中之一。此外，天然的甜味劑 ((natural sweetening agent)，例如索馬甜 (thaumatin)、如甜菊糖雙苷 A (rebaudioside A) 之甜菊萃 (stevia extract)、甘草甜素 (glycyrrhizin) 等等) 以及合成的甜味劑 ((synthetic sweetening agent)，如糖精 (saccharin)、阿斯巴甜 (aspartame) 等等) 可被包括在內以作為甜味劑。100 g 的組成物中，天然碳水化合物的含量較佳是 1 至 20 g，更佳是 5 至 12 g。

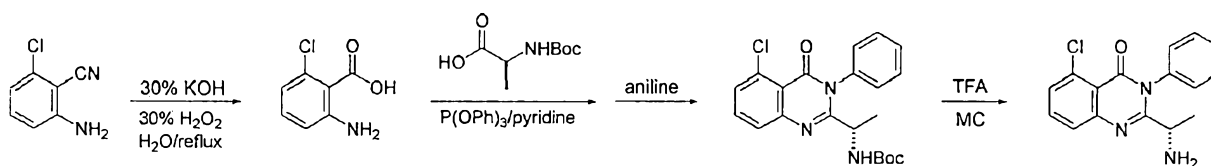
【0099】 除了上面所提及的成分之外，本發明的如化學式 1 所示的化合物可包括多種不同的營養素 (nutrient)、維生素 (vitamin)、礦物質 (mineral) (電解質 (electrolyte))、風味劑 (包括天然的風味劑以及合成的風味劑)、呈色劑與增量劑 (乳酪、巧克力等等)、果膠酸 (pectic acid) 及其鹽類、海藻酸及其鹽類、有機酸、保護性膠體增黏劑 (protective colloidal viscosifier)、

pH 調節劑 (pH regulator)、安定劑、防腐劑 (antiseptic)、甘油 (glycerin)、醇 (alcohol)、用來添加至蘇打中的碳酸化器 (carbonator) 等等。本發明的如化學式 1 所示的化合物亦可包括添加有果肉的天然果汁、水果飲料 (fruit beverage) 以及蔬菜飲料 (vegetable beverage)。

【0100】 本發明實用的以及目前較佳的具體例是如下面實施例中所示的進行例示說明。

【0101】 然而，本發明所屬技術領域中具有通常知識者瞭解，考量本揭露內容，可以在本發明的精神以及範疇內進行修飾以及改良。

【0102】 製備例 1：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-phenylquinazoline-4 (3H)-one) 的製備



【0103】 步驟 1：2-胺基-6-氯苯甲酸 (2-amino-6-chlorobenzoic acid) 的製備

【0104】 由 5 g 的 2-胺基-6-氯苯甲腈 (2-amino-6-chlorobenzonitrile) (32.77 mmol)、30% 氫氧化鉀 (potassium hydroxide) (50 mL) 以及 30% 過氧化氫水性溶液 (hydrogen peroxide aqueous solution) (3 mL) 所組成的反應混合物 (reaction mixture) 迴流加熱 12 小時，接著在室溫下冷卻。水層 (aqueous layer) 是藉由利用二乙醚 (diethyl ether) 而分離，以及接著以 12 N HCl (pH：3-4) 予以酸化俾以分離出一有機層 (organic layer)。以飽和鹽水 (saturated brine) 洗滌該有機層，接著進行分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。因此，得出 5.31 g 的標的化合物 (2-胺基-6-氯苯甲酸)，呈黃色固體 (30.95 mmol，產率：94%)。

【0105】 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 2H), 7.00-7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0106】 步驟 2：叔丁基 (S) - (1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1-

(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl carbamate
的製備

【0107】 在上面步驟 1 中所獲得的 1.00 g (5.89 mmol) 的 2-胺基-6-氯苯甲酸混合以 N-Boc-L-丙胺酸 (N-Boc-L-alanine) (1 當量)、亞磷酸三苯酯 (triphenyl phosphite) (1.2 當量) 以及無水吡啶 (anhydrous pyridine) (5 mL)。在 55°C 下攪拌反應混合物 12 小時，苯胺 (aniline) (1 當量) 添加至其中。加熱混合物 6 小時，以及接著在室溫下冷卻。混合物在減壓下濃縮，繼而以 1N HCl (pH 5-6) 予以酸化 (acidization)。藉由利用乙酸乙酯 (ethyl acetate) 萃取反應混合物，俾以分離出有機層。以飽和鹽水洗滌該有機層，接著進行分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (column chromatography) (SiO₂, 洗滌液 (eluent): 己烷/乙酸乙酯 (hexane/ethyl acetate), 10/1 -> 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物 (residue)，藉此得出 1.63 g 的呈黃色固體的標的化合物：叔丁基 (S) - (1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (4.09 mmol, 產率: 69%)。

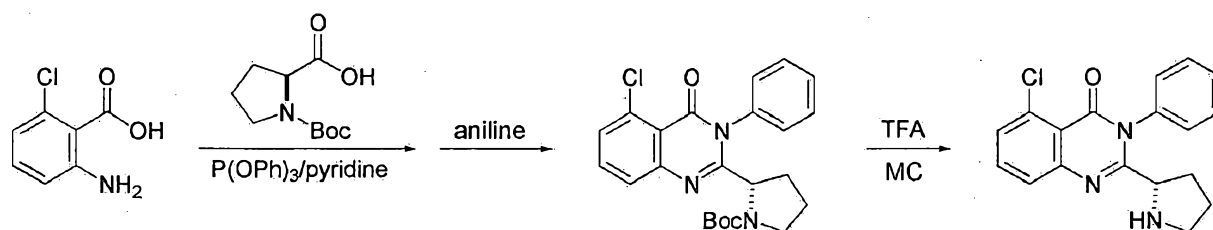
【0108】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.63 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 1.37-1.46 (m, 9H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

步驟 3: (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮
的製備

【0110】 將步驟 2 中所製備出的 1.634 g (4.09 mmol) 的叔丁基 (S) - (1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯溶於二氯甲烷 (15 mL) 中，三氟乙酸 (TFA, 5 mL) 添加至其中。在 40°C 下迴流 3 小時之後，在室溫下冷卻混合物，飽和 NaHCO₃ 水性溶液緩慢地添加至其中，俾以中和該混合物。有機層是藉由利用乙酸乙酯而萃取，以飽和鹽水予以洗滌，接著進行分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 二氯甲烷/甲醇 (dichloromethane/methanol), 20/1 -> 二氯甲烷/甲醇, 5/1) 分離殘餘物，藉此得出 1.046 g 的呈白色固體的標的化合物: (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 (3.49 mmol, 產率: 85%)。

【0111】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.64 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.27 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H)。

【0112】 製備例 2: (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮 ((S)-5-chloro-3-phenyl-2-(pyrrolidine-2-yl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0113】 步驟 1: 叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate)

【0114】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式, 5.51 g 的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯是藉由利用 3.76 g (17.47 mmol) 的 (叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸 ((tert-butoxycarbonyl)-L-proline) 而製備, 為米黃色固體 (12.94 mmol, 產率: 74%)。

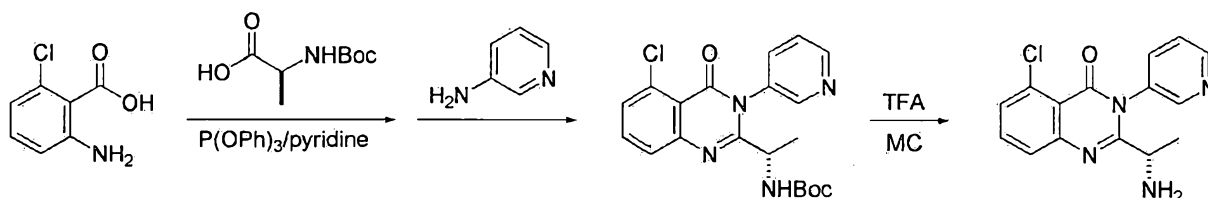
【0115】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.61 (m, 6H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 1.86-2.06 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.30 (s, 9H)。

【0116】 步驟 2: (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮的製備

【0117】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式, 3.3 g 的 (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮是藉由利用 5.53 g (12.99 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯而製備, 為米黃色固體 (10.13 mmol, 產率: 78%)。

【0118】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.62 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.27-7.29 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 4H)。

【0119】 製備例 3：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(pyridine-3-yl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0120】 步驟 1：叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0121】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，4.06 g 的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸酯是藉由利用 1.59 g (16.90 mmol) 的 3-胺吡啶 (3-aminopyridine) 而製備，為象牙色固體 (10.14 mmol，產率：60%)。

【0122】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.45-7.82 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26-1.31 (m, 3H)。

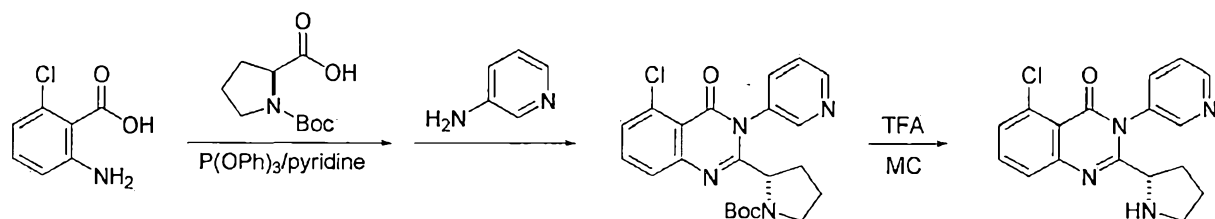
【0123】 步驟 2：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮的製備

【0124】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，2.6 g 的 (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮是藉由利用 4.08 g (10.18 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸酯而製備，為白色固體 (8.65 mmol，產率：85%)。

【0125】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 1.29 (dd, $J = 22.7$,

5.9Hz, 3H)。

【0126】 製備例 4：(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮 ((S)-5-chloro-3-(pyridine-3-yl)-2-(pyrrolidine-2-yl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0127】 步驟 1：叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate) 的製備

【0128】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，3.82 g 的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯是藉由利用 1.65 g (17.55 mmol) 的 3-胺吡啶而製備，為白色固體 (8.95 mmol，產率：51%)。

【0129】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.77 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.45-7.70 (m, 5H), 4.27-4.41 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 11.3$ Hz, 9H)。

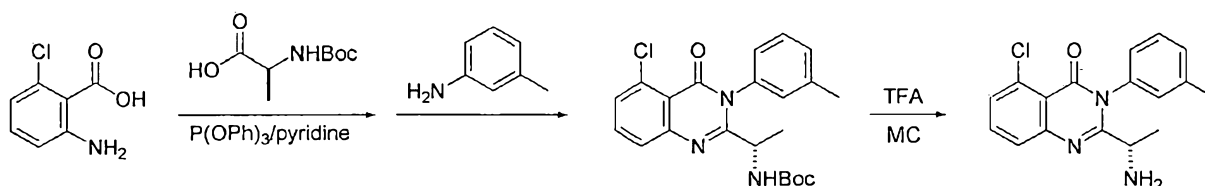
【0130】 步驟 2：(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮 ((S)-5-chloro-3-(pyridine-3-yl)-2-(pyrrolidine-2-yl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備

【0131】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，2.6 g 的 (S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮是藉由利用 3.83 g (8.97 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯而製備，為白色固體 (7.80 mmol，產率：87%)。

【0132】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.55-8.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H),

3.20-3.27 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 4H)。

【0133】 製備例 5：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基)喹啉-4(3H)-酮((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(m-tolyl)quinazoline-4(3H)-one)的製備



【0134】 步驟 1：叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯(tert-butyl (S)-(1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)carbamate)的製備

【0135】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，5.1 g 的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯是藉由利用 1.88 g (17.56 mmol) 的 m-甲苯胺(m-toluidine)而製備，為白色固體(12.29 mmol，產率：70%)。

【0136】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (s, 3H)。

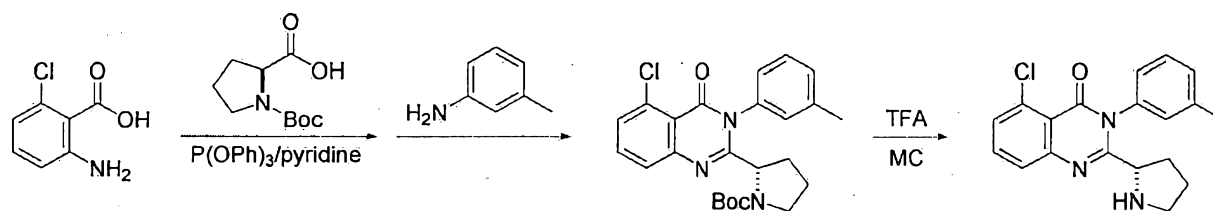
【0137】 步驟 2：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基)喹啉-4(3H)-酮的製備

【0138】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，3.0 g 的(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基)喹啉-4(3H)-酮是藉由利用 5.0 g (12.10 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯而製備，為白色固體(9.56 mmol，產率：79%)。

【0139】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.63 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.30-7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 3.66-3.73 (q, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.27-1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0140】 製備例 6：(S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-(m-甲苯基)喹

啞啞-4(3H)-酮((S)-5-chloro-2-(pyrrolidine-2-yl)-3-(m-tolyl)quinazoline-4(3H)-one)的製備



【0141】 步驟 1：(S)-叔丁基 2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫啞啞-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 ((S)-tert-butyl 2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate)

【0142】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，5.67 g 的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫啞啞-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯是藉由利用 1.87 g (17.41 mmol) 的 m-甲苯胺而製備，為黃色固體 (12.88 mmol，產率：74%)。

【0143】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.58 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.23-1.37 (m, 9H)。

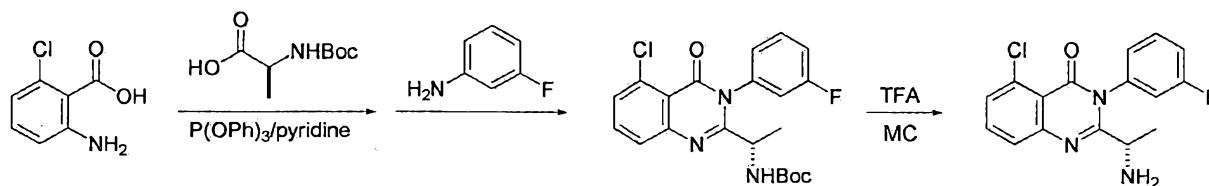
【0144】 步驟 2：(S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-(m-甲苯基)啞啞-4(3H)-酮的製備

【0145】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，4.0 g 的 (S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-(m-甲苯基)啞啞-4(3H)-酮是藉由利用 5.69 g (12.93 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫啞啞-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯而製備，為白色固體 (11.77 mmol，產率：91%)。

【0146】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.58 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.76-1.93 (m, 4H)。

【0147】 製備例 7：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)啞啞

-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -5-chloro-3- (3-fluorophenyl) quinazoline-4 (3H) -one) 的製備



【0148】 步驟 1：叔丁基 (S) - (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0149】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，4.88 g 的叔丁基 (S) - (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯是藉由利用 1.94 g (17.43 mmol) 的 3-氟苯胺 (3-fluoroaniline) 而製備，為黃色固體 (11.68 mmol，產率：67%)。

【0150】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.63 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.03-7.17 (m, 2H), 5.44-5.55 (m, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.18-1.31 (m, 3H)。

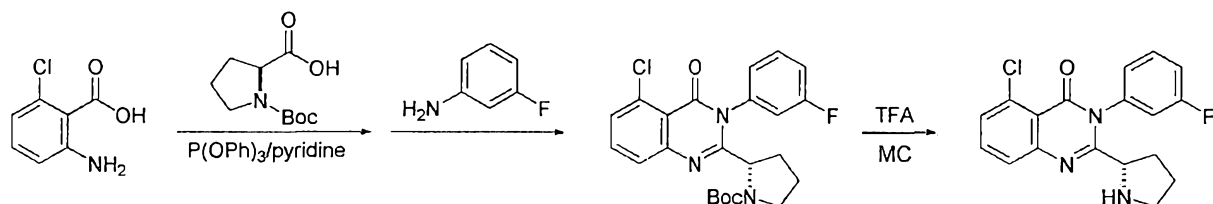
【0151】 步驟 2：(S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹啉-4 (3H) -酮的製備

【0152】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，2.4 g 的 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹啉-4 (3H) -酮是藉由利用 4.88 g (11.80 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S) - (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯而製備，為白色固體 (7.55 mmol，產率：64%)。

【0153】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 3H)。

【0154】 製備例 8：(S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮 ((S) -5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -2- (pyrrolidine-2-yl) quinazoline-4 (3H) -one)

quinazoline-4 (3H) -one) 的製備



【0155】 步驟 1：叔丁基 (S) -2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S) -2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl)) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-carboxylate) 的製備

【0156】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，6.33 g 的叔丁基 (S) -2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-羧酸酯是藉由利用 1.93 g (17.39 mmol) 的 3-氟苯胺而製備，為黃色固體 (14.26 mmol，產率：82%)。

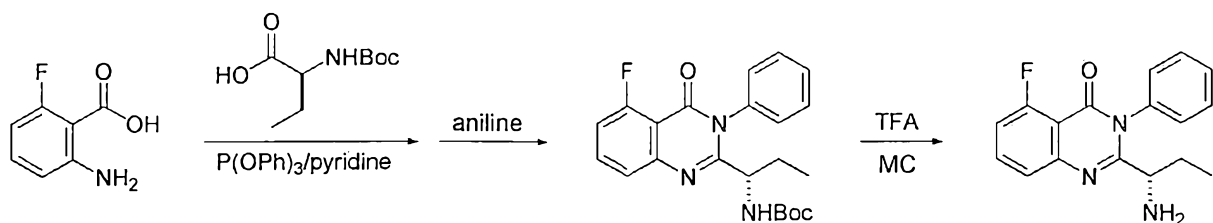
【0157】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.65 (m, 3H), 7.34-7.49 (m, 2H), 6.97-7.23 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 1H), 1.91-2.11 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.26-1.37 (m, 9H)。

【0158】 步驟 2：(S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮的製備

【0159】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，3.82 g 的 (S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮是藉由利用 6.49 g (14.62 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S) -2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-羧酸酯而製備，為白色固體 (11.11 mmol，產率：76%)。

【0160】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H)。

【0161】 製備例 9：(S) -2- (1-胺丙基) -5-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminopropyl) -5-fluoro-3-phenylquinazoline-4 (3H) -one) 的製備



【0162】 步驟 1：叔丁基 (S) - (1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉啞啞 2-基) 丙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)carbamate) 的製備

【0163】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，4.42 g 的叔丁基 (S) -2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉啞啞 2-基) 吡咯啞啞 1-羧酸酯是藉由利用 2.97 g (14.61 mmol) 的 (S) -2- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 丁酸 ((S) -2- ((tert-butoxycarbonyl) amino) butanoic acid) 而製備，為白色固體 (11.11 mmol，產率：76%)。

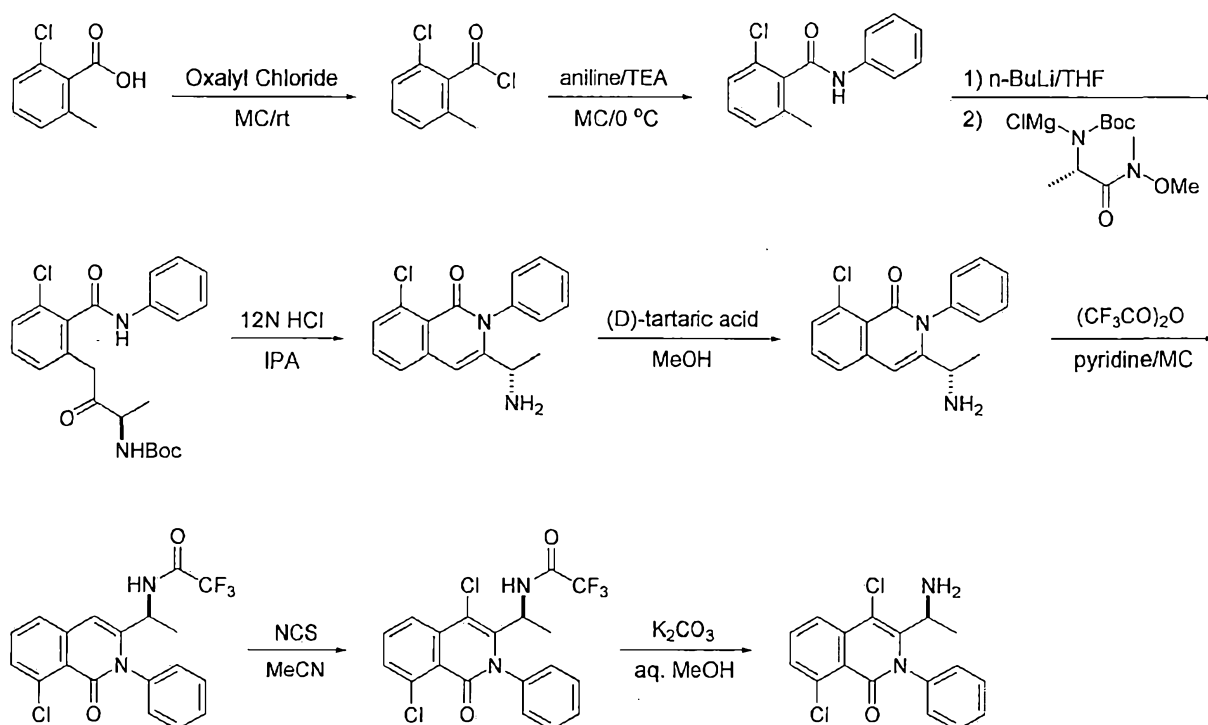
【0164】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.43 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.72-6.88 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.92 (s, 1H), 1.26-1.31 (m, 1H), 1.10-1.17 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0165】 步驟 2：(S) -2- (1-胺丙基) -5-氟-3-苯基喹啉啞啞 4 (3H) -酮的製備

【0166】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，32.43 g 的 (S) -2- (1-胺丙基) -5-氟-3-苯基喹啉啞啞 4 (3H) -酮是藉由利用 4.16 g (10.47 mmol) 步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S) -2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉啞啞 2-基) 吡咯啞啞 1-羧酸酯而製備，為白色固體 (8.17 mmol，產率：78%)。

【0167】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.73 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.27-7.28 (m, 3H), 7.11 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 1H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0168】 製備例 10：(S) -3- (1-胺乙基) -4,8-二氯-2-苯基異喹啉啞啞 1 (2H) -酮 ((S) -3- (1-aminoethyl) -4,8-dichloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 的製備



【0169】 步驟 1：2-氯-6-甲基苯甲酰氯（2-chloro-6-methylbenzoyl chloride）的製備

【0170】 10.073 g (59.04 mmol) 的 2-氯-6-甲基苯甲酸（2-chloro-6-methylbenzoic acid）混合以無水二氯甲烷（anhydrous dichloromethane）（150 mL），添加 10.3 ml（118.09 mmol，2 當量）的草酰氯（oxalylchloride）。滴加 1-2 滴的二甲基甲酰胺，混合物在室溫下攪拌 4 小時。減壓濃縮混合物。因此，得出 11.479 g 的標的化合物（褐色液體標的化合物 2-氯-6-甲基苯甲酰氯），呈褐色液體（59.04 mmol，產率：100%）。

【0171】 步驟 2：2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲酰胺（2-chloro-6-methyl-N-phenylbenzamide）的製備

【0172】 5.8 mL（63.76 mmol，1.05 當量）的苯胺以及 14.8 mL（106.26 mmol，1.75 當量）的三乙胺（triethylamine）溶於無水二氯甲烷（150 mL）中，在 0°C 下將步驟 1 中所製備出已溶於無水二氯甲烷（20 mL）的 2-氯-6-甲基苯甲酰氯（11.48 g，60.7 mmol，1.0 當量）緩慢地滴加 10 分鐘，繼而攪拌 5 小時。接著，混合物逐步以 1N HCl、水以及飽和碳酸氫鈉溶液（saturated sodiumbicarbonate solution）予以洗滌。接著進行分離、乾燥（Na₂SO₄）、過濾以及減壓蒸餾有機層。所獲得的固體以已烷/乙酸乙酯予以

再結晶，以得出 13.0 g 的呈白色固體的標的化合物：2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲醯胺 (52.9 mmol，產率：87%)。

【0173】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.69-7.72 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。

【0174】 步驟 3：叔丁基 (S) - (4- (3-氯-2- (苯胺甲醯基) 苯基) -3-氧代丁烷-2-基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (4- (3-chloro-2- (phenylcarbamoyl) phenyl) -3-oxobutane-2-yl) carbamate) 的製備

【0175】 將 6 g (24.42 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲醯胺溶於無水 THF (50 mL) 中，在 -30°C 下緩慢地添加 24.42 mL (61.05 mmol，2.5 當量) 的正丁基鋰 (n-BuLi)。攪拌混合物 1 小時。8.5 g (36.63 mmol，1.5 當量) 的叔丁基 (S) - (1- (甲氧基 (甲基) 胺基) -1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (methoxy (methyl) amino) -1-oxopropane-2-yl) carbamate) 溶於無水 THF (50 mL) 中，在 -30°C 下緩慢地添加 56.35 mL (73.26 mmol，3.0 當量) 的異丙基氯化鎂 (isopropyl magnesiumchloride)。攪拌反應混合物 1 小時，它藉由利用一套管 (cannula) 而被緩慢地添加至上面的混合物中，繼而在 -15°C 下攪拌 2 小時。維持在 -15°C 至 -10°C 下，將反應混合物逐步添加以水以及 1N HCl。調節反應混合物的 pH 值至 5，在室溫下加熱。利用乙酸乙酯萃取有機層，以飽和鹽水予以洗滌，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ，30/1 $\rightarrow$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ，10/1) 分離殘餘物，以得出 8.8 g 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基 (S) - (4- (3-氯-2- (苯胺甲醯基) 苯基) -3-氧代丁烷-2-基) 胺甲酸酯 (21.11 mmol，產率：86%)。

【0176】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 3.91-4.06 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0177】 步驟 4：(S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -3- (1-aminoethyl) -8-chloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one)

的製備

【0178】 將 8.8 g (21.11 mmol) 在步驟 3 中所製備出的叔丁基 (S) - (4- (3-氯-2- (苯胺甲酰基) 苯基) -3-氧代丁烷-2-基) 胺甲酸酯溶於 IPA/12 N HCl (5/3, 160 mL) 中，繼而在 65°C 下攪拌 2 小時。在減壓環境下濃縮混合物，添加飽和碳酸氫鈉水性溶液。利用二氯甲烷萃取有機層，接著進行分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: CH₂Cl₂/MeOH, 10/1 → CH₂Cl₂/MeOH, 5/1) 分離殘餘物，以得出 4.871 g 的呈白色固體的標的化合物: (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 (16.30 mmol, 產率: 77%)。

【0179】 步驟 5: (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -3- (1-aminoethyl) -8-chloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 的製備

【0180】 將 4.871 g (16.30 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮溶於甲醇 (100 mL) 中，添加 2.45 g (16.30 mmol, 1.0 當量) 的 (D) -酒石酸 ((D) -tartaric acid)。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘，繼而迴流 90 分鐘。在室溫下攪拌反應混合物 12 小時，接著過濾所產生的白色固體。添加水至該白色固體，以飽和碳酸氫鈉水性溶液調整 pH 值至 8，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。過濾白色固體以及乾燥。因此，得出 3.74 g 的標的化合物 ((S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮)，呈白色固體 (12.50 mmol, 產率: 77%)。

【0181】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.56 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.68-3.74 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0182】 步驟 6: (S) -N- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺 ((S) -N- (1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) -2,2,2-trifluoroacetamide) 的製備

【0183】 將 2.99 g (10.00 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮以及無水吡啶 (3 當量) 添加至無

水 CH_2Cl_2 (15 mL) 中， 0°C 下添加三氟醋酸酐 (trifluoroacetic anhydride) ($(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 1.2 當量)。30 分鐘之後，加熱反應混合物至室溫，繼而攪拌 2 小時。利用水以及乙酸乙酯而萃取有機層，以飽和鹽水予以洗滌，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 2/1) 而分離殘餘物，以得出 3.83 g 的呈白色固體的標的化合物：(S)-N-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (9.70 mmol, 產率：97%)。

【0184】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.60 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (br d, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

【0185】 步驟 7：(S)-N-(1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 ((S)-N-(1-(4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide) 的製備

【0186】 將 3.55 g (9.00 mmol) 在步驟 6 中所製備出的 (S)-N-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺、N-氯琥珀醯亞胺 (N-chlorosuccinimide) (NCS, 1.2 當量) 以及無水乙腈 (25 mL) 混合在一起。反應混合物迴流 4 小時，接著冷卻至室溫。添加飽和硫代硫酸鈉 (saturated sodiumthiosulfate) ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 溶液 (2 mL) 以及水，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。分離有機層，以飽和鹽水予以洗滌。接著分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮該有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 而分離殘餘物，以得出 3.79 g 的呈白色固體的標的化合物：(S)-N-(1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (8.82 mmol, 產率：98%)。

【0187】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (m, 1H), 7.51-7.69 (m, 6H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.85-5.00 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

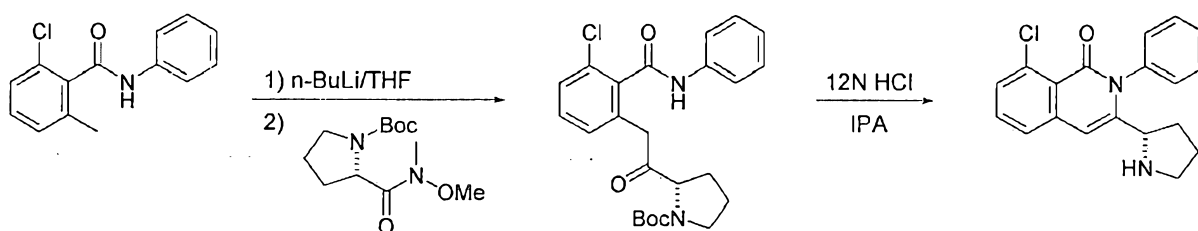
【0188】 步驟 8：(S)-3-(1-胺乙基)-4,8-二氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮的製備

【0189】 將 3.78 g (8.8 mmol) 在步驟 7 中所製備出的 (S)-N-(1-

(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺、 K_2CO_3 (5 當量) 以及 MeOH/ H_2O (10/1, 20 mL) 混合, 反應混合物迴流 12 小時。冷卻混合物至室溫。在減壓環境下移除溶劑。添加水以及乙酸乙酯, 繼而進行萃取。分離有機層, 以飽和鹽水予以洗滌。接著分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮該有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: $CH_2Cl_2/MeOH$, 20/1 $\rightarrow$ 己烷 $CH_2Cl_2/MeOH$, 10/1) 分離殘餘物, 以得出 2.90 g 的呈白色固體的標的化合物: (S)-3-(1-胺乙基)-4,8-二氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮 (8.7 mmol, 產率: 99%)。

【0190】 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-8.03 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.17-7.30 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 1H), 1.80 (br s, 2H), 1.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0191】 製備例 11: (S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮 ((S)-8-chloro-2-phenyl-3-(pyrrolidine-2-yl) isoquinoline-1(2H)-one) 的製備



【0192】 步驟 1: 叔丁基 (S)-2-(2-(3-氯-2-(苯胺甲醯基) 苯基) 乙醯基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(2-(3-chloro-2-(phenylcarbamoyl) phenyl) acetyl) pyrrolidine-1-carboxylate) 的製備

【0193】 將 6 g (24.42 mmol) 在製備例 13 的步驟 2 中所製備出的 2-氯-6-甲基-N-苯基苯甲醯胺溶於無水 THF (50 mL) 中。 $-30^\circ C$ 下緩慢地添加 24.42 ml (61.05 mmol, 2.5 當量) 正丁基鋰, 繼而攪拌 1 小時。將 9.46 g (36.63 mmol, 1.5 當量) 的叔丁基 (S)-2-(甲氧(甲基)胺甲醯基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(methoxy (methyl) carbamoyl) pyrrolidine-1-carboxylate) 溶於無水 THF (50 mL) 中, 並緩慢地添加至上面的反應混合物中。接著, 藉由如製備例 10 的步驟 3 中所述的相同方式, 以得出 5.05 g 的標的化合物 (叔丁基 (S)-2-(2-(3-氯-2-(苯胺甲醯基)

苯基)乙醯基)吡咯啉-1-羧酸酯), 呈白色固體(11.41 mmol, 產率: 88%)。

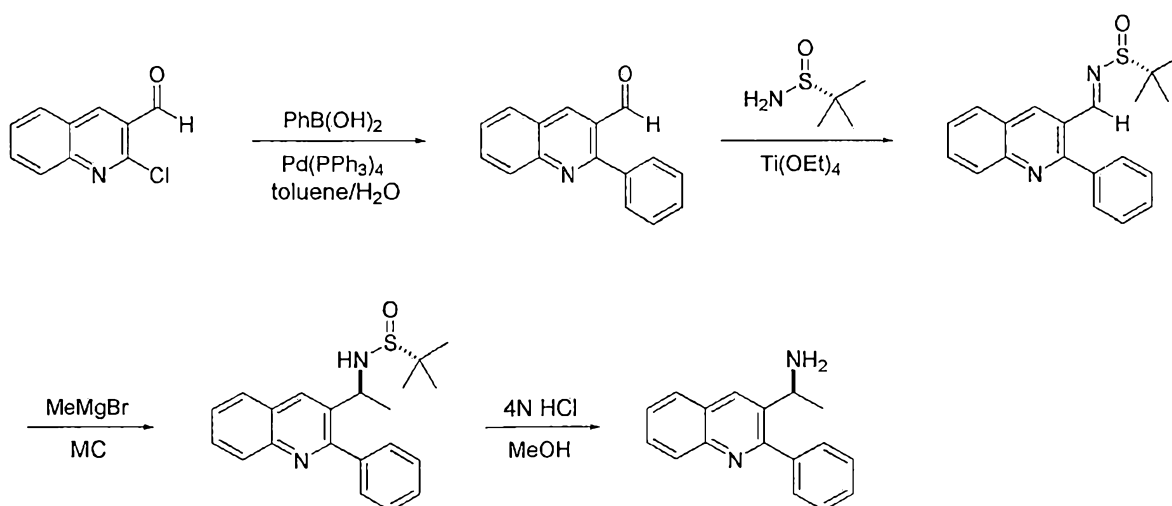
【0194】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 4H), 1.38 (d, J = 12.1 Hz, 9H)。

【0195】 步驟 2 : (S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮的製備

【0196】 根據如製備例 10 的步驟 4 中所述的相同方式, 2.3 g 的 (S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮是藉由利用 3.34 g (7.53 mmol) 在步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S)-2-(2-(3-氯-2-(苯胺甲醯基)苯基)乙醯基)吡咯啉-1-羧酸酯進行製備, 為白色固體 (7.08 mmol, 產率: 94%)。

【0197】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.54 (m, 6H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.54-1.66 (m, 3H)。

【0198】 製備例 12 : (S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷胺 ((S)-1-(2-phenylquinoline-3-yl) ethaneamine) 的製備



【0199】 步驟 1 : 2-苯喹啉-3-甲醛 (2-phenylquinoline-3-carbaldehyde) 的製備

【0200】 將 10 g (52.19 mmol, 1.0 當量) 的 2-氯-3-喹啉甲醛

(2-chloro-3-quinolinecarbaldehyde) 溶於甲苯/水 (4/1, 150 mL) 中，接著將 7 g (57.41 mmol, 1.1 當量) 的苯硼酸 (phenylboronic acid)、12.17 g (114.82 mmol, 2.2 當量) 的 Na_2CO_3 、1.5 g (1.30 mmol, 2.5 mol%) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 以及 7 至 8 滴的氯化甲基三辛基銨 (Aliquat 336) 逐步緩慢地添加至其中。在氬氣環境 (argon atmosphere) 下將混合物迴流 12 小時。接著冷卻混合物至室溫。添加水至其中，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。接著分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：已烷/二氯甲烷, 10/1 $\rightarrow$ 已烷/二氯甲烷, 3/1) 分離殘餘物，以得出 12.156 g 的呈白色固體的標的化合物：2-苯喹啉-3-甲醛 (52.11 mmol, 產率：94%)。

【0201】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.55-7.61 (m, 3H)。

【0202】 步驟 2：(S,E)-2-甲基-N-((2-苯喹啉-3-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺 ((S,E)-2-methyl-N-((2-phenylquinoline-3-yl)methylene)propane-2-sulfinamide) 的製備

【0203】 將 3 g (12.89 mmol, 1.1 當量) 在步驟 1 中所製備出的 2-苯喹啉-3-甲醛溶於 THF (100 mL) 中，添加 5 ml (23.43 mmol, 2 當量) 的 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 以及 1.42 g (11.72 mmol, 1.0 當量) 的 (R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺 ((R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide)，繼而迴流 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，添加飽和碳酸氫鈉水性溶液，繼而攪拌 1 小時。以矽藻土墊 (celite pad) 過濾混合物，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：已烷/乙酸乙酯, 5/1 $\rightarrow$ 已烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物，以得出 3.96 g 的呈黃色固體的標的化合物：(S,E)-2-甲基-N-((2-苯喹啉-3-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺 (11.77 mmol, 產率：91%)。

【0204】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50-7.61 (m, 6H), 1.31 (s, 9H)。

【0205】 步驟 3：(R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)

丙烷-2-亞磺醯胺((R)-2-methyl-N-((S)-1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)propane-2-sulfinamide) 的製備

【0206】 將 3.96 g (11.76 mmol, 1.0 當量) 在步驟 2 中所製備出的 (S,E)-2-甲基-N-((2-苯喹啉-3-基)亞甲基)丙烷-2-亞磺醯胺溶於無水二氯甲烷 (70 mL) 中, 在 -78°C 下緩慢地添加 11.76 mL (23.53 mmol, 3 當量) 的 2 M MeMgBr, 繼而攪拌 3 小時。在室溫下進一步攪拌混合物 12 小時, 添加飽和 NH₄Cl 水性溶液。接著分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1 → 己烷/乙酸乙酯, 1/2) 分離殘餘物, 以得出 2.52 g 的呈白色固體的標的化合物: (R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺 (7.15 mmol, 產率: 61%)。

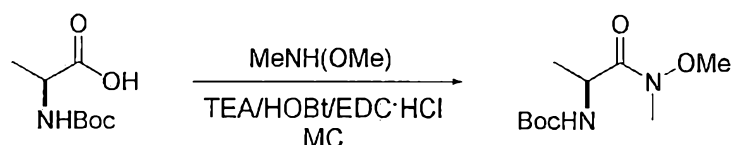
【0207】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.58 (m, 6H), 4.90-4.98 (m, 1H), 3.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H)。

【0208】 步驟 4: (S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷-1-胺((S)-1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethane-1-amine) 的製備

【0209】 將 2.42 g (7.15 mmol, 1.0 當量) 在步驟 3 中所製備出的 (R)-2-甲基-N-((S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺溶於甲醇 (50 mL) 中, 在室溫下添加 4 M HCl 二噁烷溶液 (15 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水性溶液, 繼而利用乙酸乙酯進行萃取。接著分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 二氯甲烷/甲醇, 20/1 → 二氯甲烷/甲醇, 5/1) 分離殘餘物, 以得出 1.65 g 的呈淺黃色固體的標的化合物: (S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷-1-胺 (6.64 mmol, 產率: 93%)。

【0210】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.55 (m, 6H), 4.42-4.48 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

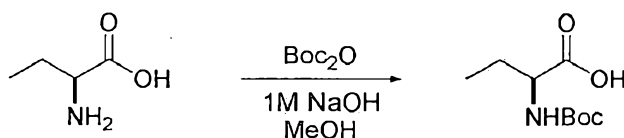
【0211】 製備例 13：叔丁基 (S) - (1- (甲氧 (甲基) 胺基) -1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯的製備



【0212】 將 10 g (52.85 mmol, 1.0 當量) 的 (S) - 2- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 丙酸 ((S) - 2- ((tert-butoxycarbonyl) amino) propanoic acid) 溶於無水二氯甲烷 (250 mL) 中，於 0°C 下添加 29.5 ml (211.40 mmol, 4.0 當量) 的三乙胺以及 7.14 g (52.85 mmol, 1.0 當量) 的羥苯并三唑 (hydroxybenzotriazole) (HOBt)。添加 20.3 g (105.70 mmol, 2.0 當量) 的 EDCI·HCl，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 5.7 g (58.14 mmol, 1.1 當量) 的 N,O-二甲基羥胺 (N,O-dimethylhydroxylamine)，繼而在室溫下攪拌 12 小時。添加水至反應混合物，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。接著分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮有機層。所獲得的固體以己烷/乙酸乙酯予以再結晶，以得出 11.7 g 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基 (S) - (1- (甲氧 (甲基) 胺基) -1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (50.37 mmol, 產率：95%)。

【0213】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (s, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, J = 3.5 Hz, 3H)。

【0214】 製備例 14：2- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 丁酸 (2- ((tert-butoxycarbonyl) amino) butanoic acid) 的製備



【0215】 將 10 g (96.97 mmol, 1.0 當量) 的 2-胺基丁酸 (2-aminobutanoic acid) 溶於 65 ml 的甲醇中，於 0°C 下添加 97 ml 的 1 M 氫氧化鈉 (NaOH) 以及 25.4 g (116.37 mmol, 1.2 當量) 的二-叔丁基二碳酸酯 (di-tert-butyl dicarbonate) (Boc₂O)。在室溫下攪拌混合物 48 小時，繼而進行減壓濃縮。反應混合物以 1N HCl (pH 2-3) 予以酸化，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。接著分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮有機層。

1

一個反應而沒有純化。將 4,4-二氯-5-(三氯甲)-3,4-二氫-2H-吡咯 (2) (12 g, 0.05 mol) 溶於甲醇 (100 ml) 中，於 0°C 下緩慢地添加甲氧鈉 (sodium methoxide) (NaOMe) (28 wt% 甲醇溶液) (16 g, 0.29 mol)，繼而在室溫下進行反應 2 小時。以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行分離、乾燥 (MgSO₄)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 5/1) 而分離殘餘物，以得出 6.5 g 的呈褐色固體的標的化合物：甲基 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯 (3) (0.04 mmol, 產率：77%)。

【0220】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (br s, 1H, NH), 6.87 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【0221】 步驟 3 : 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸 (3-chloro-1H-pyrrole-2-carboxylic acid) (4) 的製備

【0222】 將甲基 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸酯 (3) (5 g, 0.03 mol) 溶於甲醇/水 (2/1) (30 ml) 中，添加 LiOH·H₂O (5.3 g, 0.13 mol)，繼而在室溫下迴流 1.5 小時。在 0°C 下緩慢地添加 12 N HCl (13 ml)。利用乙酸乙酯萃取反應混合物。飽和鹽水洗滌萃取物，接著進行分離、乾燥 (無水 Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。以己烷洗滌所獲得的固體化合物，以得出標的化合物：3-氯-1H-吡咯-2-羧酸 (4)。

【0223】 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H), 6.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 2.7 Hz, 1H)。

【0224】 步驟 4-1 : 3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (3-chloro-N-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxamide) (5a) 的製備

【0225】 將 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸 (4) (1 g, 6.87 mmol) 溶於無水二氯甲烷 (25 ml) 中，在室溫下緩慢地添加草醯氯 (oxalyl chloride) (1.3 g, 10.31 mmol) 以及二甲基甲醯胺 (2 滴)。反應混合物迴流 1 小時，繼而進行減壓濃縮。將所獲得的固體化合物溶於無水 1,4-二噁烷 (anhydrous 1,4-dioxane) (8 ml) 中，在 0°C 下緩慢地添加苯胺 (0.8 g, 8.25 mmol) 以及 N,N-二異丙基乙胺 (DIPEA) (2.7 g, 20.61 mmol)。混合物在 60°C 下反應 1 小時，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌萃取物，接著進行分離、乾燥 (無水 Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮。以己烷洗滌所獲得的固體

化合物，以得出呈深褐色固體的標的化合物：3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (**5a**)。

【0226】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.35 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.27 (s, 1H)。

【0227】 步驟 4-2：3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (3-chloro-N-(3-fluorophenyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide) (**5b**) 的製備

【0228】 藉由用來製備化合物 **5a** 的相同方法，2.6 g 的 3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (**5b**) 是藉由利用 3-氯-1H-吡咯-2-羧酸 (**4**) (2 g, 13.75 mmol) 以及 3-萸苯胺 (1.9 g, 17.19 mmol) 而製備，為淺褐色固體 (10.85 mmol, 產率：67%)。

【0229】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.29 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H)。

【0230】 步驟 5-1：1-胺基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (1-amino-3-chloro-N-phenyl-1H-pyrrole-2-carboxamide) (**6a**) 的製備

【0231】 將 NH_4Cl (2.1 g, 39 mmol)、 NaOH (28 wt%) 水性溶液 (5.2 g, 130 mmol)、 NH_4OH (氫氧化銨) (28 wt%) (2.3 g, 65 mmol) 以及氯化甲基三辛基銨 (Aliquat 336) (0.3 g, 0.65 mmol) 混合，以製備出混合溶液。將 3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (**5a**) (1.4 g, 6.50 mmol) 溶於叔甲基丁基醚 (t-butylmethyl ether) / 二乙醚 (1:1) (80 ml) 中，其在 0°C 下緩慢地添加至混合溶液。在相同溫度下緩慢地添加 NaOCl (次氯酸鈉) 水性溶液 (10 wt%)，繼而在室溫下反應 4 小時。以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分離殘餘物，以得出 1.1 g 的呈白色固體的標的化合物：1-胺基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (**6a**) (4.56 mmol, 產率：70%)。

【0232】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (br s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d,

$J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.91 (s, 2H)。

【0233】 步驟 5-2：1-胺基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (1-amino-3-chloro-N-(3-fluorophenyl)-1H-pyrrole-2-carboxamide) (6b) 的製備

【0234】 藉由用來製備化合物 6a 的相同方法，1.7 g 的 1-胺基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (6b) 是藉由利用 3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (5b) (3.9 g, 0.02 mol) 而製備，為白色固體 (6.78 mmol, 產率：63%)。

【0235】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.98 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.12 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H)。

【0236】 步驟 6-1-1：叔丁基 (S)-2-((3-氯-2-(苯胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺甲醯基-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-((3-chloro-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrole-1-yl) carbamoyl) pyrrolidine-1-carboxylate) (7a) 的製備

【0237】 將 1-胺基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (6a) (150 mg, 0.64 mmol)、N-(叔丁氧基羰基)-L-脯胺酸 (192 mg, 0.89 mmol) 以及 EDC·HCl (171 mg, 0.89 mmol) 溶於無水 THF (1 ml) 中，繼而於室溫下反應 20 小時。利用乙酸乙酯萃取反應混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分離殘餘物，以得出 193 mg 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基 (S)-2-((3-氯-2-(苯胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺甲醯基-1-羧酸酯 (7a) (0.45 mmol, 產率：70%)。

【0238】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.01-7.15 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.30-4.56 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 2H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0239】 步驟 6-1-2：叔丁基 (S)-2-((3-氯-2-((3-氟苯基) 胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺甲醯基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-

((3-chloro-2-((3-fluorophenyl) carbamoyl)-1H-pyrrole-1-yl) carbamoyl) pyrrolidine-1-carboxylate) (7b) 的製備

【0240】 藉由用來製備化合物 7a 的相同方法，藉由利用 1-胺基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧醯胺 (6b) (0.7 g, 2.76 mmol) 而製備出叔丁基 (S)-2-((3-氯-2-((3-氟苯基) 胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺甲醯基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (7b)。

【0241】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 1.84-2.39 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

【0242】 步驟 6-2-1：叔丁基 (S)-(1-((3-氯-2-(苯胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺基)-1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-((3-chloro-2-(phenylcarbamoyl)-1H-pyrrole-1-yl) amino)-1-oxopropane-2-yl) carbamate) (7a') 的製備

【0243】 藉由用來製備化合物 7a 的相同方法，3.5 g 的叔丁基 (S)-(1-((3-氯-2-(苯胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺基)-1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (7a') 是藉由利用 1-胺基-3-氯-N-苯基-1H-吡咯-2-羧醯胺 (6a) (2.3 g, 9.76 mmol) 以及 N-(叔丁氧基羰基)-L-苯胺 (N-(tert-butoxycarbonyl)-L-aniline) (2.6 g, 13.66 mmol) 而製備，為白色固體 (8.56 mmol, 產率：88%)。

【0244】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【0245】 步驟 6-2-2：叔丁基 (S)-(1-((3-氯-2-((3-氟苯基) 胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基) 胺基)-1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-((3-chloro-2-((3-fluorophenyl) carbamoyl)-1H-pyrrole-1-yl) amino)-1-oxopropane-2-yl) carbamate) (7b') 的製備

【0246】 藉由用來製備化合物 7a 的相同方法，叔丁基 (S)-(1-((3-

氯-2-((3-氟苯基)胺甲酰基-1H-吡咯-1-基)胺基)-1-氧丙烷-2-基)胺甲酸酯 (**7b'**) 是藉由利用 1-胺基-3-氯-N-(3-氟苯基)-1H-吡咯-2-羧酰胺 (**6b**) (3.1 g, 12.26 mmol) 以及 N-(叔丁氧基羰基)-L-丙胺酸 (N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanine) (3.3 g, 17.16 mmol) 而製備，為白色固體 (8.56 mmol, 產率: 88%)。

【0247】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) 4.35-4.42 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0248】 步驟 7-1-1: 叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate) (**8a**) 的製備

【0249】 將三苯膦 (triphenylphosphine) (303 mg, 1.16 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 ml) 中，在 0°C 下緩慢地添加 Br_2 (184 mg, 1.16 mmol)，繼而在室溫下攪拌 10 分鐘。將叔丁基 (S)-2-((3-氯-2-(苯胺甲酰基)-1H-吡咯-1-基)胺甲酰基-1-羧酸酯 (**7a**) (250 mg, 0.58 mmol) 溶於二氯甲烷 (1 ml) 中，其在 0°C 下緩慢地添加至上面的混合物。三乙胺 (146 mg, 1.44 mmol) 在相同溫度下亦添加至其中。在 0°C 下攪拌反應混合物 10 分鐘，繼而利用二氯甲烷進行萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分離殘餘物，以得出 82 mg 的呈白色固體的標的化合物: 叔丁基 (S)-2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (**8a**) (0.20 mmol, 產率: 34%)。

【0250】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.36 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.36-6.40 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 0.5H), 4.36-4.40 (m, 0.5H), 3.09-3.41 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 5H), 1.35 (s, 4H)。

【0251】 步驟 7-1-2：叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (tert-butyl (S)-2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate) (8b) 的製備

【0252】 藉由用來製備化合物 8a 的相同方法，45 mg 的叔丁基(S)-2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-羧酸酯 (8b) 是藉由利用叔丁基(S)-2-((3-氯-2-((3-氟苯基)胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基)胺甲醯基)吡咯啉-1-羧酸酯 (7b) (100 mg, 0.22 mmol) 而製備，為白色固體 (0.10 mmol，產率：47%)。

【0253】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.57 (m, 1H), 7.18-7.37 (m, 2H), 6.99-7.13 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 12.9$ Hz), 4.46-4.53 (m, 0.5H), 4.41 (br s, 0.5H), 3.32-3.70 (m, 2H), 1.80-2.11 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.38 (s, 5H)。

【0254】 步驟 7-2-1：叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)ethyl) carbamate) (8a') 的製備

【0255】 藉由用來製備化合物 8a 的相同方法，105 mg 的叔丁基(S)-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺甲酸酯 (8a') 是藉由利用叔丁基(S)-(1-((3-氯-2-(苯胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基)胺基)-1-氧丙烷-2-基)胺甲酸酯 (7a') (500 mg, 1.23 mmol) 而製備，為白色固體 (0.27 mmol，產率：22%)。

【0256】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.60 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.28 (brs, 2H), 6.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

【0257】 步驟 7-2-2：叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)ethyl) carbamate) (8a') 的製備

-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)ethyl)carbamate)(8b') 的製備

【0258】 藉由用來製備化合物 **8a** 的相同方法，140 mg 的叔丁基 (S) - (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (**8b'**) 是藉由利用叔丁基 (S) - (1- ((3-氯-2- ((3-氟苯基) 胺甲酰基-1H-吡咯-1-基) 胺基) -1-氧丙烷-2-基) 胺甲酸酯 (**7b'**) (500 mg, 1.18 mmol) 而製備，為白色固體 (0.34 mmol, 產率: 29%)。

【0259】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.58 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 3H)。

【0260】 步驟 8-1-1: (S) -5-氯-3-苯基-2- (吡咯啉-2-基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 ((S) -5-chloro-3-phenyl-2- (pyrrolidine-2-yl) pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4 (3H) -one) (**9a**) 的製備

【0261】 在 0°C 下將叔丁基 (S) -2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (**8a**) (130mg, 0.31 mmol) 溶於三氟乙酸 (50 wt% 二氯甲烷) (2 ml) 中，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。在 0°C 下以 NaHCO_3 中和反應混合物，繼而利用二氯甲烷進行萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，接著進行分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾以及減壓濃縮。因此，得出 96 mg 的呈白色固體的標的化合物 ((S) -5-氯-3-苯基-2- (吡咯啉-2-基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮) (**9a**) (0.30 mmol, 產率: 97%)。

【0262】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.55 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H)。

【0263】 步驟 8-1-2: (S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 ((S) -5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -2- (pyrrolidine-2-yl) pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4 (3H) -one) HCl 鹽 (**9b**) 的製備

【0264】 在 0°C 下添加 10 ml 濃鹽酸 (conc. HCl, 15 wt% 甲醇) 至叔

丁基 (S) -2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-羧酸酯 (**8b**) (40 mg, 0.09 mmol), 繼而攪拌 1 小時。在減壓環境下從反應混合物中移除溶劑。得出標的化合物 ((S) -5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮鹽酸鹽) (**9b**), 呈白色固體。

【0265】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.69-1.87 (m, 2H)。

【0266】 步驟 8-2-1: (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 ((S) -2-(1-aminoethyl) -5-chloro-3-phenylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4 (3H) -one) (**9a'**) 的製備

【0267】 藉由用來製備化合物 **9a** 的相同方法, 69 mg 的 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 (**9a'**) 是藉由利用叔丁基 (S) - (1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (**8a'**) (105 mg, 0.27 mmol) 而製備, 為白色固體 (0.24 mmol, 產率: 88%)。

【0268】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.57 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.66 (q, $J = 6.6$ Hz, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

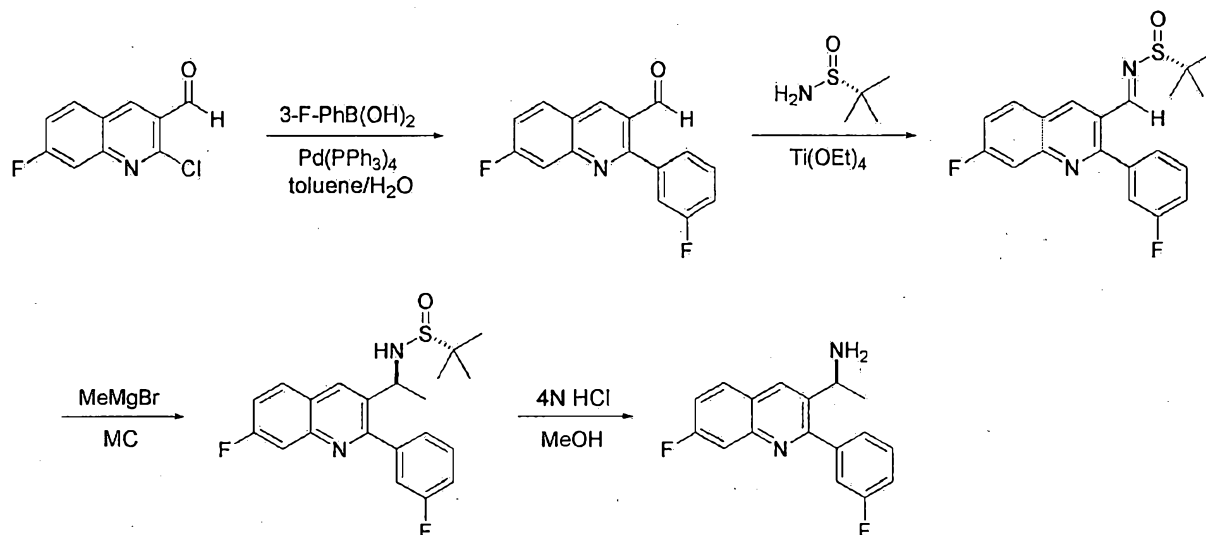
【0269】 步驟 8-2-2: (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 ((S) -2-(1-aminoethyl) -5-chloro-3-(3-fluorophenyl) pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4 (3H) -one) (**9b'**) 的製備

【0270】 藉由用來製備化合物 **9a** 的相同方法, 103 mg 的 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮 (**9b'**) 是藉由利用叔丁基 (S) - (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (**8b'**) (140 mg, 0.34 mmol) 而製備, 為白色固體 (0.33 mmol, 產率: 97%)。

【0271】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.56 (m, 1H),

7.22-7.29 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 6.3$ Hz, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22 (br s, 2H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0272】 製備例 16：(S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethane-1-amine) 的製備



【0273】 步驟 1：7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛 (7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-carbaldehyde) 的製備

【0274】 藉由如製備例 12 的步驟 1 中所述的相同方式，2.48 g 的 7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛是藉由利用 2.10 g (10.0 mmol) 的 2-氯-7-氟喹啉-3-甲醛 (2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde) 而製備，為淺黃色固體 (9.2 mmol，產率：92%)。

【0275】 MS[m/z; (M + 1)⁺]: 270。

【0276】 步驟 2：(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺((R,E)-N-((7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)methylene)-2-methylpropane-2-sulfinamide) 的製備

【0277】 藉由如製備例 12 的步驟 2 中所述的相同方式，1.3 g 的(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺是藉由利用 1.0 g (3.71 mmol，1.0 當量) 在步驟 1 中所製備出的 7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-甲醛而製備，為黃色固體 (3.49 mmol，產率：94%)。

【0278】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 7.18-7.54 (m,

5H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。

【0279】 步驟 3 : (R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺((R)-N-((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide) 的製備

【0280】 藉由如製備例 12 的步驟 3 中所述的相同方式, 1.30 g 的(R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺是藉由利用 1.3 g (3.49 mmol) 在步驟 2 中所製備出的(R,E)-N-((7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺而製備, 為淺黃色固體 (3.35 mmol, 產率: 96%)。

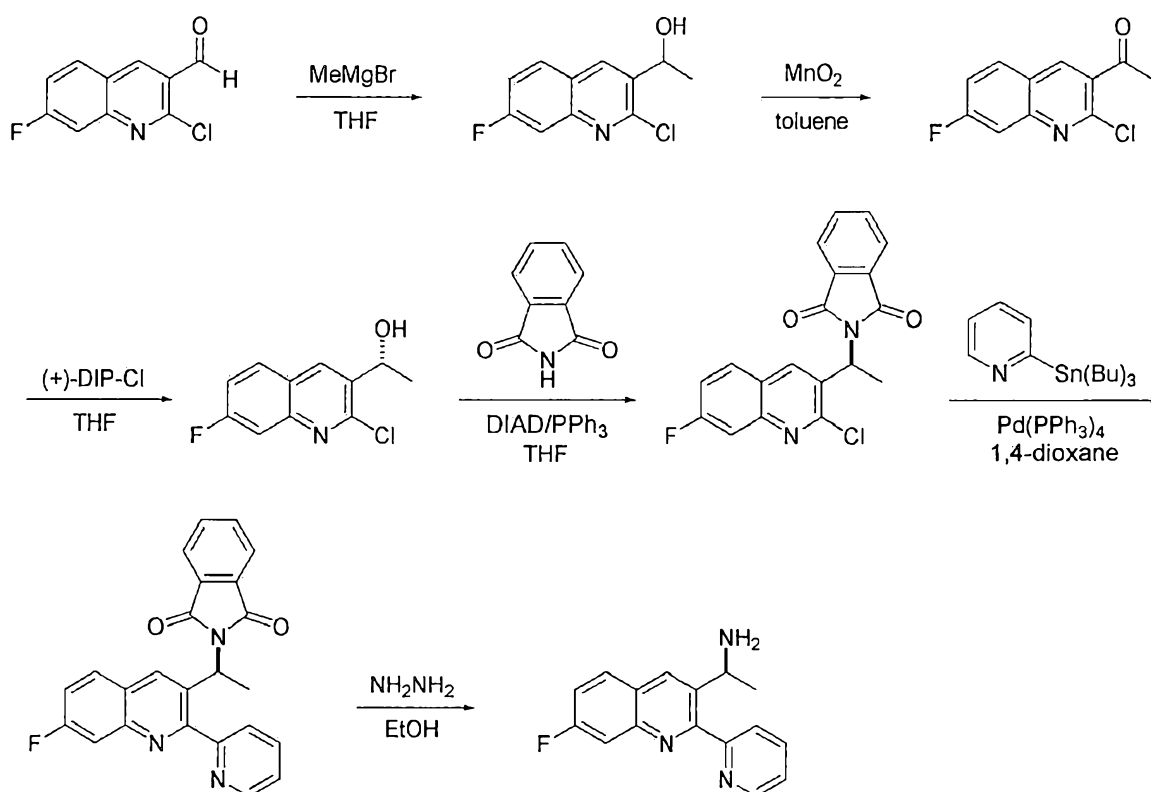
【0281】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 1.51-1.53 (d, $J = 10.0$, 3H), 3.38-3.39 (d, $J = 5.0$, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)。

【0282】 步驟 4 : (S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺((S)-1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethane-1-amine) 的製備

【0283】 藉由如製備例 12 的步驟 4 中所述的相同方式, 0.37 g 的(S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺是藉由利用 0.52 g (1.34 mmol) 在步驟 3 中所製備出的(R)-N-((S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺而製備, 為淺黃色固體 (1.30 mmol, 產率: 97%)。

【0284】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, $J = 9.0$, 3H), 1.53 (br s, 2H), 4.43 (t, $J = 6.0$, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 9.0$, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 12.0$, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.47 (s, 1H)。

【0285】 製備例 17 : (S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺((S)-1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl)quinoline-3-yl)ethane-1-amine) 的製備



【0286】 步驟 1：1-（2-氯-7-氟喹啉-3-基）乙烷-1-醇（1-（2-chloro-7-fluoroquinoline-3-yl）ethane-1-ol）的製備

【0287】 將 2.5 g (11.927 mmol) 的 2-氯-7-氟喹啉-3-甲醛溶於無水 THF (30 mL) 中，在 -78°C 下添加 4.77 mL (14.312 mmol) 的 3 M MeMgBr (Et_2O) 溶液，繼而在 $-78^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 2 小時。調整溫度在 -20°C 。在添加飽和 NH_4Cl 水性溶液之後，在室溫下加熱反應混合物，繼而利用乙酸乙酯進行萃取。分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，3/1) 分離殘餘物，以得出 2.4 g 的呈黃色固體的標的化合物：1-（2-氯-7-氟喹啉-3-基）乙烷-1-醇 (10.636 mmol，產率：89%)。

【0288】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.79~7.87 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.32~5.41 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0289】 步驟 2：1-（2-氯-7-氟喹啉-3-基）乙烷-1-酮（1-（2-chloro-7-fluoroquinoline-3-yl）ethane-1-one）的製備

【0290】 將 2.4 g (10.636 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 1-（2-氯-7-氟喹啉-3-基）乙烷-1-醇溶於 30 mL 的無水甲苯中，添加 9.2 g (106.36 mmol)

的二氧化錳 (MnO_2)，繼而迴流 10 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以矽藻土墊進行過濾，接著進行減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，3/1) 分離殘餘物，以得出 1.8 g 的呈黃色固體的標的化合物：1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙烷-1-酮 (8.049 mmol，產率：76%)。

【0291】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.88~7.95 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)。

【0292】 步驟 3：(R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙烷-1-醇 ((R)-1-(2-chloro-7-fluoroquinoline-3-yl) ethane-1-ol) 的製備

【0293】 將 5 g (15.588 mmol) 的 B-氯化二異松香芹硼烷 (B-chlorodiisopinocampheolborane) ((+) DIP-Cl) 溶於無水 THF (10 ml) 中，將其冰凍於 -47°C 下。將 1.8 g (8.049 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙烷-1-酮溶於無水 THF (20 ml) 中，將其添加至上面的混合物，繼而在室溫下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻於 0°C ，添加 1 ml 的丙酮以及 1 ml 的 10 % Na_2CO_3 ，繼而在室溫下攪拌 1 小時。將乙酸乙酯以及水添加至反應混合物。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經分離的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，4/1) 分離殘餘物，以得出 1.4 g 的呈白色固體的標的化合物：(R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙烷-1-醇 (6.204 mmol，產率：77%)。

【0294】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.81~7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 5.31~5.41 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0295】 步驟 4：(S)-2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙基) 異吲哚啉-1,3-二酮 ((S)-2-(1-(2-chloro-7-fluoroquinoline-3-yl) ethyl) isoindoline-1,3-dione) 的製備

【0296】 將 1.4 g (6.204 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 (R)-1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙烷-1-醇溶於無水 THF (30 mL) 中，添加 1.95 g (7.445 mmol) 的三苯膦 (PPh_3) 以及 1.1 g (7.445 mmol) 的酞醯亞胺 (phthalimide)。將混合物冷卻於 0°C ，添加 1.47 mL (7.445 mmol) 的偶氮二甲酸二異丙酯

(diisopropyl azodicarboxylate, DIAD), 繼而在室溫下攪拌 15 小時。將水以及乙酸乙酯添加至反應混合物, 繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經分離的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分離殘餘物, 以得出 2 g 的呈白色固體的標的化合物: (S) -2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙基) 異吲哚啉-1,3-二酮 (5.637 mmol, 產率: 91%)。

【0297】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.87~7.94 (m, 1H), 7.77~7.83 (m, 2H), 7.68~7.74 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 7.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0298】 步驟 5: (S) -2-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙基) 異吲哚啉-1,3-二酮 ((S) -2-(1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl) quinoline-3-yl) ethyl) isoindoline-1,3-dione) 的製備

【0299】 將 1 g (2.819 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 (S) -2-(1-(2-氯-7-氟喹啉-3-基) 乙基) 異吲哚啉-1,3-二酮溶於 1,4-二氧六環 (5 mL) 中, 添加 163 mg (0.141 mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 以及 1.25 g (3.383 mmol) 的 2-(三丁基錫基)-吡啶 (2-(tributylstanyl)-pyridine), 繼而在氬氣環境、 100°C 下迴流 3 天。將水以及乙酸乙酯添加至反應混合物, 繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 4/1) 分離殘餘物, 以得出 500 mg 的呈白色固體的標的化合物: (S) -2-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙基) 異吲哚啉-1,3-二酮 (1.258 mmol, 產率: 91%)。

【0300】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.90~7.97 (m, 1H), 7.60~7.76 (m, 7H), 7.28~7.42 (m, 2H), 6.31 (q, $J = 7.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

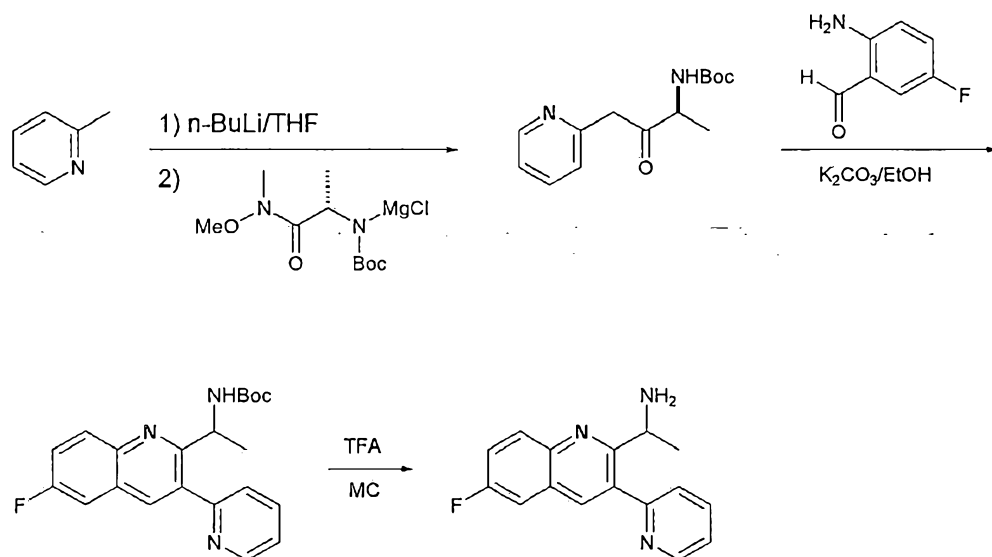
【0301】 步驟 6: (S) -1-(7-氟-2-(吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙烷-1-胺 ((S) -1-(7-fluoro-2-(pyridine-2-yl) quinoline-3-yl) ethane-1-amine) 的製備

【0302】 將 500 mg (1.258 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 (S) -2-

(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮溶於乙醇(20 mL)中，添加 612 μ L (12.58 mmol) 的水合肼(hydrazine hydrate)，繼而迴流 2 小時。將反應混合物冷卻於室溫，以及接著進行過濾。對濾液(filtrate)添加以乙酸乙酯以及水，繼而進行過濾。乾燥(Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法(SiO_2 ，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，20/1 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇，10/1)分離殘餘物，以得出 312 mg 的呈黃色液體的標的化合物：(S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺(1.167 mmol，產率：93%)。

【0303】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.70(d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.82~7.95(m, 3H), 7.75(dd, $J = 9.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.31~7.41(m, 2H), 4.63(q, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.01(br s, 2H), 1.43(d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0304】 製備例 18：1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺(1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethane-1-amine)的製備



【0305】 步驟 1：叔丁基(S)-(3-側氧-4-(吡啶-2-基)丁烷-2-基)胺甲酸酯(tert-butyl(S)-(3-oxo-4-(pyridine-2-yl)butane-2-yl)carbamate)的製備

【0306】 將 5 g (21.526 mmol) 的叔丁基(S)-(1-(甲氧(甲基)胺基)-1-氧丙烷-2-基)胺甲酸酯溶於無水 THF (40 mL) 中，於 -40°C 下添加 16.6 mL (21.526 mmol) 的異丙基氯化鎂氯化鋰溶液(isopropylmagnesium chloride lithium chloride solution)，繼而於 -30°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合

物冷卻至-40°C。將 2.6 g (27.984 mmol) 的 2-甲吡啶 (2-picoline) 溶於無水 THF (20 mL) 中，在-40°C 下添加 11 mL (27.984 mmol) 的 2.5 M 正丁基鋰，繼而在-20°C 下攪拌 1 小時。將此溶液添加至上面的反應混合物，繼而在-20°C ~ -10°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冰凍於-78°C，添加飽和氯化銨水性溶液 (saturated ammoniumchloride aqueous solution)。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，4/1) 分離殘餘物，以得出 5 g 的呈黃色液體的標的化合物：叔丁基 (S) - (3-側氧-4- (吡啶-2-基) 丁烷-2-基) 胺甲酸酯 (18.916 mmol，產率：99%)。

【0307】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.16~7.24 (m, 2H), 5.37 (br s, 1H), 4.39~4.49 (m, 1H), 3.95~4.11 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0308】 步驟 2：叔丁基 (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (1- (6-fluoro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0309】 將 254 mg (0.916 mmol) 在步驟 1 中所製備出的叔丁基 (S) - (3-側氧-4- (吡啶-2-基) 丁烷-2-基) 胺甲酸酯、134 mg (0.961 mmol) 的 2-胺基-5-氟苯甲醛 (2-amino-5-fluorobenzaldehyde) 以及 398 mg (2.883 mmol) 的碳酸鉀 (potassiumcarbonate) (K₂CO₃) 溶於乙醇 (3 mL) 中，繼而在 90°C 下攪拌 2 小時。對反應混合物添加以乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，5/1) 分離殘餘物，以得出 250 mg 的呈黃色固體的標的化合物：叔丁基 (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (0.680 mmol，產率：71%)。

【0310】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08~8.15 (m, 2H), 7.84 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41~7.60 (m, 3H), 7.35 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37~5.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

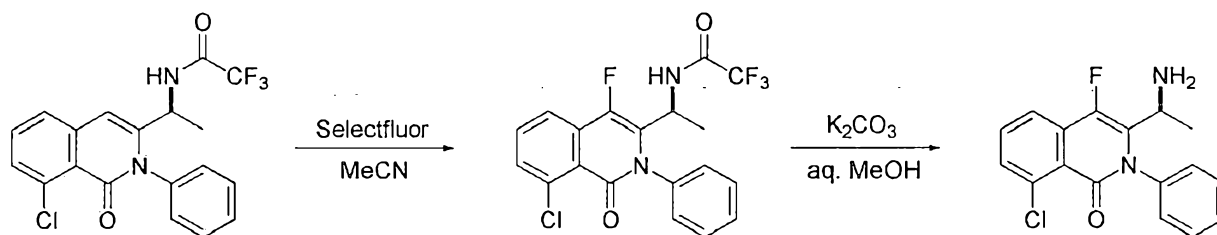
【0311】 步驟 3：1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 (1-

(6-fluoro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethane-1-amine) 的製備

【0312】 將 250 mg (0.680 mmol) 在步驟 2 中所製備出的叔丁基 (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯溶於二氯甲烷 (3 mL) 中，添加 1 mL 的 TFA，繼而在室溫下攪拌 3 小時。在減壓環境下過濾反應混合物以及以 NaHCO_3 水性溶液進行中和。對反應混合物添加以二氯甲烷以及水，繼而進行過濾。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，5/1) 分離殘餘物，以得出 120 mg 的呈黃色的油的標的化合物：1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 (0.449 mmol，產率：66%)。

【0313】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.01~8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.40~7.50 (m, 3H), 7.33~7.39 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.11 (br s, 2H), 1.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H)。

【0314】 製備例 19：(S)-3- (1-胺乙基) -8-氯-4-氟-2-苯基異喹啉-1 (2H)-酮((S)-3- (1-aminoethyl) -8-chloro-4-fluoro-2-phenylisoquinoline-1 (2H)-one) 的製備



【0315】 步驟 1：(S)-N- (1- (8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺 ((S)-N- (1- (8-chloro-4-fluoro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) -2,2,2-trifluoroacetamide) 的製備

【0316】 將 1.97 g (5.0 mmol，1 當量) 在製備例 10 的步驟 6 中所製備出的 (S)-N- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺、選擇性氟試劑 (Selectfluor) (1.5 當量) 以及無水 CH_3CN (30 mL) 混合，將其迴流 12 小時。將反應混合物冷卻於室溫。添加水以及乙酸乙酯，繼而進行萃取。以飽和 NaHCO_3 水性溶液洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，

洗滌液：已烷/乙酸乙酯，10/1 -> 已烷/乙酸乙酯，3/1）分離殘餘物，以得出 1.61 g 的呈白色固體的標的化合物：(S)-N-(1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (3.9 mmol，產率：78%)。

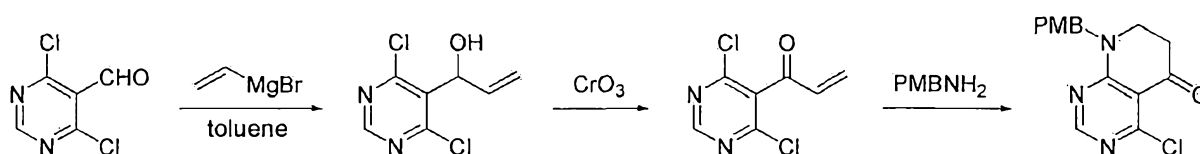
【0317】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (br d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

【0318】 步驟 2：(S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-4-氟-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮((S)-3-(1-aminoethyl)-8-chloro-4-fluoro-2-phenylisoquinoline-1(2H)-one) 的製備

【0319】 藉由如製備例 10 的步驟 8 中所述的相同方式，1.20 g 的(S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-4-氟-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮是藉由利用 1.65 g (4.0 mmol) 在步驟 1 中所製備出的(S)-N-(1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺而製備，為白色固體 (3.8 mmol，產率：95%)。

【0320】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $j = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.46 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

【0321】 製備例 20：4-氯-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 (4-chloro-8-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(6H)-one) 的製備



【0322】 步驟 1：1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烯-2-烯-1-醇 (1-(4,6-dichloropyrimidine-5-yl) propene-2-en-1-ol) 的製備

【0323】 將 200 mg (2.8 mmol) 的 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛 (4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde) 溶於無水甲苯 (15 mL) 中，在 -20°C

下緩慢地添加 2.1 mL (1.2 當量) 的乙烯基氯化鎂 (vinylmagnesium chloride) (1.6 M 配於 THF 中)，繼而攪拌 1 小時。添加飽和 NH_4Cl 水性溶液 (10 mL)。利用乙酸乙酯萃取反應混合物。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1) 分離殘餘物，以得出 475 mg 的呈黃色的油的標的化合物：1-(4,6-二氯嘓啶-5-基) 丙烯-2-烯-1-醇 (2.3 mmol，產率：82%)。

【0324】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.90 (s, -OH), 5.43-5.34 (m, 2H)。

【0325】 步驟 2：1-(4,6-二氯嘓啶-5-基) 丙烯-2-烯-1-酮 (1-(4,6-dichloropyrimidine-5-yl) propene-2-en-1-one) 的製備

【0326】 藉由如實施例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，323 mg 的 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基) 丙烯-2-烯-1-酮是藉由利用 394 mg (1.9 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基) 丙烯-2-烯-1-醇而製備，為無色的油 (1.57 mmol，產率：83%)。

【0327】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H)。

【0328】 步驟 3：4-氯-8-(4-甲氧苄甲基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-5 (6H) - 酮 (4-chloro-8-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (6H) -one) 的製備

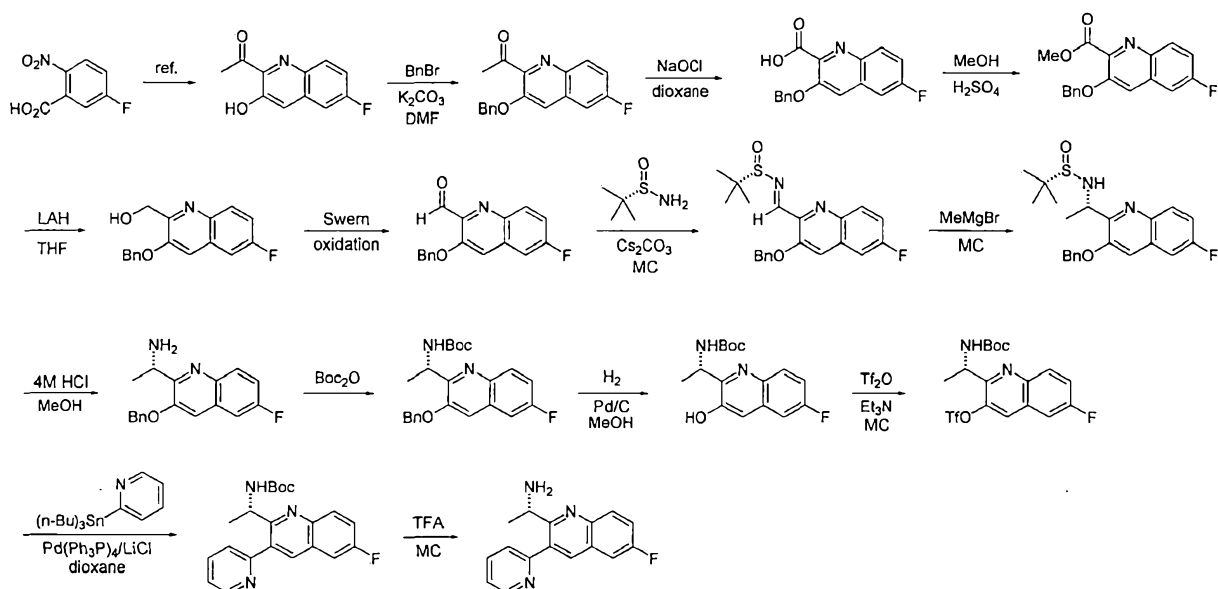
【0329】 將 4-甲氧苄胺 (4-methoxybenzylamine) (1.1 當量) 溶於無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中，在 0°C 下將其緩慢地添加至包含 300 mg (1.48 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 1-(4,6-二氯嘓啶-5-基) 丙烯-2-烯-1-酮、DIPEA (1.1 當量) 以及無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 的反應混合物中。在室溫下加熱混合物，繼而攪拌 1 小時。對反應混合物添加以 1N HCl (5 mL)，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和 NaHCO_3 水性溶液洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，2/1) 分離殘餘物，以得出 413 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：4-氯-8-(4-甲氧苄甲基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-5 (6H) - 酮 (1.36

mmol，產率：92%)。

【0330】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.90

【0331】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.96 (m, 2H)。

【0332】 製備例 21：(S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺((S)-1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethane-1-amine)的製備



【0333】 步驟 1：1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-酮(1-(3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-yl)ethane-1-one)的製備

【0334】 將 20.52 g (100.0 mmol) 的 1-(6-氟-3-羥基喹啉-2-基)乙烷-1-酮(1-(6-fluoro-3-hydroxyquinoline-2-yl)ethane-1-one) (參考：WO 2010-151740)、BnBr (1.1 當量) 以及 K_2CO_3 (3 當量) 溶於無水 DMF (150 mL) 中，繼而在室溫下攪拌 6 小時。在減壓環境下移除反應溶劑。將水以及乙酸乙酯添加至反應混合物，繼而進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯，3/1) 分離殘餘物，以得出 29.53 g 的呈淺褐色的油的標的化合物：1-(3-(苄氧基)

-6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-酮 (100.0 mmol, 產率: 100%)。

【0335】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-8.10 (m, 1H), 7.28-7.57 (m, 8H), 5.26 (s, 2H), 2.76 (s, 3H)。

【0336】 步驟 2: 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸 (3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylic acid) 的製備

【0337】 將 28.06 g (95.0 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-酮溶於二口罇烷/ H_2O (4/1, 300 mL) 中, 在室溫下緩慢地添加 NaOCl 水性溶液 (12%, 5 當量) 30 分鐘, 繼而攪拌 5 小時。以飽和 2 N HCl 溶液調整反應混合物的 pH 值 (pH=4)。利用乙酸乙酯萃取反應混合物。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層, 接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 1/1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯) 分離殘餘物, 以得出 27.96 g 的呈淺黃色的油的標的化合物: 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸 (94.1 mmol, 產率: 99%)。

【0338】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-8.12 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28-7.60 (m, 7H), 5.37 (s, 2H)。

【0339】 步驟 3: 甲基 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸酯 (methyl 3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carboxylate) 的製備

【0340】 將 26.76 g (90.0 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸、無水 MeOH (200 mL)、 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (50 mL) 以及濃 H_2SO_4 (2 mL) 混合, 繼而在 45°C 下加熱 12 小時。將反應混合物緩慢地添加至冷的飽和 NaHCO_3 水性溶液, 繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層, 接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分離殘餘物, 以得出 27.46 g 的呈淺黃色固體的標的化合物: 甲基 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸酯 (88.2 mmol, 產率: 98%)。

【0341】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.14 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 7H), 5.28 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0342】 步驟 4: (3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基) 甲醇 ((3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-yl) methanol) 的製備

【0343】 將 14.17 g (50.0 mmol) 在步驟 3 中所製備出的甲基 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-羧酸酯溶於無水 THF (200 mL) 中。將反應混合物冷卻至 0°C，緩慢地添加 LiAlH₄ (1 當量) 10 分鐘，繼而攪拌 1 小時。在室溫下加熱反應混合物，繼而攪拌 5 小時。對反應混合物緩慢地添加以二乙醚 (200 mL) 以及蒸餾水 (10 mL) 俾以降解 LiAlH₄，繼而攪拌 1 小時。對混合物添加以無水 MgSO₄，接著進行乾燥、過濾以及濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1 → 己烷/乙酸乙酯，1/1) 分離所獲得的化合物，以得出 12.04 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基) 甲醇 (42.5 mmol，產率：85%)。

【0344】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-8.05 (m, 1H), 7.27-7.46 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 4.93 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 4.6 Hz, 1H, OH)。

【0345】 步驟 5：3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-甲醛 (3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-carbaldehyde) 的製備

【0346】 11.91 g 的 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-甲醛是藉由利用 12.00 g (42.4 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 (3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基) 甲醇的斯文氧化反應 (Swern oxidation) 而製備，為淺黃色固體 (42.3 mmol，產率：100%)。

【0347】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.58 (m, 7H), 5.32 (s, 2H)。

【0348】 步驟 6：(S)-(E)-((3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 ((S)-(E)-((3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-yl)methylene)-2-methylpropane-2-sulfinamide) 的製備

【0349】 將 5.63 g (20.00 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-甲醛、(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺 ((S)-(-)-2-methyl-2-propanesulfinamide) (1.1 當量) 以及 Cs₂CO₃ (1.2 當量) 溶於無水 CH₂Cl₂ (30 mL) 中，繼而在室溫下攪拌 12 小時。過濾以及濃縮反應混合物。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，7/1 → 己烷/乙酸

乙酯，3/1) 分離所獲得的化合物，以得出 7.30 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S) - (E) - ((3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 亞甲基) -2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (18.99 mmol，產率：95%)。

【0350】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28-7.50 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 1.28 (s, 9H)。

【0351】 步驟 7：(S) -N- ((S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 ((S) -N- ((S) -1- (3- (benzyloxy) -6-fluoroquinoline-2-yl) ethyl) -2-methylpropane-2-sulfinamide) 的製備

【0352】 將 3.85 g (10.00 mmol) 在步驟 6 中所製備出的 (S) - (E) - ((3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 亞甲基) -2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺溶於無水 CH_2Cl_2 (50 mL) 中，將其冰凍於 -78°C 。緩慢地添加 MeMgBr (3 M 二乙醚溶液，3 當量) 10 分鐘。2 小時之後，緩慢地加熱反應混合物至 -20°C ，繼而攪拌 1 小時。添加飽和 NH_4Cl 水性溶液 (50 mL)。在室溫下加熱反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，3/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯，1/2) 分離殘餘物，以得出 3.00 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S) -N- ((S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (7.40 mmol，產率：74%)。

【0353】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.01 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 5.60 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 9H)。

【0354】 步驟 8：(S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 ((S) -1- (3- (benzyloxy) -6-fluoroquinoline-2-yl) ethane) -1-amine) 的製備

【0355】 將 2.81 g (7.02 mmol) 在步驟 7 中所製備出的 (S) -N- ((S) -1- (3- (苄氧基) -6-氟喹啉-2-基) 乙基) -2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺溶於無水 MeOH (10 mL) 中，在室溫下添加 4M HCl (二口罈烷溶液)，繼而攪拌 1 小時。在減壓環境下移除溶劑。對混合物緩慢地添加以飽和 NaHCO_3 水性溶液，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著

進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液： $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，1/10) 分離所獲得的化合物，以得出 2.00 g 的呈淺白色固體的標的化合物：(S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (6.75 mmol，產率：96%)。

【0356】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.02 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 8H), 5.21 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 2.04 (br s, 2H), 1.47 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。

【0357】 步驟 9：叔丁基 (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-1-(3-(benzyloxy)-6-fluoroquinoline-2-yl)ethyl) carbamate) 的製備

【0358】 將 1.90 g (6.41 mmol) 在步驟 8 中所製備出的 (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙烷-1-胺溶於無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 中，在室溫下添加 Boc_2O (1.3 當量)，繼而攪拌 2 小時。減壓濃縮反應混合物。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯，3/1) 分離所獲得的化合物，以得出 2.52 g 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基 (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (6.36 mmol，產率：99%)。

【0359】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-8.04 (m, 1H), 7.30-7.52 (m, 8H), 6.44 (br d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.45 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 12H)。

【0360】 步驟 10：叔丁基 (S)-(1-(6-氟-3-羥基喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(6-fluoro-3-hydroxyquinoline-2-yl)ethyl) carbamate) 的製備

【0361】 將 1.98 g (4.99 mmol) 在步驟 9 中所製備出的叔丁基 (S)-1-(3-(苄氧基)-6-氟喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯溶於 MeOH (20 mL) 中，添加 20 mg 的 10% Pd/C ，繼而在室溫、1 atm H_2 下進行氫化作用 (hydrogenation) 1 小時。以矽藻土墊過濾反應混合物以及進行減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，3/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯，1/1) 分離所獲得的化合物，以得出 1.53 g 的呈白色固體的標的化合物：叔

丁基 (S) - (1- (6-氟-3-羥基喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (4.99 mmol, 產率: 100%)。

【0362】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (br s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【0363】 步驟 11: (S) -2- (1- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 乙基) -6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯 ((S) -2- (1- ((tert-butoxycarbonyl) amino) ethyl) -6-fluoroquinoline-3-yl trifluoromethanesulfonate) 的製備

【0364】 將 1.50 g (4.90 mmol) 在步驟 10 中所製備出的叔丁基 (S) - (1- (6-氟-3-羥基喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯以及無水 Et_3N (3 當量) 溶於無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 中, 在 0°C 下緩慢地添加 Tf_2O (1.2 當量) 5 分鐘, 繼而攪拌 2 小時。在減壓環境下移除溶劑。對反應混合物添加以水, 繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層, 接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分離所獲得的化合物, 以得出 2.15 g 的呈無色的油的標的化合物: (S) -2- (1- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 乙基) -6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯 (4.90 mmol, 產率: 100%)。

【0365】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 1.48 (s, 9H)。

【0366】 步驟 12: 叔丁基 (S) - (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (6-fluoro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0367】 將 438 mg (1.00 mmol) 在步驟 11 中所製備出的 (S) -2- (1- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 乙基) -6-氟喹啉-3-基三氟甲磺酸酯、2- (三丁基錫烷) 吡啶 (2- (tributylstanyl) pyridine) (2.0 當量)、 LiCl (3 當量)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.1 當量) 以及無水二噁烷 (13 mL) 混合, 其在 100°C 、氬氣環境下加熱 24 小時。將反應混合物冷卻於室溫以及以矽藻土墊進行過

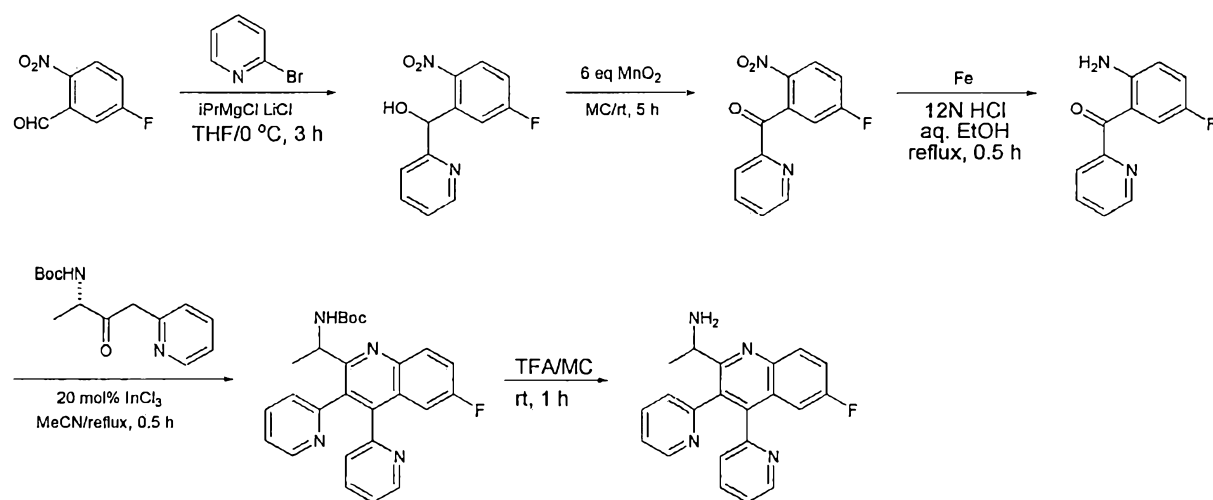
濾。對濾液添加以水，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯，3/1) 分離所獲得的化合物，以得出 286 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：叔丁基 (S) - (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (0.78 mmol，產率：78%)。

【0368】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 7.84 (td, $J = 7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.37-5.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H)。

【0369】 步驟 13：(S) -1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 ((S) -1- (6-fluoro-3- (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethane-1-amine) 的製備

【0370】 藉由如製備例 18 的步驟 3 中所述的相同方式，(S) -1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺是藉由利用步驟 12 中所製備出的叔丁基 (S) - (1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯而製備。

【0371】 製備例 22：1- (6-氟-3,4-二 (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙烷-1-胺 (1- (6-fluoro-3,4-di (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethane-1-amine) 的製備



【0372】 步驟 1：(5-氟-2-硝基苯基) (吡啶-2-基) 甲醇

((5-fluoro-2-nitrophenyl) (pyridine-2-yl) methanol) 的製備

【0373】 將 1.90 g (12.0 mmol) 的 2-溴吡啶 (2-bromopyridine) 溶於無水 THF (20 mL) 中，將其冷卻至 0°C。緩慢地添加異丙基氯化鎂氯化鋰複合物溶液 (1.3M THF 溶液，1.2 當量) 5 分鐘，繼而攪拌 1 小時。將 1.69 g (10.0 mmol) 的 3-氟-6-硝基苯甲醛 (3-fluoro-6-nitrobenzaldehyde) 溶於無水 THF (10 mL) 中，將其緩慢地添加至上面的混合物 10 分鐘，繼而攪拌 1 小時。將反應混合物加熱至室溫，繼而攪拌 2 小時。添加飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL)，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na₂SO₄) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，10/1 -> 已烷/乙酸乙酯，5/1) 分離所獲得的化合物，以得出 1.61 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：(5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基) 甲醇 (6.5 mmol，產率：65%)。

【0374】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56-8.60 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H)。

【0375】 步驟 2：(5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基) 每他恩 ((5-fluoro-2-nitrophenyl) (pyridine-2-yl) methanone) 的製備

【0376】 將 1.50 g (6.04 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基) 甲醇溶於無水 CH₂Cl₂ (30 mL) 中，添加 MnO₂ (6 當量)，繼而在室溫下攪拌 5 小時。以矽藻土墊過濾反應混合物以及進行減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，10/1 -> 已烷/乙酸乙酯，4/1) 分離所獲得的化合物，以得出 1.48 g 的呈淺褐色固體的標的化合物：(5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基) 每他恩 (6.01 mmol，產率：100%)。

【0377】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.49-8.52 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H)。

【0378】 步驟 3：(2-胺基-5-氟苯基)(吡啶-2-基) 每他恩 ((2-amino-5-fluorophenyl) (pyridine-2-yl) methanone) 的製備

【0379】 將 1.40 g (5.69 mmol) 的 (5-氟-2-硝基苯基)(吡啶-2-基) 每他恩以及 Fe (5 當量) 溶於 EtOH/H₂O (4/1，30 mL) 中，添加 2 至 3 滴

的濃鹽酸。在 85°C 下加熱反應混合物 30 分鐘以及冷卻至室溫。以矽藻土墊過濾反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，10/1 $\rightarrow$ 已烷/乙酸乙酯，4/1) 分離所獲得的化合物，以得出 1.23 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：(2-胺基-5-氟苯基)(吡啶-2-基)每他恩 (5.69 mmol，產率：100%)。

【0380】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.13 (br s, 2H)。

【0381】 步驟 4：叔丁基(1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (1- (6-fluoro-3,4-di (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0382】 將 1.08 g (5.0 mmol) 在步驟 3 中所製備出的(2-胺基-5-氟苯基)(吡啶-2-基)每他恩、叔丁基(S)-3-側氧-4-(吡啶-2-基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-3-oxo-4-(pyridine-2-yl) carbamate) (1.0 當量) 以及 InCl_3 (0.2 當量) 添加至無水 CH_3CN (10 mL)，其在 80°C 下加熱 15 分鐘以及冷卻至室溫。以矽藻土墊過濾反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，10/1 $\rightarrow$ 已烷/乙酸乙酯，3/1) 分離所獲得的化合物，以得出 2.22 g 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基(1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (4.99 mmol，產率：100%)。

【0383】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60-8.67 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.05 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

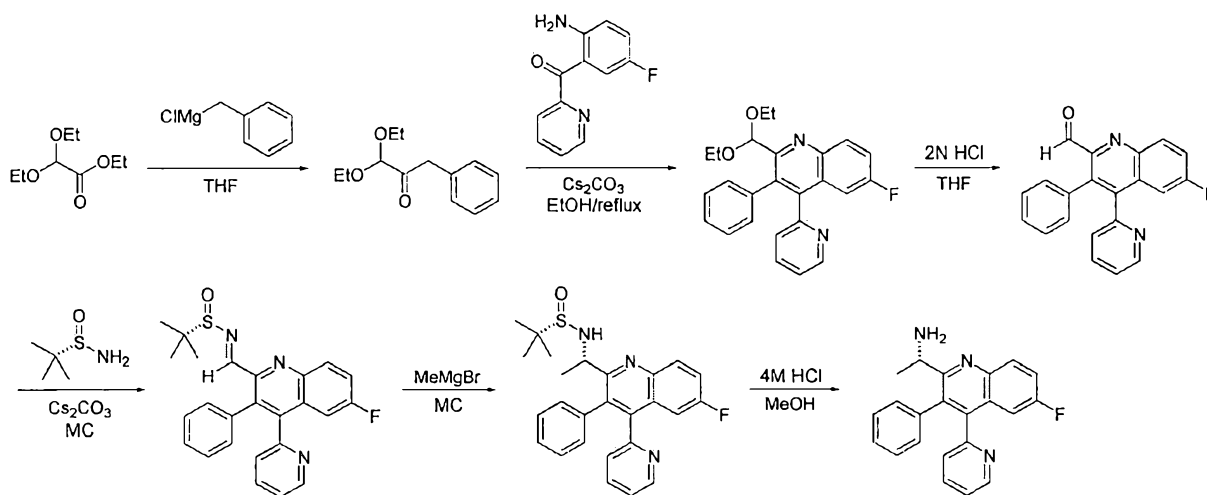
【0384】 步驟 5：1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (1- (6-fluoro-3,4-di (pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethane-1-amine) 的製備

【0385】 將 133 mg (0.3 mmol) 在步驟 4 中所製備出的叔丁基(1-

(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯溶於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中，添加 TFA (1.0 mL)，繼而在室溫下攪拌 1 小時。對反應混合物添加以飽和 NaHCO_3 水性溶液 (25 mL)，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液： $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，1/10) 分離所獲得的化合物，以得出 117 mg 的呈白色固體的標的化合物：1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (0.3 mmol，產率：100%)。

【0386】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (dd, $J = 12.0, 4.1\text{Hz}$, 2H), 8.11 (dd, $J = 9.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 2.54 (br s, 2H), 1.51 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H)。

【0387】 製備例 23：(S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺((S)-1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethane-1-amine)的製備



【0388】 步驟 1：1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮 (1,1-diethoxy-3-phenylpropane-2-one) 的製備

【0389】 將 5.29 g (30.0 mmol) 的乙基二乙氧基乙酸酯 (ethyl diethoxyacetate) 溶於無水 THF (50 mL) 中，將其冰凍於 -78°C 。緩慢地添加 PhMgCl (2M THF 溶液，1.5 當量) 5 分鐘，繼而攪拌 12 小時。當以冰水冷卻反應混合物時，緩慢地添加飽和 NH_4Cl 水性溶液 (50 mL)。利用乙酸乙酯萃取反應混合物。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、

乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 20/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 5/1) 分離所獲得的化合物是, 以得出 6.21 g 的呈無色的油的標的化合物: 1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮 (27.9 mmol, 產率: 93%)。

【0390】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.35 (m, 5H), 4.63 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 6H)。

【0391】 步驟 2: 2-(二乙氧甲)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉 (2-(diethoxymethyl)-6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl) quinoline) 的製備

【0392】 將 3.33 g (15.0 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 1,1-二乙氧基-3-苯丙烷-2-酮、1.62 g (7.49 mmol) 的 (2-胺基-5-氟苯基)(吡啶-2-基) 喹啉以及 Cs_2CO_3 (30.0 mmol) 添加至 EtOH (40 mL), 繼而迴流 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫。對反應混合物添加以水, 繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層, 接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分離所獲得的化合物, 以得出 3.02 g 的呈白色固體的標的化合物: 2-(二乙氧甲)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基) 喹啉 (7.50 mmol, 產率: 100%)。

【0393】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.67 (m, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.03-7.08 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H)。

【0394】 步驟 3: 6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基) 喹啉-2-甲醛 (6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl) quinoline-2-carbaldehyde) 的製備

【0395】 將 2.01 g (4.99 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 2-(二乙氧甲)-6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基) 喹啉溶於 THF (20 mL) 中, 添加 2N HCl 水性溶液 (20 mL), 繼而在室溫下攪拌 3 小時。緩慢地添加飽和 NaHCO_3 水性溶液, 繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層,

接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 10/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分離所獲得的化合物, 以得出 1.64 g 的呈淺黃色固體的標的化合物: 6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-甲醛 (4.99 mmol, 產率: 100%)。

【0396】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.14 (s, 1H), 8.69-8.72 (m, 1H), 8.38-8.44 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 7H), 6.96-7.00 (m, 1H)。

【0397】 步驟 4: (S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 ((S,E)-N-((6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)methylene)-2-methylpropane-2-sulfonamide) 的製備

【0398】 328 mg (1.0 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-甲醛是藉由如製備例 21 的步驟 6 中所述的相同方式進行反應。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 4/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離所獲得的化合物, 以得出 418 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物: (S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (0.97 mmol, 產率: 97%)。

【0399】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70-8.72 (m, 2H), 8.38-8.40 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 6.95-7.28 (m, 8H), 1.18 (s, 9H)。

【0400】 步驟 5: (S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 ((S)-N-((S)-1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide) 的製備

【0401】 388 mg (0.90 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 (S,E)-N-((6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺是藉由如製備例 21 的步驟 7 中所述的相同方式進行反應。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: CH_2Cl_2 /乙酸乙酯, 4/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /乙酸乙酯, 1/1) 分離所獲得的化合物, 以得出 306 mg 的呈淺白色固體的標的化合物: (S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯

胺 (0.68 mmol, 產率: 76%)。

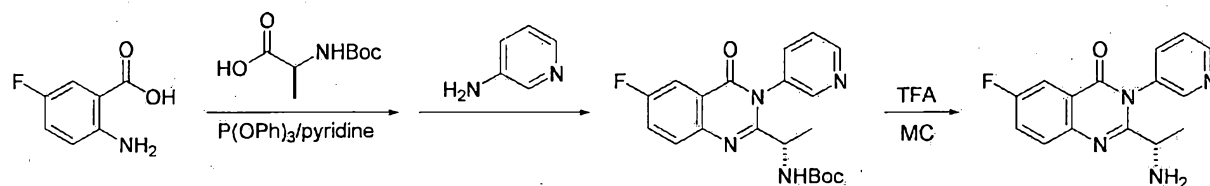
【0402】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 5.61-5.92 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。

【0403】 步驟 6: (S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 ((S)-1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethane-1-amine) 的製備

【0404】 224 mg (0.5 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 (S)-N-((S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺是藉由如製備例 21 的步驟 8 中所述的相同方式進行反應。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液: $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/20 $\rightarrow$ $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1/10) 分離所獲得的化合物, 以得出 163 mg 的呈淺黃色的油的標的化合物: (S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (0.47 mmol, 產率: 95%)。

【0405】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62-8.67 (m, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 6.91-7.32 (m, 8H), 4.40-4.50 (m, 1H), 3.50 (br s, 2H), 1.23-1.30 (m, 3H)。

【0406】 製備例 24: (S)-2-(1-胺乙基)-6-氟-3-(吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-6-fluoro-3-(pyridine-3-yl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0407】 步驟 1: 叔丁基 (S)-(1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)carbamate) 的製備

【0408】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式, 藉由利用 2-胺基-5-氟苯甲酸 (2-amino-5-fluorobenzoic acid) 以及 3-胺吡啶而製備出叔

丁基 (S) - (1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯。

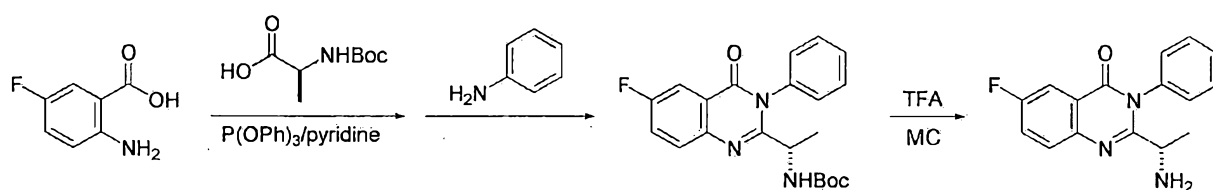
【0409】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.92-7.72 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 1.41 (m, 9H), 1.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0410】 步驟 2 : (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3- (吡啶-3-基) 喹啉-4 (3H)-酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -6-fluoro-3- (pyridine-3-yl) quinazoline-4 (3H) -one) 的製備

【0411】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式, 藉由利用步驟 1 中所製備出的化合物而製備出 (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3- (吡啶-3-基) 喹啉-4 (3H) -酮。

【0412】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31-7.11 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 1.32 (dd, $J = 21, 6.3$ Hz, 3H)。

【0413】 製備例 25 : (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -6-fluoro-3-phenylquinazoline-4 (3H) -one) 的製備



【0414】 步驟 1 : 叔丁基 (S) - (1- (6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0415】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式, 藉由利用 2-胺基-5-氟苯甲酸以及苯胺而製備出標的化合物。

【0416】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

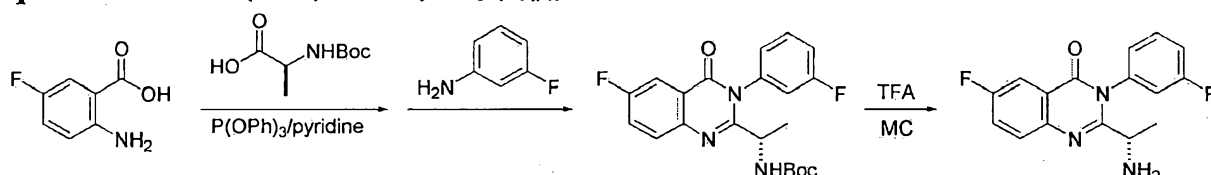
7.70-7.74 (m, 1H), 7.60-7.39 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H)。

【0417】 步驟 2 : (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3-苯基喹唑啉-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -6-fluoro-3-phenylquinazoline-4 (3H) -one) 的製備

【0418】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，藉由利用步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0419】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.29 (m, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H)。

【0420】 製備例 26 : (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -6-fluoro-3- (3-fluorophenyl) quinazoline-4 (3H) -one) 的製備



【0421】 步驟 1 : 叔丁基 (S) - (1- (6-氟-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺甲酸酯 (tert-butyl (S) - (1- (6-fluoro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) carbamate) 的製備

【0422】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，藉由利用 2-胺基-5-氟苯甲酸以及 3-萸苯胺而製備出標的化合物。

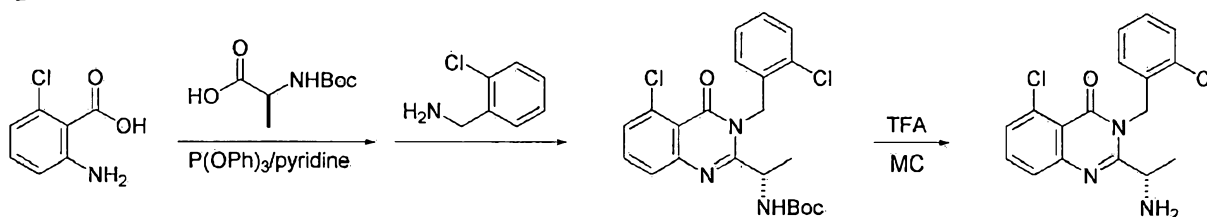
【0423】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.28-7.03 (m, 3H), 5.55-5.50 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 4.4\text{ Hz}$, 3H)。

【0424】 步驟 2 : (S) -2- (1-胺乙基) -6-氟-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H)-酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -6-fluoro-3- (3-fluorophenyl) quinazoline-4 (3H) -one) 的製備

【0425】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，藉由利用步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0426】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.89(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0427】 製備例 27：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(2-氯苯甲基)喹啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(2-chlorobenzyl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0428】 步驟 1：叔丁基(S)-(1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯 (tert-butyl (S)-(1-(5-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl) carbamate) 的製備

【0429】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，藉由利用 2-胺基-6-氯苯甲酸以及 2-氯苯甲胺 (2-chlorobenzylamine) 而製備出標的化合物。

【0430】 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.67 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.14-7.27 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.39-5.44 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

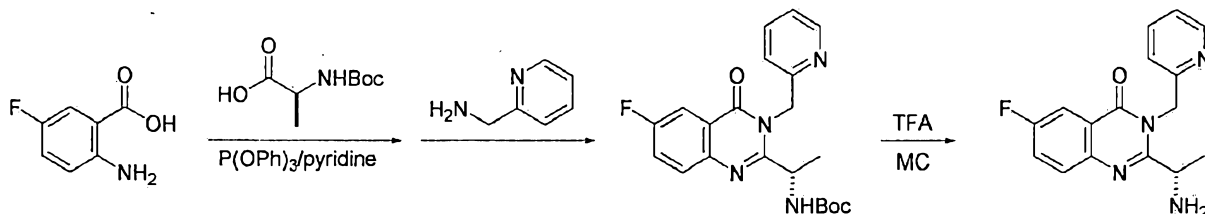
【0431】 步驟 2：(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(2-氯苯甲基)喹啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(2-chlorobenzyl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備

【0432】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，藉由利用步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0433】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.65 (m, 2H), 7.39-7.52

(m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 5.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0434】 製備例 28 : (S) -2-(1-胺乙基)-6-氟-3-(吡啶-2-基甲基)喹唑啉-4(3H)-酮((S)-2-(1-aminoethyl)-6-fluoro-3-(pyridine-2-ylmethyl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備



【0435】 步驟 1 : 叔丁基 (S) - (1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸酯(tert-butyl (S)-(1-(6-fluoro-4-oxo-3-(pyridine-2-ylmethyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl) carbamate) 的製備

【0436】 根據如製備例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，藉由利用 2-胺基-6-氟苯甲酸 (2-amino-6-fluorobenzoic acid) 以及吡啶-2-基甲烷胺 (pyridine-2-ylmethaneamine) 而製備出標的化合物。

【0437】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.22-5.13 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

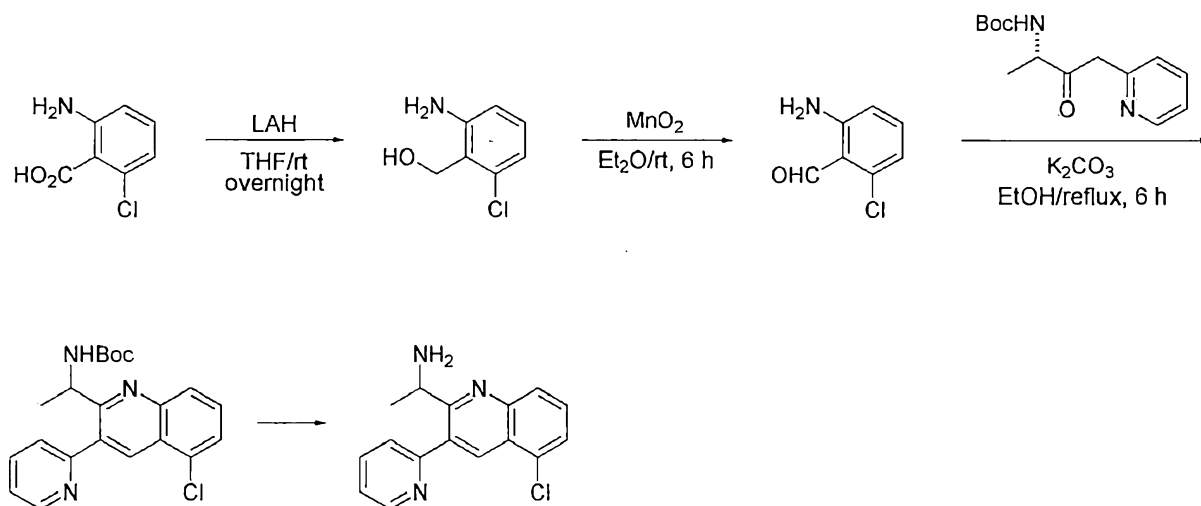
【0438】 步驟 2 : (S) -2-(1-胺乙基)-6-氟-3-(吡啶-2-基甲基)喹唑啉-4(3H)-酮((S)-2-(1-aminoethyl)-6-fluoro-3-(pyridine-2-ylmethyl)quinazoline-4(3H)-one) 的製備

【0439】 根據如製備例 1 的步驟 3 中所述的相同方式，藉由利用步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0440】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.72 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.53 (d, J = 6.6

Hz, 3H)。

【0441】 製備例 29：1-（5-氯-3-（吡啶-2-基）喹啉-2-基）乙烷-1-胺（1-（5-chloro-3-（pyridine-2-yl）quinoline-2-yl）ethane-1-amine）的製備



【0442】 步驟 1：（2-氨基-6-氯苯基）甲醇（（2-amino-6-chlorophenyl）methanol）的製備

【0443】 將 3.43 g（20.0 mmol）的 2-氨基-6-氯苯甲酸溶於無水 THF（30 mL）中，在室溫下緩慢地添加 LiAlH_4 （1.5 當量）10 分鐘，繼而攪拌 12 小時。添加二乙醚（40 mL）以及水（5 mL）。乾燥（ MgSO_4 ）以及減壓濃縮反應混合物。藉由管柱層析法（ SiO_2 ，洗滌液： CH_2Cl_2 /乙酸乙酯，5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 /乙酸乙酯，2/1）分離殘餘物，以得出 2.36 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：（2-氨基-6-氯苯基）甲醇（15.0 mmol，產率：75%）。

【0444】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 7.01（t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H），6.76（d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H），6.58（d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H），4.89（s, 2H），4.30（br s, 2H），1.66（br s, 1H）。

【0445】 步驟 2：2-氨基-6-氯苯甲醛（2-amino-6-chlorobenzaldehyde）的製備

【0446】 將 2.30 g（14.6 mmol）在步驟 1 中所製備出的（2-氨基-6-氯苯基）甲醇、 MnO_2 （10 當量）以及二乙醚（50 mL）混合在一起，其在室溫下攪拌 6 小時。以矽藻土墊過濾反應混合物，以及進行減壓濃縮。藉由管柱層析法（ SiO_2 ，洗滌液：己烷/ CH_2Cl_2 ，5/1 $\rightarrow$ CH_2Cl_2 ）分離殘餘物，以得出 2.27 g 的呈黃色固體的標的化合物：2-氨基-6-氯苯甲醛（14.6 mmol，

產率：10%)。

【0447】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.2Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.48 (br s, 2H)。

【0448】 步驟3：叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)胺基甲酸乙酯 (tert-butyl (1-(5-chloro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethylcarbamate) 的製備

【0449】 將 793 mg (3.0 mmol) 在步驟2中所製備出的2-胺基-6-氯苯甲醛 (1.2 當量)、叔丁基(S)-(3-側氧-4-(吡啶-2-基)丁烷-2-基)胺甲酸酯、 K_2CO_3 (3 當量) 以及乙醇 (15 mL) 混合在一起，將其迴流6小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加水，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和鹽水洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及減壓濃縮。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 8/1 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分離所獲得的化合物，以得出 1.16 g 的呈白色固體的標的化合物：叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)胺基甲酸乙酯 (3.0 mmol, 產率：100%)。

【0450】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (br d, J = 4.1Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.33 (br d, J = 6.6Hz, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

【0451】 步驟4：1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (1-(5-chloro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethane-1-amine) 的製備

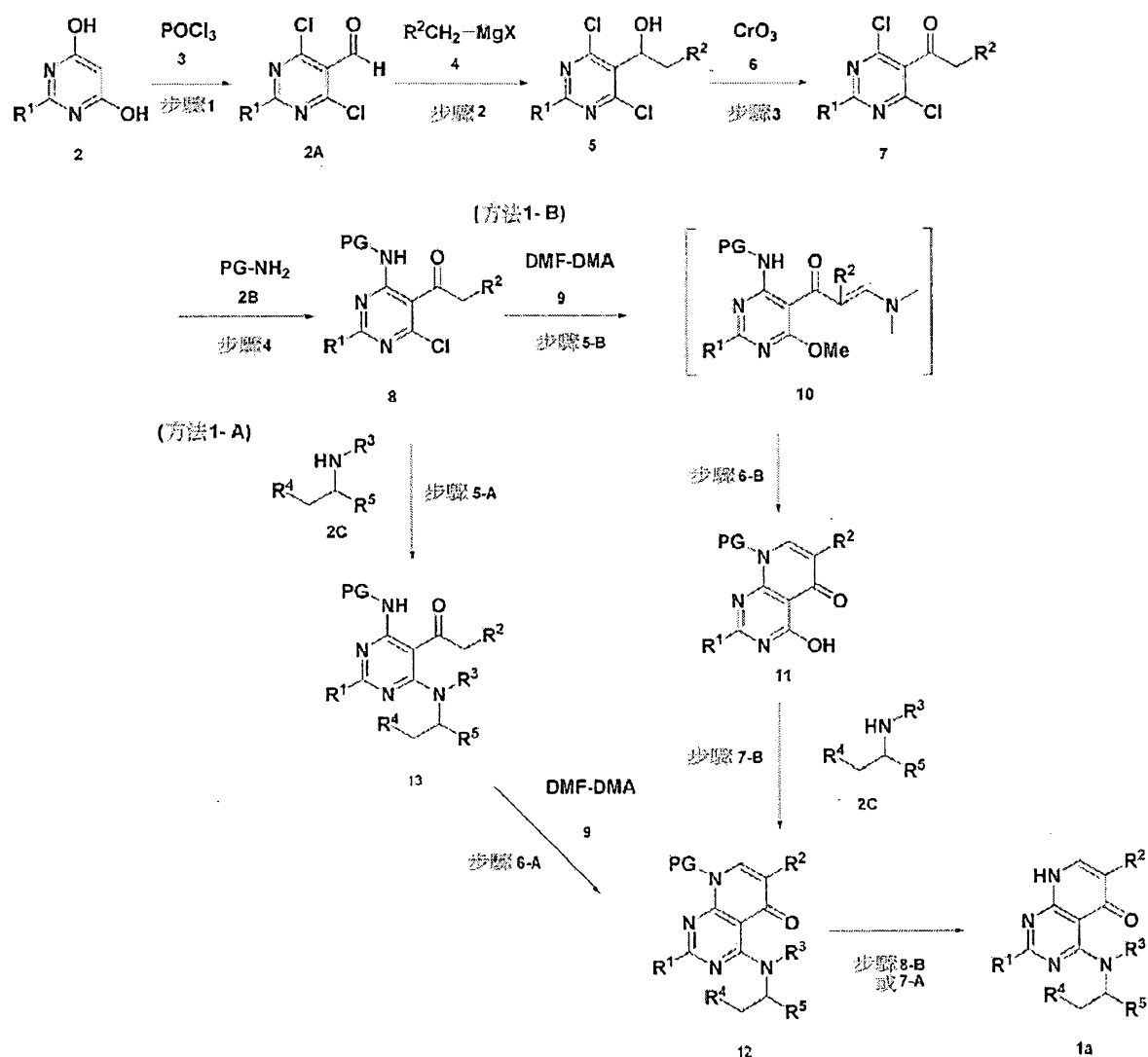
【0452】 根據如製備例1的步驟3中所述的相同方式，藉由利用 1.0 g (2.60 mmol) 在步驟3中所製備出的叔丁基(1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)胺基甲酸乙酯而製備出 739 mg 的 1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺 (2.60 mmol, 產率：100%)。

【0453】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.88 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 1.58 (d,

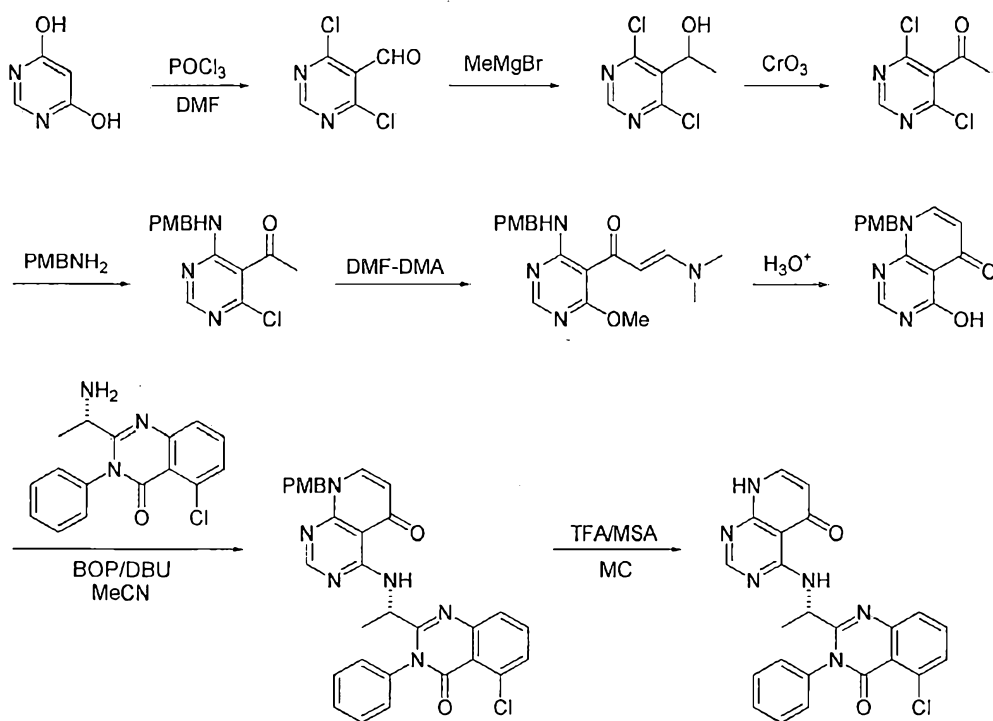
$J = 6.6 \text{ Hz, } 3\text{H}$)。

【0454】 下面實施例 1 至 33 是藉由如反應公式 1A 所示的方法而進行。

[反應公式 1A]



【0455】 實施例 1：(S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0456】 步驟 1：4,6-二氯嘧啶-5-甲醛的製備

【0457】 將 30 mL 的磷酰氯 (phosphorylchlorid) (POCl_3) 冷卻至 0°C ，緩慢地添加 9.6 mL 的無水二甲基甲酰胺 (DMF)。1 小時之後，添加 7.85 g (70.0 mmol) 的 4,6-二羥嘧啶 (4,6-dihydropyrimidine)。在室溫下加熱反應混合物，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。迴流反應混合物 3 小時。將混合物冷卻至室溫。將反應混合物緩慢地添加至冰水，繼而以乙酸乙酯進行萃取。採用 Na_2SO_4 乾燥經萃取的有機層，接著進行過濾以及減壓濃縮。以已烷/二乙醚 (5/1, v/v) 洗滌所獲得的固體，以得出 10.5 g 呈白色固體的 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛 (5.95 mmol，產率：85%)。

【0458】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)。

【0459】 步驟 2：1- (4,6-二氯嘧啶-5-基) 乙烷-1-醇 (1-(4,6-dichloropyrimidine-5-yl) ethane-1-ol) 的製備

【0460】 將 1.2 g (6.8 mmol) 的 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛溶於 THF (25 mL) 中，在 0°C 下緩慢地添加 8.14 mL (8.14 mmol, 1.2 當量) 的溴化甲鎂 (methylmagnesium bromide) (18% 配於 THF 中)。緩慢地添加飽和氯化銨水性溶液 (10 mL)，繼而以乙酸乙酯進行萃取。採用 Na_2SO_4 乾燥經萃取的

有機層，接著進行過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法（SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，4/1）分離殘餘物，以得出 1.1 g 的呈白色固體的標的化合物：1-（4,6-二氯嘧啶-5-基）乙烷-1-醇（5.7 mmol，產率：80%）。

【0461】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 2.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0462】 步驟 3：1-（4,6-二氯嘧啶-5-基）乙烷-1-酮（1-（4,6-dichloropyrimidine-5-yl）ethane-1-one）的製備

【0463】 將 980 mg（5.08 mmol）在步驟 2 中所製備出的 1-（4,6-二氯嘧啶-5-基）乙烷-1-醇溶於 30 mL 的丙酮，緩慢地添加 1.0 g（10.2 mmol，2.0 eq）的三氧化鉻（chromium trioxide），繼而在室溫下攪拌 2 小時。添加 2 mL 的異丙醇（isopropylalcohol），繼而攪拌 10 分鐘。將 20 mL 的飽和碳酸氫鈉水性溶液添加至反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。採用 Na₂SO₄ 乾燥經萃取的有機層，接著進行過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法（SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，6/1）分離殘餘物，以得出 823 mg 的呈白色固體的標的化合物：1-（4,6-二氯嘧啶-5-基）乙烷-1-酮（4.3 mmol，產率：85%）。

【0464】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 2.63 (s, 3H)。

【0465】 步驟 4：1-（4-氯-6-（（4-甲氧苄基）胺基）嘧啶-5-基）乙烷-1-酮（1-（4-chloro-6-（（4-methoxybenzyl）amino）pyrimidine-5-yl）ethane-1-one）的製備

【0466】 將 3.82 g（20.0 mmol）的 1-（4,6-二氯嘧啶-5-基）乙烷-1-酮溶於 30 mL 的二氯甲烷中，將其冷卻至 0℃，逐步添加 3.88 g（30.0 mmol）的二異丙基乙胺以及 3.29 g（24.0 mmol）的對-甲氧苄胺（p-methoxybenzylamine）（PMBNH₂）。1 小時之後，加熱反應混合物至室溫，繼而在室溫下攪拌 6 小時。將水以及乙酸乙酯添加至反應混合物，繼而進行萃取。採用 Na₂SO₄ 乾燥經萃取的有機層，接著進行過濾以及減壓濃縮。藉由管柱層析法（SiO₂，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，3/1）分離殘餘物，以得出 5.54 g 的呈白色固體的標的化合物：1-（4-氯-6-（（4-甲氧苄基）胺基）嘧啶-5-基）乙烷-1-酮（19.0 mmol，產率：95%）。

【0467】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (br s, 1H, NH), 8.38

(s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

【0468】 步驟 5 與 6：4-羥基-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0469】 將 5.83 g (20.0 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 1-(4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮以及 3.57 g (30.0 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (N,N-dimethylformamide dimethyl acetal, DMF-DMA) 溶於 30 mL 的無水甲苯中，將其在 100°C 下加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫。在減壓環境下移除溶劑以及 DMF-DMA。對所獲得的中間化合物添加以 100 mL 的醋酸以及 20 mL 的水，繼而迴流 4 天。將反應混合物冷卻至室溫。在減壓環境下移除溶劑。以水/異丙醇 (isopropanol, IPA) (1/1) 洗滌所獲得的黃色產物，以得出 4.53 g 呈白色固體的標的化合物：4-羥基-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (16.0 mmol, 產率：80%)。

【0470】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br s, 1H, NH), 7.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

【0471】 步驟 7：(S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0472】 將 50 mg (0.176 mmol) 在步驟 5 與步驟 6 中所製備出的 4-羥基-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 2 mL 的無水乙腈中，添加 101 mg (0.229 mmol) 的 (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲胺基)六氟磷酸鎂 (BOP) 以及 39 μL (0.264 mmol) 的 1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一烯 (DBU)，繼而攪拌 30 分鐘。添加 58 mg (0.194 mmol) 的 (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基喹啉-4(3H)-酮，繼而在 60°C 下攪拌 12 小時。在減壓環境下過濾反應混合物。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。乾燥

(Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 6/1 → 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物, 以得出 72 mg 的呈黃色固體的標的化合物: (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.127 mmol, 產率: 50%)。

【0473】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.771 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 5H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.01 (q, J = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

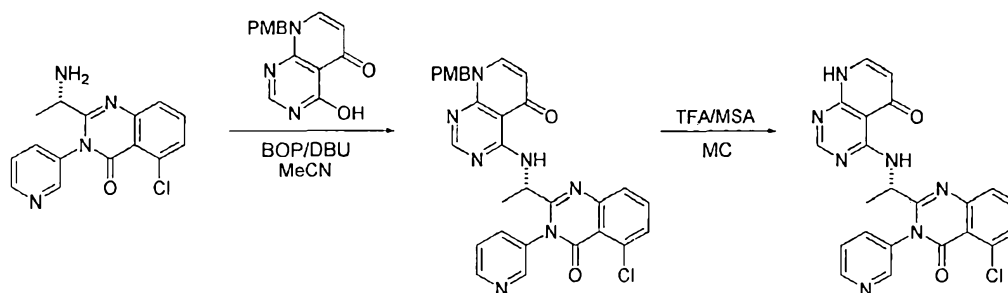
【0474】 步驟 8: (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S)-4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0475】 將 72 mg (0.127 mmol) 在步驟 7 中所製備出的 (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 1 mL 的二氯甲烷中, 添加 1 mL 的三氟乙酸 (TFA) 以及 0.5 mL 的甲磺酸, 繼而在 70°C 下攪拌 10 小時。添加飽和碳酸氫鈉水性溶液, 繼而進行中和 (neutralization)。添加二氯甲烷以及水, 繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 二氯甲烷/甲醇, 30/1) 分離殘餘物, 以得出 51 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物: (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.115 mmol, 產率: 90%)。

【0476】 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 3H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0477】 實施例 2: (S)-4-((1-(5-氯-4 側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-

二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0478】 步驟 1 : (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0479】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，30 mg 的 (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 58 mg (0.194 mmol) 的 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (吡啶-3-基) 喹啉-4 (3H) -酮而製備，為黃色固體 (0.053 mmol，產率：30%)。

【0480】 MS[m/z; (M + 1). ⁺]: 567。

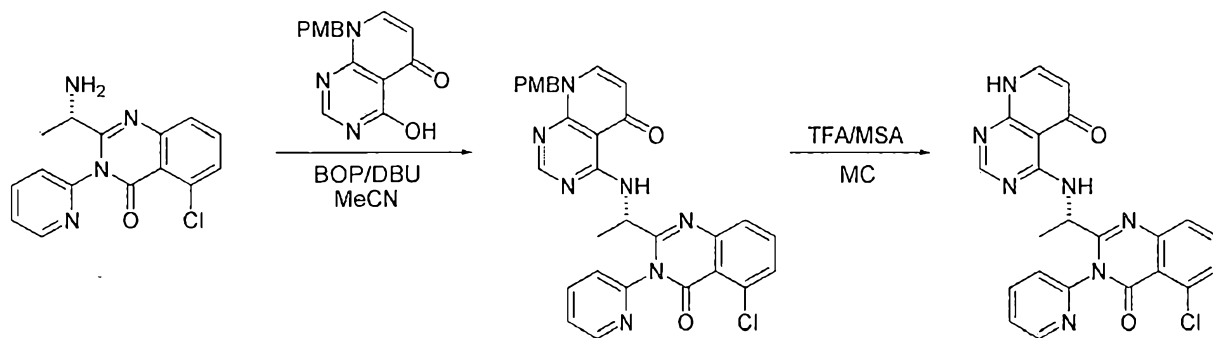
【0481】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0482】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，14 mg 的 (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 30 mg (0.053 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基-8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮而製備，為淺黃色固體 (0.031 mmol，產率：59%)。

【0483】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.78 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.44-7.77 (m, 6H), 6.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.93-4.50 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 3H)。

【0484】 實施例 3 : (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-

二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0485】 步驟 1 : (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-2-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0486】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，50 mg 的 (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 58 mg (0.194 mmol) 的 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (吡啶-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮 ((S) -2- (1-aminoethyl) -5-chloro-3- (pyridine-2-yl) quinazoline-4 (3H) -one) 而製備，為淺黃色固體 (0.112 mmol，產率：64%)。

【0487】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.20-5.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

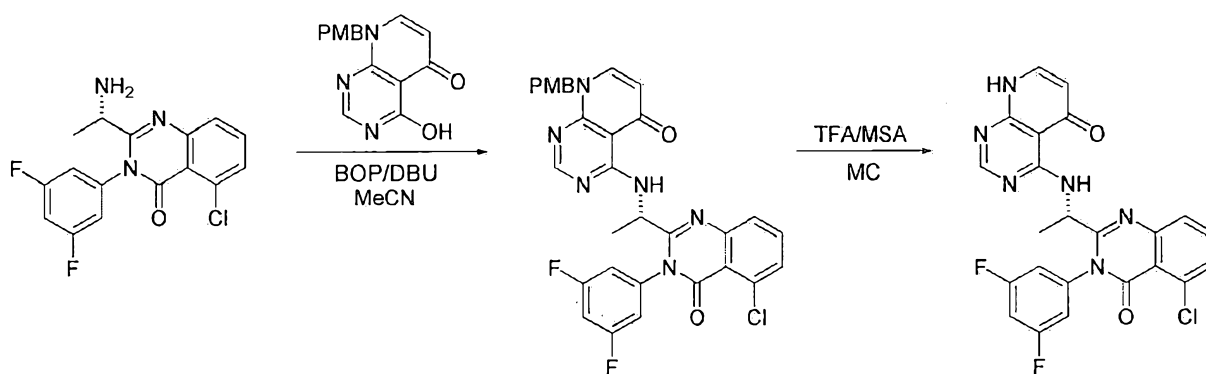
【0488】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0489】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，14 mg 的 (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 50 mg (0.112 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -4- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-

基) 乙基) 胺基) -8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備, 為淺黃色固體 (0.031 mmol, 產率: 28%)。

【0490】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (brs, 1H), 10.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 6.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.92-5.03 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0491】 實施例 4: (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0492】 步驟 1: (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S)-4-((1-(5-chloro-3-(3,5-difluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0493】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式, 50 mg 的 (S)-4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8-(4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 65 mg (0.194 mmol) 的 (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基) 喹啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(3,5-difluorophenyl)quinazoline-4(3H)-one) 而製備, 為白色固體 (0.083 mmol, 產率: 47%)。

【0494】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.02-7.00 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.37 (d, J

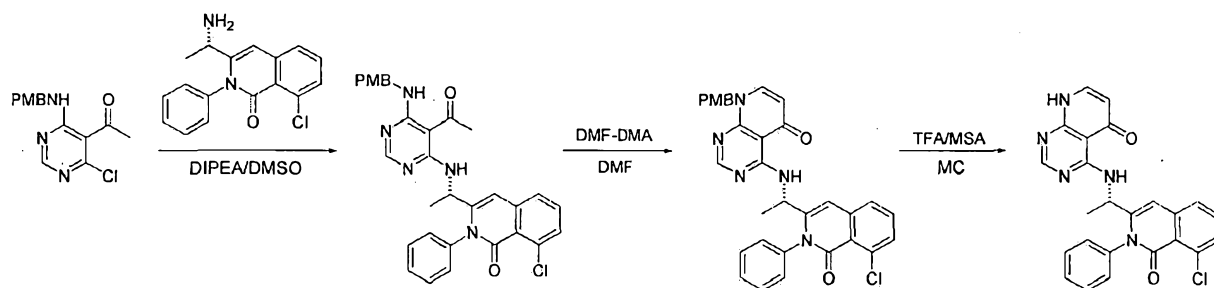
= 3.1 Hz, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0495】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-3- (3,5-difluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0496】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，35 mg 的 (S) -4- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 50 mg (0.083 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -4- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮而製備，為淺黃色固體 (0.073 mmol，產率：87%)。

【0497】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (br s, 1H), 10.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 (q, $J = 5.5$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 1.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0498】 實施例 5 : (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0499】 步驟 1 : (S) -3- (1- ((5-乙醯基-6- ((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -3- (1- ((5-acetyl-6- ((4-methoxybenzyl) amino) pyrimidine-4-yl) amino) ethyl) -8-chloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 的製備

【0500】 將 292 mg (1.0 mmol，1 當量) 在實施例 1 的步驟 4 中所製備出的 1- (4-氯-6- ((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮以及 (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 (1.1 當量) 溶於 10 mL 的

無水二甲基亞砜 (DMSO) 中，添加二異丙基乙胺 (diisopropylethylamine, DIPEA) (3 當量)，繼而在 80°C 下攪拌 10 小時。將乙酸乙酯以及水添加至反應混合物，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液：己烷/乙酸乙酯, 3/1 → 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物，以得出 482 mg 的呈白色固體的標的化合物：(S)-3-(1-((5-乙醯基-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮 (0.87 mmol, 產率：87%)。

【0501】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.20-7.55 (m, 10H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.44 (br t, 1H), 4.84-4.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0502】 步驟 2：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0503】 將 200 mg (0.361 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-3-(1-((5-乙醯基-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮溶於 3 mL 的無水二甲基甲醯胺 (DMF) 中，添加 0.24 mL (1.805 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛，繼而在 130 °C 下攪拌 15 小時。將乙酸乙酯以及水添加至反應混合物，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液：二氯甲烷/乙酸乙酯, 10/1 → 二氯甲烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物，以得出 90 mg 的呈白色固體的標的化合物：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.160 mmol, 產率：44%)。

【0504】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

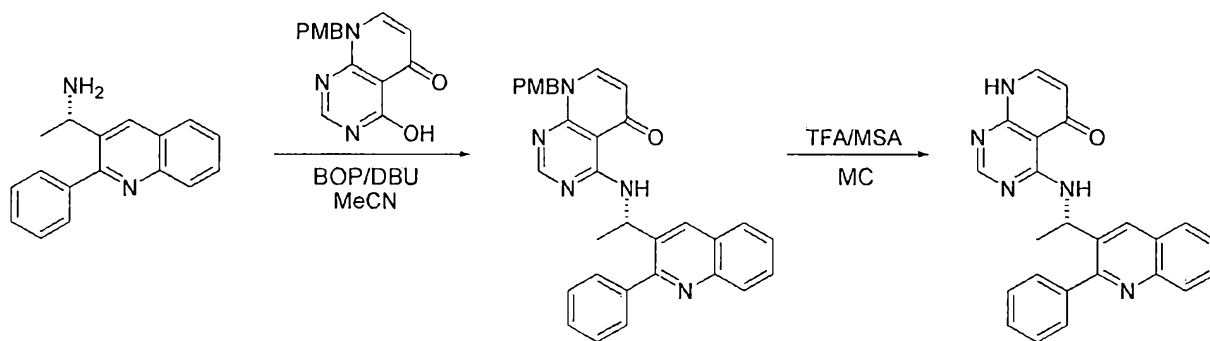
5.35 (s, 2H), 4.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0505】 步驟 3：(S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0506】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，67 mg 的 (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 90 mg (0.160 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體 (0.151 mmol，產率：95%)。

【0507】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 10.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

【0508】 實施例 6：(S) -4-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0509】 步驟 1：(S) -8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S) -8-(4-methoxybenzyl)-4-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0510】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，30 mg 的 (S) -8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 29 mg (0.117 mmol) 的 (S) -1-(2-苯喹啉-3-

基) 乙烷-1-胺而製備，為淺黃色固體 (0.058 mmol，產率：55%)。

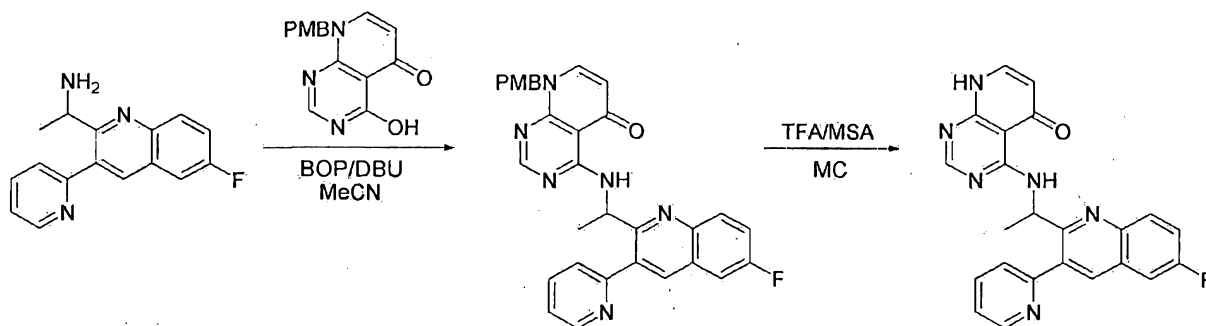
【0511】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.42-8.56 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 7.38-8.17 (m, 9H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.64-5.75 (m, 1H), 5.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0512】 步驟 2：(S)-4-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0513】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，20 mg 的 (S)-4-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 30 mg (0.058 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-8-(4-甲氧苯甲基)-4-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.051 mmol，產率：87%)。

【0514】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.55 (brs, 1H), 8.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.64-7.84 (m, 4H), 7.41-7.55 (m, 5H), 6.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.71 (q, $J = 5.3$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0515】 實施例 7：4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0516】 步驟 1：4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0517】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，30 mg 的 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 52 mg (0.194 mmol) 的 1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺而製備，為淺黃色固體(0.031 mmol，產率：59%)。

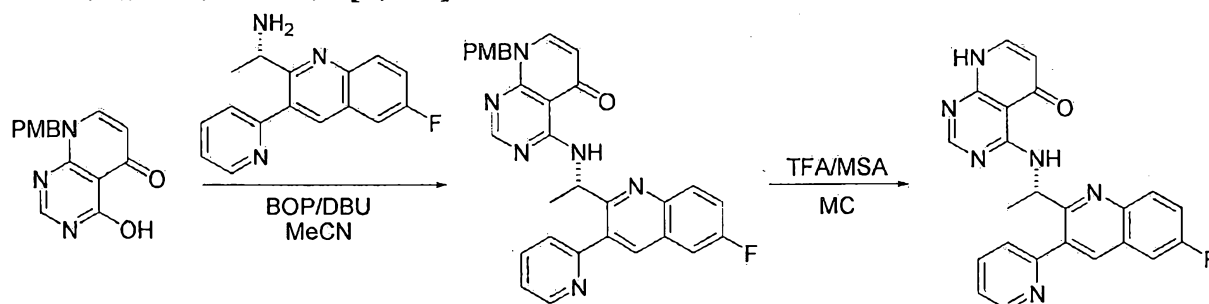
【0518】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.27-8.36 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.40-7.62 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.03-6.14 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0519】 步驟 2：4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0520】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，22 mg 的 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 30 mg (0.056 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺黃色固體(0.053 mmol，產率：95%)。

【0521】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

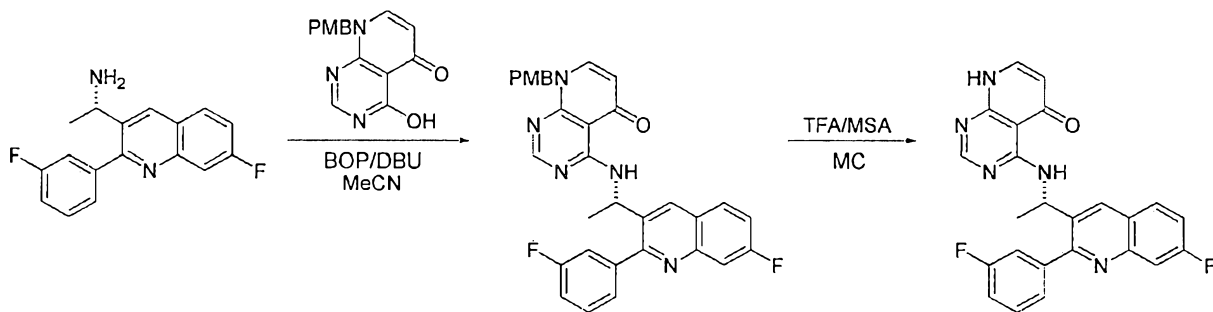
【0522】 實施例 7-1：(S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0523】 根據如實施例 1 的步驟 7 與步驟 8 中所述的相同方式，藉由利用在製備例 21 中所製備出的叔丁基 (S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺而製備出標的化合物 ((S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮)。

【0524】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0525】 實施例 8 : (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備



【0526】 步驟 1 : (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S)-4-((1-(7-fluoro-2-(3-fluorophenyl)quinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0527】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，40 mg 的 (S)-4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 55 mg (0.194 mmol) 的 (S)-1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺而製備，為黃色固體 (0.073 mmol，產率：40%)。

【0528】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.27-7.36

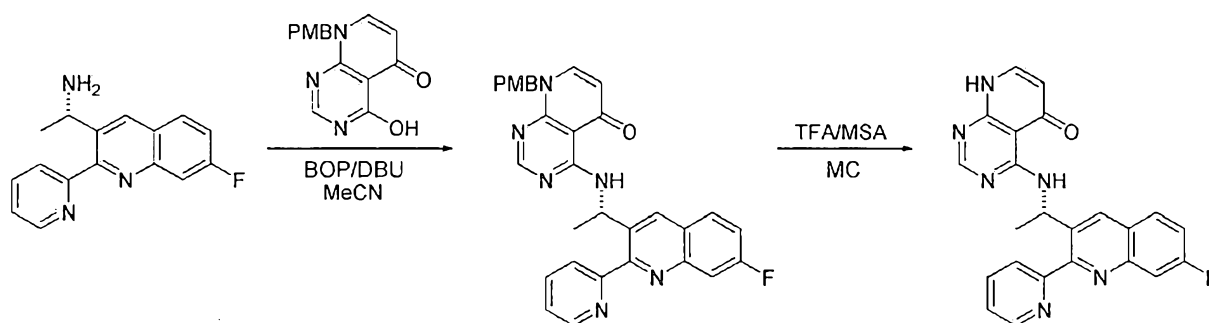
(m, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61-5.73 (m, 1H), 5.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0529】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (7-氟-2- (3-氟苯基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0530】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式, 25 mg 的 (S) -4- ((1- (7-氟-2- (3-氟苯基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 40 mg (0.073 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -4- ((1- (7-氟-2- (3-氟苯基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮而製備, 為白色固體 (0.058 mmol, 產率: 80%)。

【0531】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (brs, 1H), 10.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.61-5.72 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0532】 實施例 9 : (S) -4- ((1- (7-氟-2- (吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0533】 步驟 1 : (S) -4- (1- (7-氟-2- (吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基-8- (4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- (1- (7-fluoro-2- (pyridine-2-yl) quinoline-3-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0534】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式, 245 mg 的 (S) -4- (1- (7-氟-2- (吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基-8- (4-甲氧苄基)

吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 212 mg (0.793 mmol) 的 (S)-1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙烷-1-胺而製備，為淺黃色固體 (0.460 mmol，產率：58%)。

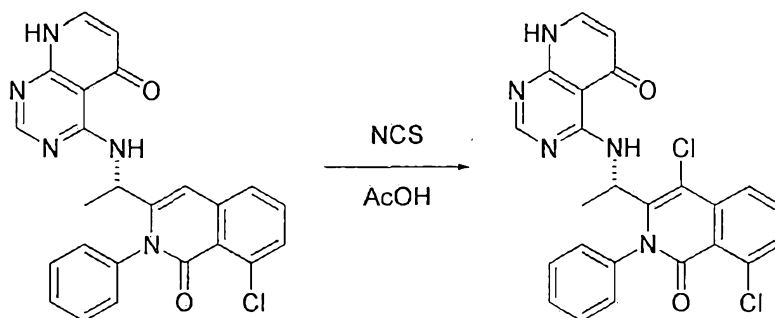
【0535】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72~7.88 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27~7.37 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.31 (q, $J = 14.8$ Hz, 5.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0536】 步驟 2：(S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0537】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，187 mg 的 (S)-4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 245 mg (0.460 mmol) 的 (S)-4-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)胺基-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.453 mmol，產率：99%)。

【0538】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.26 (br s, 1H), 10.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86~7.93 (m, 1H), 7.83~7.87 (m, 1H), 7.77~7.81 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33~7.42 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

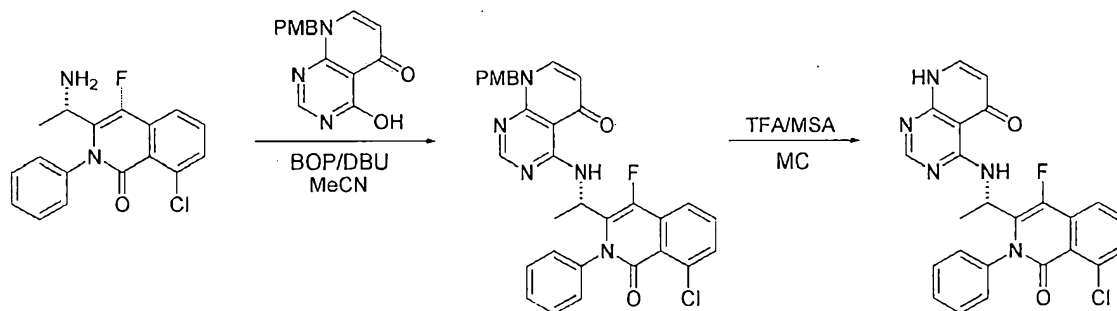
【0539】 實施例 10：(S)-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0540】 將 50 mg (0.113 mmol) 在實施例 5 中所製備出的 (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 2 mL 的醋酸中，添加 17 mg (0.124 mmol) 的 N-氯琥珀醯亞胺 (NCS)，繼而在 50°C 下攪拌 15 小時。在減壓環境下過濾反應混合物。添加飽和碳酸氫鈉水性溶液，繼而進行中和。添加二氯甲烷以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，30/1 -> 二氯甲烷/甲醇，10/1) 分離殘餘物，以得出 25 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S)-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.052 mmol，產率：46%)。

【0541】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 1.9 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, 6H), 7.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.3 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 67.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0542】 實施例 11：(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0543】 步驟 1：(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S) -4-((1-(8-chloro-4-fluoro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0544】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，5 mg 的 (S)

-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 25 mg (0.079 mmol) 的 (S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-4-氟-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為白色固體 (0.009 mmol，產率：11%)。

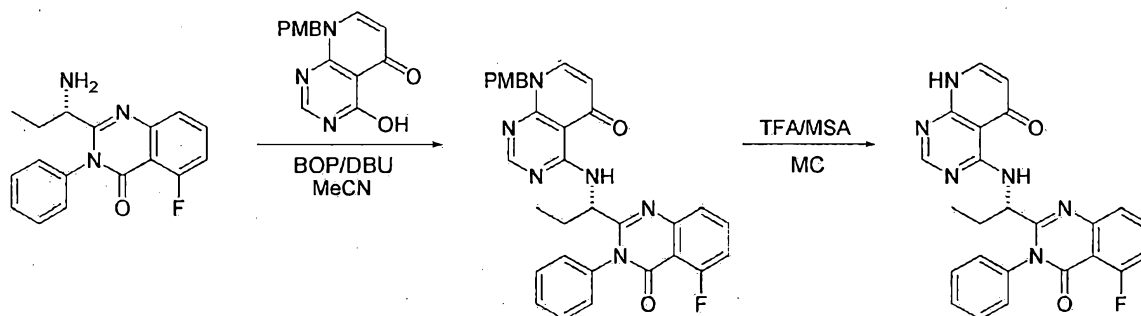
【0545】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.7.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.43-7.62 (m, 7H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.33 (q, $J = 12.6$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.95 (q, $J = 5.2$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0546】 步驟 2：(S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0547】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，2 mg 的 (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 5 mg (0.009 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體 (0.004 mmol，產率：50%)。

【0548】 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.46-7.66 (m, 7H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 4.9$ Hz, 6.2 Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0549】 實施例 12：(S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0550】 步驟 1：(S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino)-8-(4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0551】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，60 mg 的 (S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 58 mg (0.194 mmol) 的 (S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮而製備，為白色固體 (0.107 mmol，產率：60%)。

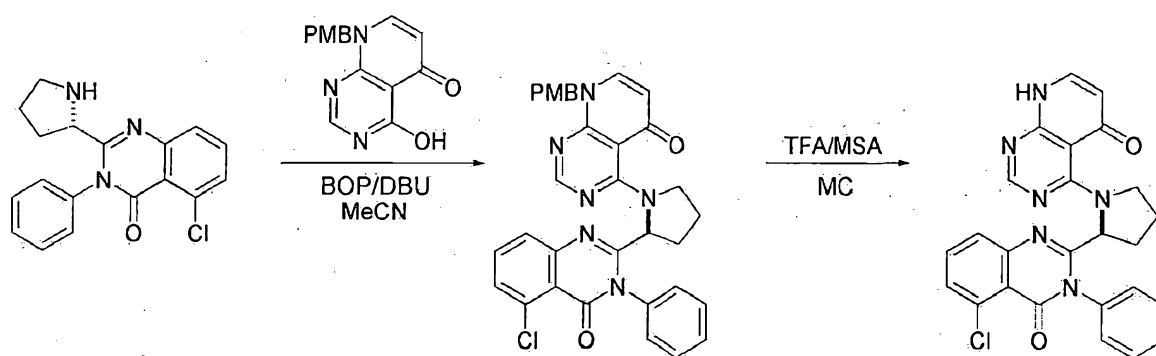
【0552】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.43-7.73 (m, 8H), 7.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.23-6.37 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.75-1.99 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0553】 步驟 2：(S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0554】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，33 mg 的 (S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 60 mg (0.107 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺褐色固體 (0.075 mmol，產率：88%)。

【0555】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.88 (brs, 1H), 10.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41-7.70 (m, 7H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0556】 實施例 13：(S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0557】 步驟 1：(S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0558】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，60 mg 的 (S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 63 mg (0.194 mmol) 的 (S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.102 mmol，產率：58%)。

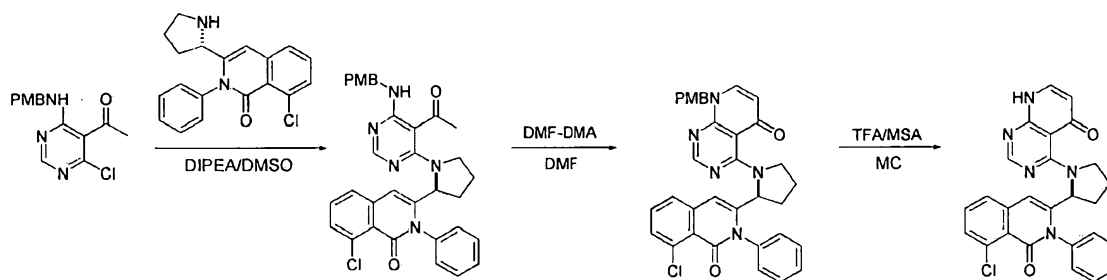
【0559】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 8H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.74-4.83 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 1H)。

【0560】 步驟 2：(S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0561】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，36 mg 的 (S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 60 mg (0.102 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.076 mmol，產率：75%)。

【0562】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.28 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 1H)。

【0563】 實施例 14 : (S) -4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0564】 步驟 1 : (S) -3- (1- (5-乙醯基-6- ((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-4-基) 吡咯啉-2-基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -3- (1- (5-acetyl-6- ((4-methoxybenzyl) amino) pyrimidine-4-yl) pyrrolidine-2-yl) -8-chloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 的製備

【0565】 根據如實施例 5 的步驟 1 中所述的相同方式, 180 mg 的 (S) -3- (1- (5-乙醯基-6- ((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-4-基) 吡咯啉-2-基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮是藉由利用 100 mg (0.343 mmol) 在實施例 1 的步驟 4 中所製備出的 1- (4-氯-6- ((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮以及 122 mg (0.377 mmol) 的 (S) -8-氯-2-苯基-3- (吡咯啉-2-基) 異喹啉-1 (2H) -酮而製備, 為淺黃色固體 (0.310 mmol, 產率: 91%)。

【0566】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.38-7.63 (m, 5H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.57 (m, 1H)。

【0567】 步驟 2 : (S) -4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-

基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0568】 根據如實施例 5 的步驟 2 中所述的相同方式，70 mg 的 (S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 180 mg (0.310 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-3-(1-(5-乙醯基-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-4-基)吡咯啉-2-基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.119 mmol，產率：38%)。

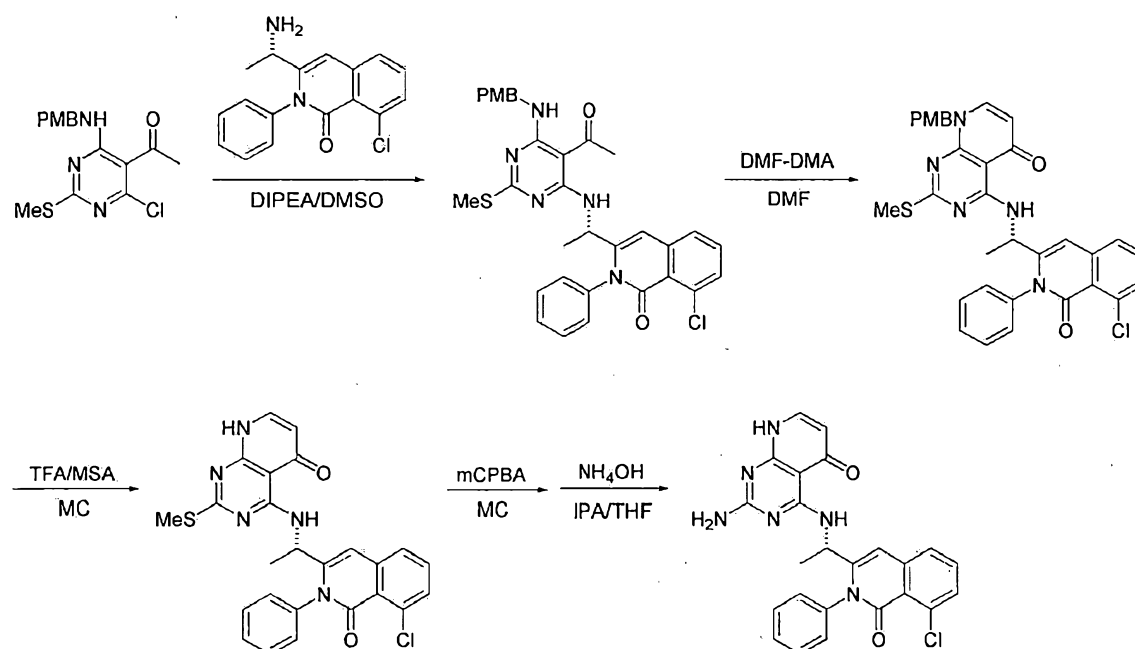
【0569】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.43-7.65 (m, 6H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.71 (brs, 1H), 6.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.26-5.42 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 4H)。

【0570】 步驟 3：(S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0571】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，48 mg 的 (S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 70 mg (0.119 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.102 mmol，產率：86%)。

【0572】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.17 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43-7.73 (m, 5H), 7.29-7.42 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 1.82-2.15 (m, 3H), 1.74 (brs, 1H)。

【0573】 實施例 15：(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0574】 步驟 1：(S)-3-(1-((5-乙醯基-6-((4-甲氧苄基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮((S)-3-(1-((5-acetyl-6-((4-methoxybenzyl) amino)-2-(methylthio)pyrimidine-4-yl) amino)ethyl)-8-chloro-2-phenylisoquinoline-1(2H)-one) 的製備

【0575】 根據如實施例 5 的步驟 1 中所述的相同方式，1.5 g 的 (S)-3-(1-((5-乙醯基-6-((4-甲氧苄基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮是藉由利用 920 mg (2.723 mmol) 的 1-(4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮(1-(4-chloro-6-((4-methoxybenzyl) amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-yl)ethane-1-one) 以及 895 mg (2.996 mmol) 的 (S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為淺黃色固體 (2.199 mmol，產率：92%)。

【0576】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.38-7.55 (m, 6H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0577】 步驟 2：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶

-5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) -2- (methylthio) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one) 的製備

【0578】 根據如實施例 5 的步驟 2 中所述的相同方式，90 mg 的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 700 mg (1.166 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -3- (1- ((5-乙醯基-6- ((4-甲氧苯甲基) 胺基) -2- (甲硫基) 嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為白色固體 (0.160 mmol，產率：44%)。

【0579】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0580】 步驟 3：(S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2- (甲硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -2- (methylthio) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H) -one) 的製備

【0581】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，195 mg 的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -2- (甲硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 249 mg (0.408 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) -2- (甲硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體 (0.398 mmol，產率：98%)。

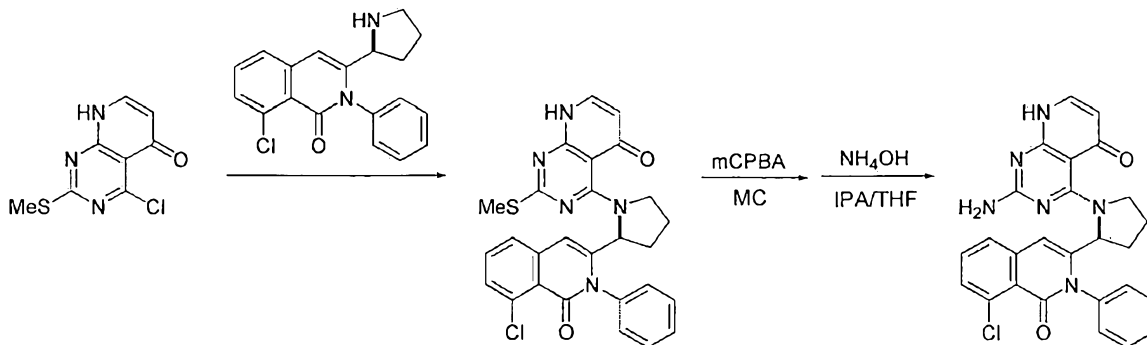
【0582】 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0583】 步驟 4：(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0584】 將 100 mg (0.204 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 7 mL 的二氯甲烷：甲醇 (2:5) 中，在 0 °C 下添加 70 mg (0.408 mmol) 的 3-氯過氧苯甲酸 (3-chloroperoxybenzoic acid) (mCPBA)，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。將水添加至反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌萃取物。分離、乾燥 (Na₂SO₄) 以及濃縮有機層。將所獲得的化合物溶於 5 mL 的四氫呋喃：異丙醇 (1:1) 中，添加 2 mL 的 28% 氨水 (ammonia water)，繼而在 50 °C 下攪拌 10 小時。將反應混合物冷卻至室溫。將水添加至反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 以及濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：2% 甲醇 二氯甲烷/甲醇，50/1 -> 二氯甲烷/甲醇，20/1) 分離所獲得的化合物，以得出 49 mg 的呈白色固體的標的化合物：(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.107 mmol，產率：52%)。

【0585】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28-7.55 (m, 8H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99 (brs, 2H), 4.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0586】 實施例 16：(S)-2-胺基-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0587】 步驟 1：(S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-

基)吡咯啉-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0588】 根據如實施例 15 的步驟 1 中所述的相同方式, 42 mg 的(S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 25 mg (0.11 mmol, 1.1 當量)的 4-氯-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-chloro-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)以及 33 mg (0.10 mmol) 的(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮而製備, 為白色固體(0.081 mmol, 產率: 81%)。

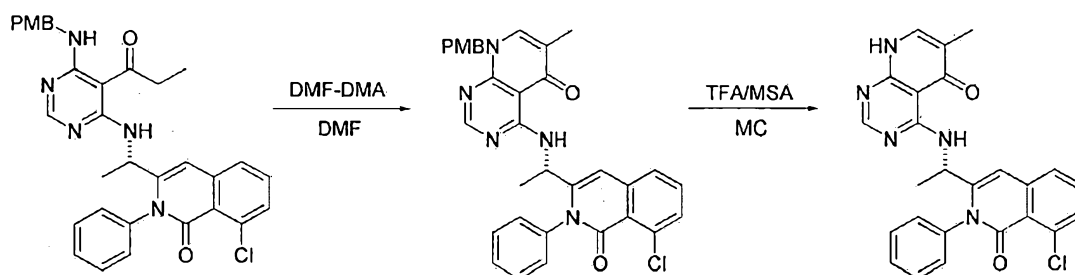
【0589】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H)。

【0590】 步驟 2:(S)-2-胺基-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0591】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式, 23 mg 的(S)-2-胺基-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 35 mg (0.068 mmol) 的(S)-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備, 為白色固體(0.047 mmol, 產率: 70%)。

【0592】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (br s, 1H), 7.81-7.20 (m, 9H), 6.73 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.10-1.40 (m, 4H)。

【0593】 實施例 17:(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0594】 步驟 1：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)-6-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0595】 根據如實施例 5 的步驟 2 中所述的相同方式，168 mg 的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 300 mg (0.528 mmol) 的(S)-8-氯-3-(1-((6-((4-甲氧苄甲基)胺基)-5-丙醯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮((S)-8-chloro-3-(1-((6-((4-methoxybenzyl)amino)-5-propionylpyrimidine-4-yl)amino)ethyl)-2-phenylisoquinoline-1(2H)-one)而製備，為白色固體 (0.291 mmol，產率：55%)。

【0596】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.29-7.57 (m, 9H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

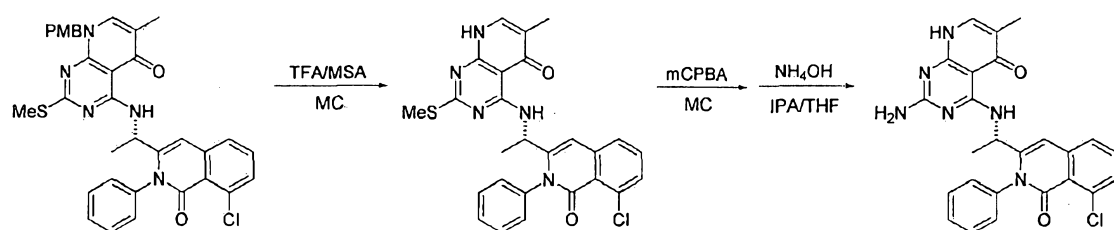
【0597】 步驟 2：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0598】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，120 mg 的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 168 mg (0.291 mmol) 在步驟 1 中所製備出的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製

備，為白色固體 (0.262 mmol，產率：90%)。

【0599】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.30-7.56 (m, 7H), 6.76 (s, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

【0600】 實施例 18：(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0601】 步驟 1：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0602】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，110 mg 的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 150 mg (0.240 mmol) 的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)-6-methyl-2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)而製備，為白色固體 (0.218 mmol，產率：91%)。

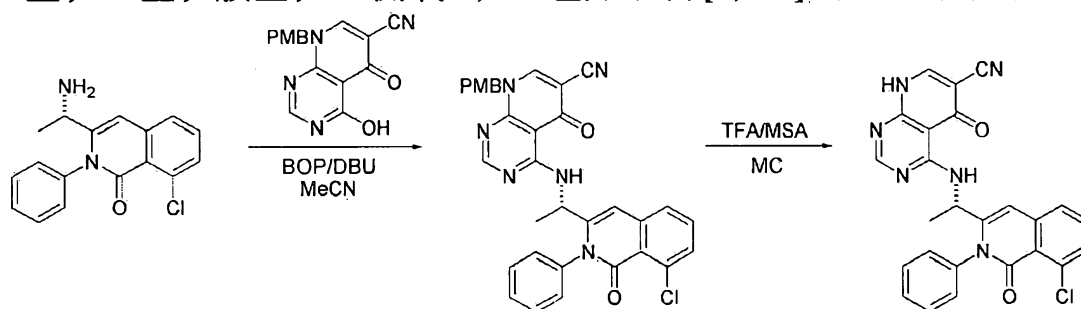
【0603】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.97 (brs, 1H), 10.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28-7.60 (m, 9H), 6.67 (s, 1H), 5.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0604】 步驟 2：(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0605】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，84 mg 的(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘓啶-5(8H)-酮是藉由利用 110 mg (0.218 mmol) 在步驟 1 中所製備出的(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘓啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體 (0.178 mmol，產率：81%)。

【0606】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.29-7.59 (m, 8H), 7.20 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78-4.93 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0607】 實施例 19：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-碳化睛的製備



【0608】 步驟 1：(S)-4-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-碳化睛 ((S)-4-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-8-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile) 的製備

【0609】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，藉由利用 4-羥基-8-(4-甲氧苯甲基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-碳化睛 (4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile) 以及 (S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備出 (S)-4-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-6-碳化睛。

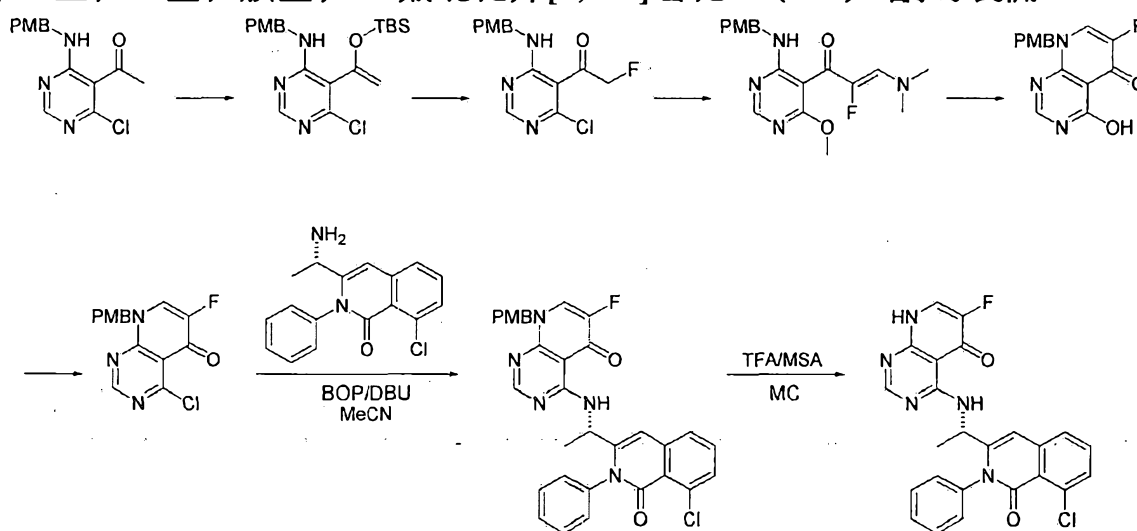
【0610】 MS[m/z; (M + 1)⁺]: 590。

【0611】 步驟 2：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳化睛的製備

【0612】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，藉由利用步驟 1 中所製備出的 (S)-4-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳化睛而製備出 (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳化睛。

【0613】 MS[m/z; (M + 1) +]: 470。

【0614】 實施例 20：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0615】 步驟 1：5-(1-((叔丁基二甲基矽基)氧基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苯甲基)嘧啶-4-胺 (5-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)vinyl)-6-chloro-N-(4-methoxybenzyl)pyrimidine-4-amine) 的製備

【0616】 將 2.8 g (9.598 mmol) 在實施例 1 的步驟 4 中所製備出的 1-(4-氯-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮溶於 15 mL 無水二氯甲烷中，添加 2 mL (14.397 mmol) 的 Et_3N ，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 3.09 mL (13.437 mmol) 的 TBS-OTf，繼而在室溫下攪拌 12 小時。接著，在減壓環境下濃縮反應混合物。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，10/1) 分離殘餘物，以得出 3.8 g 的呈白色液體的標的化合物：5-(1-((叔丁基二甲基矽基)氧基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苯甲基)嘧啶-4-胺 (9.360 mmol，產率：98%)。

【0617】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.93 (br s, 1H), 4.97 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (m, 6H)。

【0618】 步驟 2：1-(4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮 (1-(4-chloro-6-((4-methoxybenzyl) amino) pyrimidine-5-yl)-2-fluoroethane-1-one) 的製備

【0619】 將 3.8 g (9.360 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-(1-((叔丁基二甲基矽基)氧基)乙烯基)-6-氯-N-(4-甲氧苄基)嘧啶-4-胺溶於 40 mL 的無水乙腈中，添加 3.65 g (10.300 mmol) 的 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二環 [2.2.2] 辛烷雙 (四氟硼酸鹽) (1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanebis (tetrafluoroborate)) (選擇性氟試劑)，繼而在室溫下攪拌 15 小時。將乙酸乙酯以及水添加至反應混合物，繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，4/1) 分離殘餘物，以得出 2.5 g 的呈白色液體的標的化合物：1-(4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮 (8.072 mmol，產率：86%)。

【0620】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)。

【0621】 步驟 3：3-(二甲胺基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮 (3-(dimethylamino)-2-fluoro-1-(4-methoxy-6-((4-methoxybenzyl) amino) pyrimidine-5-yl) prop-2-en-1-one) 的製備

【0622】 將 2.5 g (8.072 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 1-(4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-基)-2-氟乙烷-1-酮溶於 50 mL 的無水甲苯中，添加 10.76 mL (80.720 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (DMF-DMA)，繼而在 90°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫。將

乙酸乙酯以及水添加至反應混合物，繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，3/1 $\rightarrow$ 已烷/乙酸乙酯，1/1) 分離殘餘物，以得出 2.1 g 的呈黃色液體的標的化合物：3-(二甲胺基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮 (5.827 mmol，產率：72%)。

【0623】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (s, 6H)。

【0624】 步驟 4：6-氟-4-羥基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 (6-fluoro-4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0625】 將 2.1 g (5.827 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 (Z)-3-(二甲胺基)-2-氟-1-(4-甲氧-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-酮溶於 120 mL 的醋酸：水 (5：1) 中，其在 90 至 150°C 下攪拌 2 天。將反應混合物冷卻至室溫以及在減壓環境下進行過濾。添加異丙醇以及醚，繼而進行過濾，以得出 1.5 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：6-氟-4-羥基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 (4.978 mmol，產率：85%)。

【0626】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

【0627】 步驟 5：4-氯-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 (4-chloro-6-fluoro-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0628】 將 50 mg (0.166 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 6-氟-4-羥基-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮溶於 2 mL 的無水甲苯中，添加 131 mg (0.498 mmol) 的三苯膦 (PPh_3) 以及 50 μL (0.498 mmol) 的三氯乙腈 (trichloroacetonitrile) (CCl_3CN)，繼而在 120°C 下攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，

洗滌液：已烷/乙酸乙酯，5/1 -> 已烷/乙酸乙酯，3/1）分離殘餘物，以得出 4 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：4-氯-6-氟-8-（4-甲氧苄甲基）吡啶并[2,3-d]嘧啶-5（8H）-酮（0.013 mmol，產率：8%）。

【0629】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 8.87（s, 1H），7.71（d, $J = 7.1$ Hz, 1H），7.24（d, $J = 8.8$ Hz, 2H），6.90（d, $J = 8.8$ Hz, 2H），5.47（s, 2H），3.81（s, 3H）。

【0630】 步驟 6：(S)-4-（（1-（8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基）乙基）胺基）-6-氟-8-（4-甲氧苄甲基）吡啶并[2,3-d]嘧啶-5（8H）-酮（(S)-4-（（1-（8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl）ethyl）amino）-6-fluoro-8-（4-methoxybenzyl）pyrido[2,3-d]pyrimidine-5（8H）-one）的製備

【0631】 將 4 mg（0.013 mmol）在步驟 5 中所製備出的 4-氯-6-氟-8-（4-甲氧苄甲基）吡啶并[2,3-d]嘧啶-5（8H）-酮以及 4 mg（0.014 mmol）的 (S)-3-（1-胺乙基）-8-氯-2-苯基異喹啉-1（2H）-酮溶於 1 mL 的無水二甲基亞砜（DMSO）中，添加 6.6 μL （0.039 mmol）的二異丙基乙胺（DIPEA），繼而在 70°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。乾燥（ Na_2SO_4 ）、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法（ SiO_2 ，洗滌液：已烷/乙酸乙酯，4/1 -> 已烷/乙酸乙酯，1/1）分離殘餘物，以得出 6 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S)-4-（（1-（8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基）乙基）胺基）-6-氟-8-（4-甲氧苄甲基）吡啶并[2,3-d]嘧啶-5（8H）-酮（0.010 mmol，產率：82%）。

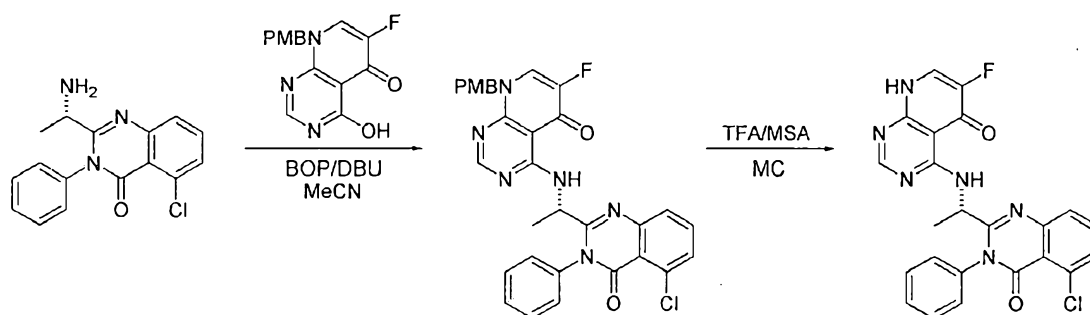
【0632】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 10.53（d, $J = 6.6$ Hz, 1H），8.31（s, 1H），7.61（d, $J = 6.9$ Hz, 1H），7.47-7.57（m, 2H），7.30-7.47（m, 6H），7.22（d, $J = 8.2$ Hz, 2H），7.88（d, $J = 8.2$ Hz, 2H），6.58（s, 1H），5.38（s, 2H），4.95（q, $J = 4.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H），3.79（s, 3H），1.46（d, $J = 6.9$ Hz, 3H）。

【0633】 步驟 7：(S)-4-（（1-（8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基）乙基）胺基）-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5（8H）-酮的製備

【0634】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，3 mg 的 (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 6 mg (0.010 mmol) 在步驟 6 中所製備出的 (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -6-氟-8-(4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮而製備，為淺黃色固體 (0.006 mmol，產率：63%)。

【0635】 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0636】 實施例 21：(S) -4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0637】 步驟 1：(S) -4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -6-氟-8-(4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl) ethyl) amino) -6-fluoro-8-(4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0638】 將 50 mg (0.166 mmol) 的 6-氟-4-羥基-8-(4-甲氧苄基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 (6-fluoro-4-hydroxy-8-(4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 溶於 2 mL 的無水二甲基甲醯胺中，添加 95 mg (0.216 mmol) 的 (苯并三唑-1-基氧基) 三(二甲胺基) 六氟磷酸磷 (BOP) 以及 81 mg (0.249 mmol) 的碳酸銨 (cesium carbonate) (Cs_2CO_3)，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。添加 55 mg (0.183 mmol) 的 (S) -2-(1-胺乙

基)-5-氯-3-苯基喹啉-4(3H)-酮，繼而在 60 至 80°C 下攪拌 2 小時。將乙酸乙酯以及水添加至反應混合物，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 5/1 → 己烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物，以得出 10 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物: (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.017 mmol, 產率: 10%)。

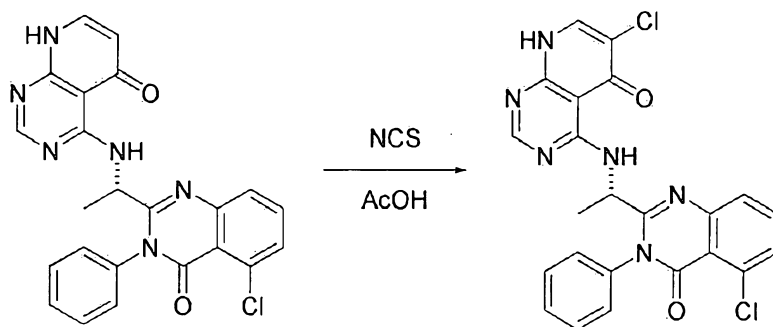
【0639】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 7H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.11 (q, J = 5.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0640】 步驟 2: (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0641】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，6 mg 的 (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 10 mg (0.017 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮製備，為淺黃色固體 (0.013 mmol, 產率: 76%)。

【0642】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 6H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 5.5 Hz, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

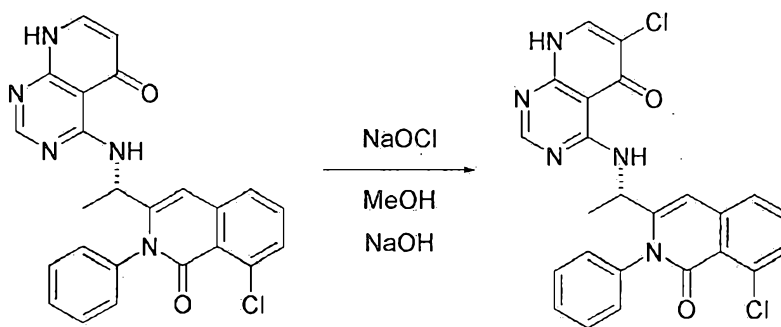
【0643】 實施例 22: (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0644】 將 10 mg (0.022 mmol) 在實施例 1 中所製備出的 (S) -4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 1 mL 的醋酸中，添加 3.3 mg (0.025 mmol) 的 N-氯琥珀醯亞胺 (NCS)，繼而在 50 至 60°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫並且在減壓環境下進行過濾。添加飽和碳酸氫鈉水性溶液，繼而進行中和。添加二氯甲烷以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，50/1 -> 二氯甲烷/甲醇，20/1) 分離殘餘物，以得出 3 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S) -6-氯-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.006 mmol，產率：28%)。

【0645】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46-7.67 (m, 6H), 7.29-7.40 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 1.45 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

【0646】 實施例 23：(S) -6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

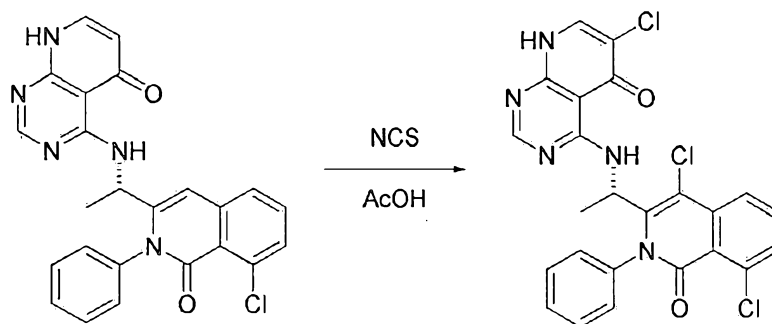


【0647】 將 10 mg (0.023 mmol) 在實施例 5 中所製備出的 (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]

嘧啶-5(8H)-酮溶於 2 mL 的甲醇：水(1:1)中，在 0°C 下添加 34 μ L (0.068 mmol) 的 2N 氫氧化鈉以及 34 μ L 的 12%次氯酸鈉 (sodiumhypochloride)，繼而在室溫下攪拌 1 小時。在減壓環境下過濾反應混合物，繼而以 1N HCl 進行中和。添加二氯甲烷以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，50/1 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇，20/1) 分離殘餘物，以得出 2 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.004 mmol，產率：19%)。

【0648】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0649】 實施例 24：(S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

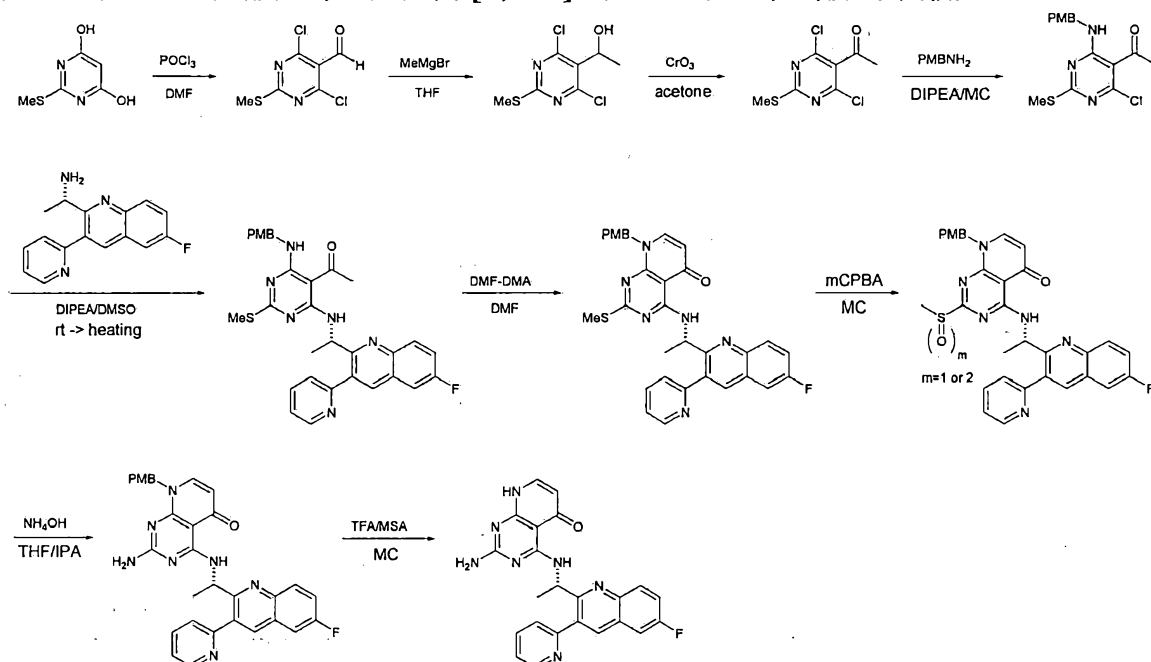


【0650】 將 50 mg (0.113 mmol) 在實施例 5 中所製備出的 (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 2 mL 的醋酸中，添加 17 mg (0.124 mmol) 的 N-氯琥珀醯亞胺，繼而在 50°C 下攪拌 15 小時。在減壓環境下過濾反應混合物。添加飽和碳酸氫鈉水性溶液，繼而進行中和。添加二氯甲烷以及水，繼而進行萃取。乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，50/1 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇，20/1) 分離殘餘物，以得出 17 mg 的呈淺黃色固體的標的化合物：(S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]

嘧啶-5 (8H) -酮 (0.036 mmol, 產率: 29%)。

【0651】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.48-7.64 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 7.12$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0652】 實施例 25：(S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0653】 步驟 1：4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-甲醛
(4,6-dichloro-2-methylmercaptopyrimidine-5-carbaldehyde) 的製備

【0654】 根據如實施例 1 的步驟 1 中所述的相同方式，8.36 g 的 4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-甲醛是藉由利用 7.91g (50.0 mmol) 的 4,6-二羥-2-甲基巯基嘧啶 (4,6-dihydroxy-2-methylmercaptopyrimidine) 而製備，為白色固體 (37.5 mmol，產率：75%)。

【0655】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

【0656】 步驟 2：1-(4,6-二氯-2-甲基巰基嘔啶-5-基)乙烷-1-醇 (1-(4,6-dichloro-2-methylmercaptopyrimidine-5-yl) ethane-1-ol) 的製備

【0657】 根據如實施例 1 的步驟 2 中所述的相同方式，2.27 g 的 1-(4,6-二氯-2-甲基巯基嘧啶-5-基)乙烷-1-醇是藉由利用 2.23 g (10.0 mmol)

在步驟 1 中所製備出的 4,6-二氯-2-甲基巰基嘧啶-5-甲醛而製備，為白色固體 (9.5 mmol, 產率: 95%)。

【0658】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.47 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0659】 步驟 3: 1-(4,6-二氯-2-甲基巰基嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮 (1-(4,6-dichloro-2-methylmercaptopyrimidine-5-yl) ethane-1-one) 的製備

【0660】 根據如實施例 1 的步驟 3 中所述的相同方式, 1.09 g 的 1-(4,6-二氯-2-甲基巰基嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮是藉由利用 1.20 g (5.0 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 1-(4,6-二氯-2-甲基巰基嘧啶-5-基) 乙烷-1-醇而製備, 為白色固體 (4.6 mmol, 產率: 92%)。

【0661】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

【0662】 步驟 4: 1-(4-氯-2-甲基巰基嘧啶-6-((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮 (1-(4-chloro-2-methylmercapto-6-((4-methoxybenzyl) amino) pyrimidine-5-yl) ethane-1-one) 的製備

【0663】 根據如實施例 1 的步驟 4 中所述的相同方式, 1.014 g 的 1-(4-氯-2-甲基巰基嘧啶-6-((4-甲氧苄基) 胺基) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮是藉由利用 712 mg (3.0 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 1-(4,6-二氯-2-甲基巰基嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮而製備, 為無色的油 (3.0 mmol, 產率: 100%)。

【0664】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (br s, 1H, NH), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

【0665】 步驟 5: (S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基)-6-((4-甲氧苄基) 胺基)-2-(甲基巰基嘧啶) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮 ((S)-1-(4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl) quinoline-2-yl) ethyl) amino)-6-((4-methoxybenzyl) amino)-2-(methylmercapto) pyrimidine-5-yl) ethane-1-one) 的製備

【0666】 根據如實施例 5 的步驟 1 中所述的相同方式, 376 mg 的 (S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基)-6-((4-甲氧苄基) 胺基)-2-(甲基巰基嘧啶) 嘧啶-5-基) 乙烷-1-酮是藉由利用 338 mg

(1.0 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 1-(4-氯-2-甲基巰基嘧啶-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮以及 267 mg (1.0 mmol) 的 (S)-1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)乙烷-1-胺((S)-1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)ethane-1-amine))而製備，為無色的油 (0.66 mmol，產率：66%)。

【0667】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (br t, $J = 5.4$ Hz, 1H, NH), 7.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.28 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0668】 步驟 6：(S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲基巰基嘧啶)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl amino)-8-(4-methoxybenzyl)-2-(methylmercapto)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0669】 根據如實施例 5 的步驟 2 中所述的相同方式，168 mg 的 (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-2-(甲基巰基嘧啶)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 285 mg (0.5 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 (S)-1-(4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-((4-甲氧苯甲基)胺基)-2-(甲基巰基嘧啶)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮而製備，為白色固體 (0.29 mmol，產率：58%)。

【0670】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.42 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 8.77 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20-7.60 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0671】 步驟 7 與 8：(S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-2-amino-4-((1-(6-fluoro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的

製備

【0672】 將 145 mg (0.25 mmol) 在步驟 6 中所製備出的 (S)-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)-2-(甲基巯基嘧啶)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮溶於 5 mL 的二氯甲烷中，添加 3-氯過氧苯甲酸 (mCPBA) (2 當量)，繼而在室溫下攪拌 30 分鐘。將水添加至反應混合物，繼而以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌經萃取的有機層，接著進行分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及濃縮。將所獲得的化合物溶於 5 mL 的四氫呋喃：異丙醇 (1:1) 中，添加 2 mL 的 28% 氨水，繼而在 50°C 下攪拌 10 小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加水，繼而以乙酸乙酯進行萃取。分離、乾燥 (Na_2SO_4) 以及濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，2/1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯) 分離所獲得的化合物，以得出 78 mg 的呈白色固體的標的化合物：(S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 (0.14 mmol，產率：57%)。

【0673】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 8.79 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 4H), 7.10-7.26 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

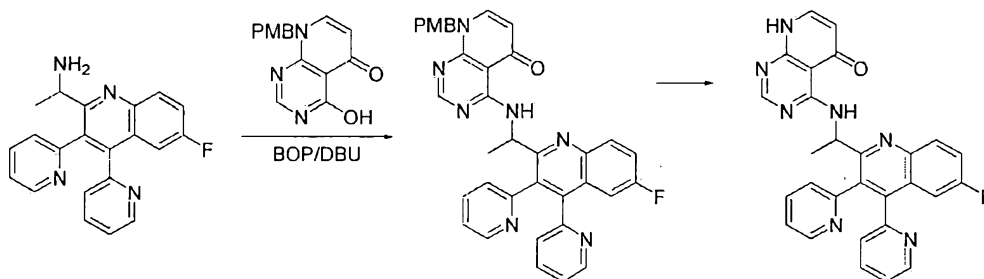
【0674】 步驟 9：(S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0675】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，54 mg 的 (S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 70 mg (0.128 mmol) 在步驟 8 中所製備出的 (S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體 (0.126 mmol，產率：99%)。

【0676】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.39 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (td, J

= 1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.59 (br s, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0677】 實施例 26：4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0678】 步驟 1：4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(6-fluoro-3,4-di(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0679】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，99 mg 的 4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 100 mg (0.29 mmol) 在製備例 22 中所製備出的 1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺而製備，為米黃色固體 (0.16 mmol，產率：56%)。

【0680】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 2H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.59 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。

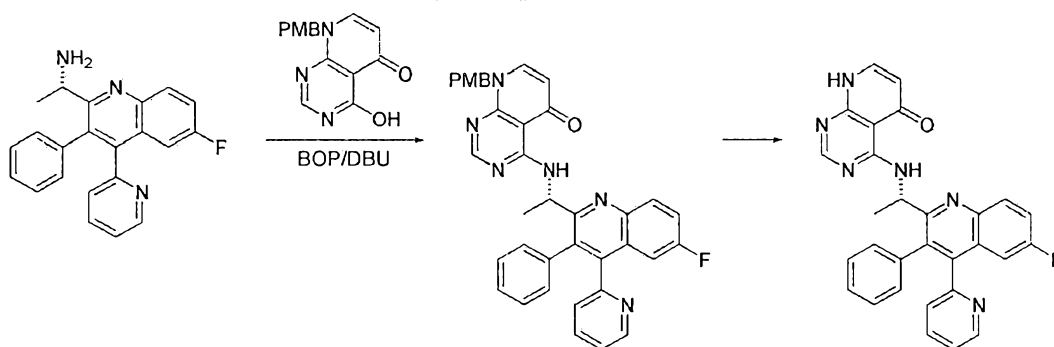
【0681】 步驟 2：4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0682】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，54 mg 的 4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 90 mg (0.15 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備。

基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為米黃色固體(0.11 mmol，產率：75%)。

【0683】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.48 (br s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.67 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 8.67 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 8.37 (dd, $J = 9.2, 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.70 (br s, 1H), 1.54 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 3H)。

【0684】 實施例 27：(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0685】 步驟 1：(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-3-phenyl-4-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0686】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苄甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用 120 mg (0.35 mmol) 在製備例 23 中所製備出的 (S)-1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺而製備，為淺米黃色固體。

【0687】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.13-7.34 (m, 7H), 6.91-7.09 (m, 3H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H)。

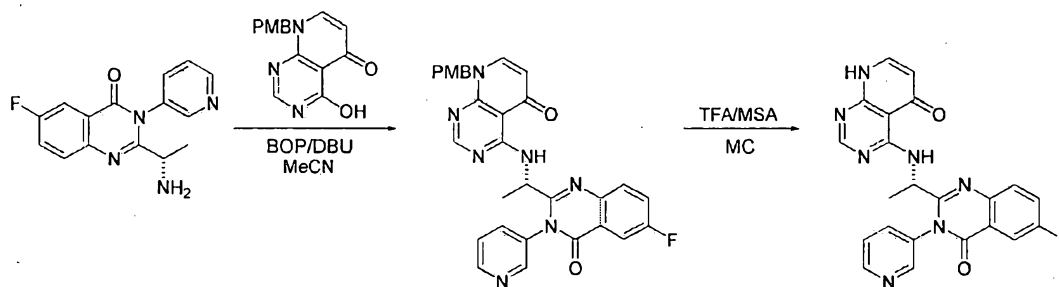
【0688】 步驟 2：(S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-

基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0689】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，(S) -4- ((1- (6-氟-3-苯基-4- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮是藉由利用 95 mg (0.16 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -4- ((1- (6-氟-3-苯基-4- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮而製備，為淺米黃色固體。

【0690】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.58 (br s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.65 (br d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.13-7.36 (m, 6H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.36 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.65-6.75 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H)。

【0691】 實施例 28 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0692】 步驟 1 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (6-fluoro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazolin-2-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0693】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，藉由利用在製備例 24 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0694】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.91 (s, 1H), 8.75-8.62 (m, 1H), 8.37-8.26 (m, 1H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.89-7.71 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 5.41-5.26 (m, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (dd, $J = 11.3, 6.7\text{Hz}$, 3H)。

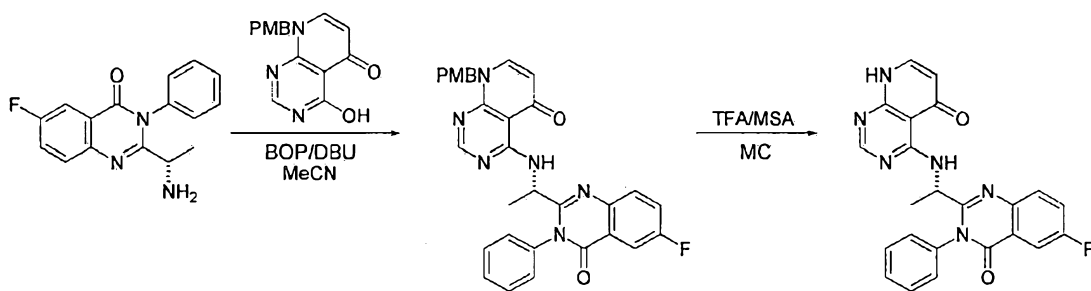
【0695】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二

氮喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0696】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式,藉由利用在步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0697】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 3H), 7.59-7.47 (m, 3H), 6.35 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 1.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

【0698】 實施例 29 : (S) -4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0699】 步驟 1 : (S) -4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮((S)-4-((1-(6-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-5(8H)-one)的製備

【0700】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式,藉由利用在製備例 25 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

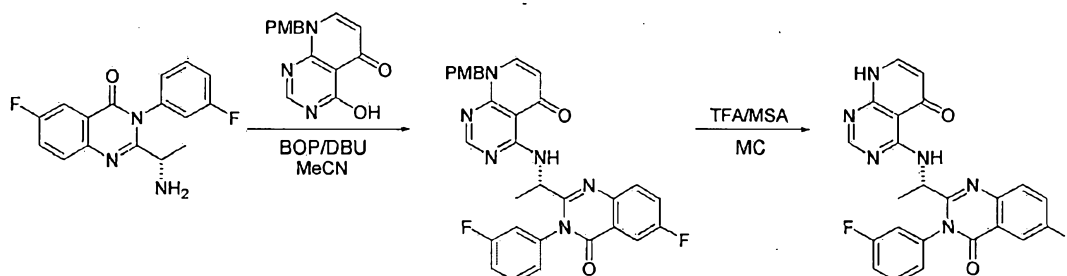
【0701】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0702】 步驟 2 : (S) -4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0703】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式,藉由利用在步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0704】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.60-7.41 (m, 6H), 6.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0705】 實施例 30 : (S) -4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0706】 步驟 1 : (S) -4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮 ((S) -4-((1-(6-fluoro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one) 的製備

【0707】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式,藉由利用在製備例 26 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0708】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.97-10.91 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90-7.72 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17-5.10 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

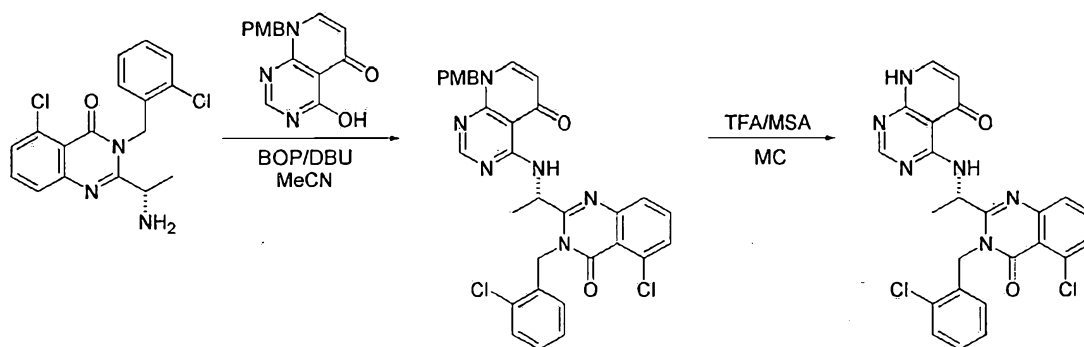
【0709】 步驟 2 : (S) -4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0710】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式,藉由利用在步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0711】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84-10.78 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 2H), 6.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0712】 實施例 31 : (S) -4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯基)-4-側氧-3,4-

二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0713】 步驟 1 : (S) -4- ((1- (5-氯-3- (2-氯苯甲基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) - 酮 ((S) -4- ((1- (5-chloro-3- (2-chlorobenzyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0714】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式,藉由利用在製備例 27 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

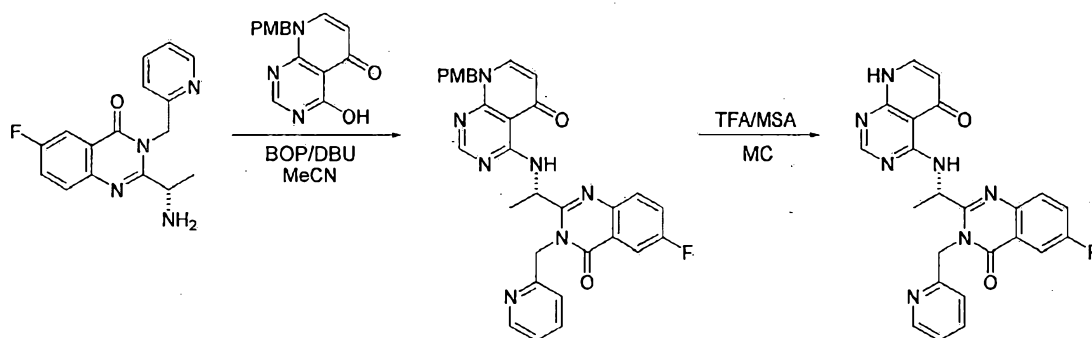
【0715】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.63-5.54 (m, 1H), 5.46-5.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0716】 步驟 2 : ((S) -4- ((1- (5-氯-3- (2-氯苯甲基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0717】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式,藉由利用在步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0718】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), (m, 1H), 5.46-5.36 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0719】 實施例 32 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-2-基甲基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備



【0720】 步驟 1 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-2-基甲基) -3,4-二氫喹啉-2-基)) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮 ((S) -4- ((1- (6-fluoro-4-oxo-3- (pyridine-2-ylmethyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (8H) -one) 的製備

【0721】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，藉由利用在製備例 28 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0722】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.81-7.39 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.89-5.80 (m, 2H), 5.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 14.6, 16.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

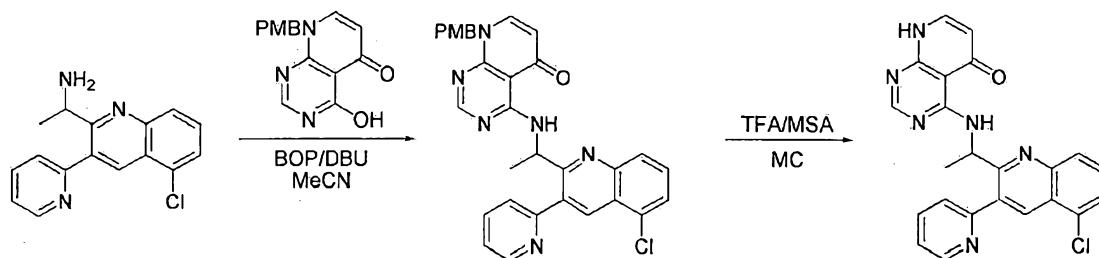
【0723】 步驟 2 : (S) -4- ((1- (6-氟-4-側氧-3- (吡啶-2-基甲基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮的製備

【0724】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，藉由利用在步驟 1 中所製備出的化合物而製備出標的化合物。

【0725】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 1.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.7$ Hz,

1H), 5.95-5.81 (m 2H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0726】 實施例 33：4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備



【0727】 步驟 1：4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮(4-((1-(5-chloro-3-(pyridine-2-yl)quinoline-2-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-5(8H)-one)的製備

【0728】 根據如實施例 1 的步驟 7 中所述的相同方式，4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用在製備例 29 中所製備出的 1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙烷-1-胺而製備，為淺黃色固體。

【0729】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.6(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0730】 步驟 2：4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮的製備

【0731】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮是藉由利用在步驟 1 中所製備出的 4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮而製備，為白色固體。

【0732】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H),

(4,6-dichloropyrimidine-5-carboxaldehyde) 溶於 15 mL 的 CCl_4 中，添加 0.78 mL (9.61 mmol) 的磺醯氯 (sulfuryl chloride) 以及 46 mg (0.28 mmol) 的 2-2-偶氮雙 (2-甲丙腈) (2-2-azobis (2-methyl propionitrile))，繼而在 80°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫以及在減壓環境下進行過濾。添加 5 mL 的無水甲苯，繼而在減壓下進行過濾。將所形成的產物溶於 15 mL 的無水四氫呋喃中，在 -20°C 下添加 4.73 mL 的 2.0 M 甲胺/四氫呋喃溶液，繼而在 -20°C 下攪拌 2 小時。對反應混合物添加以 1 N HCl 以及在減壓下進行過濾。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，20/1) 分離殘餘物，以得出 0.8 g 的呈淺黃色固體的標的化合物：4,6-二氯-N-甲嘧啶-5-羧醯胺 (3.88 mmol，產率：69%)。

【0737】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 5.87 (brs, 1H), 3.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H)。

【0738】 步驟 3：4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)-N-甲嘧啶-5-羧醯胺 (4-chloro-6-((4-methoxybenzyl) amino)-N-methylpyrimidine-5-carboxamide) 的製備

【0739】 將 3.0 g (14.5 mmol) 在步驟 1 與步驟 2 中所製備出的 4,6-二氯-N-甲嘧啶-5-羧醯胺溶於 80 mL 的無水四氫呋喃中，添加 1.8 mL (15.2 mmol, 1.05 eq) 的對-甲氧苄胺以及 2.8 mL (16.0 mmol, 1.1 eq) 的二異丙基乙胺 (DIPEA)，繼而攪拌 6 小時。在減壓環境下蒸餾反應混合物。添加水，繼而以乙酸乙酯進行萃取。分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 ，洗滌液：己烷/乙酸乙酯，4/1) 分離殘餘物，以得出 3.73 g 的呈透明的油的標的化合物：4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)-N-甲嘧啶-5-羧醯胺 (12.1 mmol，產率：84%)。

【0740】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H)。

【0741】 步驟 4：5-氯-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮 (5-chloro-1-(4-methoxybenzyl)

-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0742】 將 3.7 g (12 mmol) 在步驟 3 中所製備出的 4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)-N-甲基-嘓啶-5-羧醯胺 (4-chloro-6-((4-methoxybenzyl) amino)-N-methyl-pyrimidine-5-carboxamide)、3.6 g (120 mmol, >10 eq) 的聚甲醛 (paraformaldehyde) 以及 228 mg (1.2 mmol, 0.1 eq) 的對甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid) 溶於 100 mL 的甲苯中, 其在 130°C 下在迪安-斯塔克分離器 (dean-stark trap) 中攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫以及在減壓下進行蒸餾。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 3/1) 分離所形成的產物, 以得出 3.0 g 的呈白色固體的標的化合物 (9.4 mmol, 產率: 78%)。

【0743】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

【0744】 步驟 5: (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘓啶并[4,5-d]嘓啶-4 (1H) -酮 ((S) -5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0745】 將 50 mg (0.16 mmol) 在步驟 4 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘓啶并[4,5-d]嘓啶-4 (1H) -酮溶於 2 mL 的無水二甲基亞砜 (DMSO) 中, 添加 57 mg (0.19 mmol, 1.2 當量) 的 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮以及 0.06 mL (0.35 mmol, 2.2 當量) 的二異丙基乙胺 (DIPEA), 繼而在 70°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加水, 繼而以乙酸乙酯進行萃取。分離、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO₂, 洗滌液: 己烷/乙酸乙酯, 2/1) 分離殘餘物, 以得出 88 mg 的呈白色固體的標的化合物: (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘓啶并[4,5-d]嘓啶-4 (1H) -酮 (0.15 mmol,

產率：94%)。

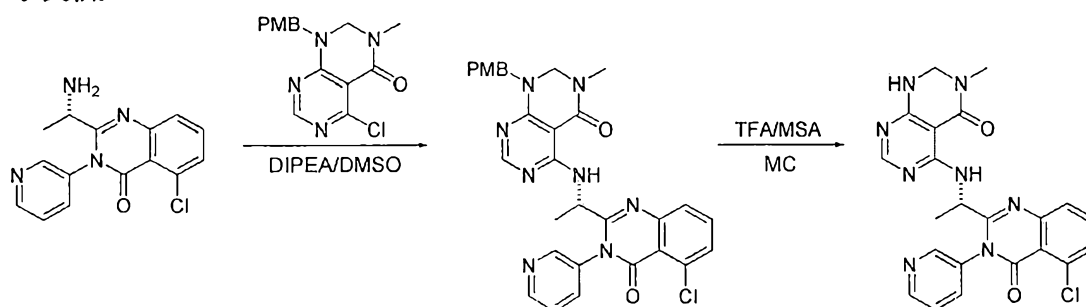
【0746】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (d, $J = 7.0$ Hz, -NH), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61-7.44 (m, 7H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0747】 步驟 6：(S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0748】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，57 mg 的 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 70 mg (0.13 mmol) 在步驟 5 中所製備出的 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0749】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (d, $J = 7.9$ Hz, -1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.97 (s, -NH), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H)。

【0750】 實施例 35：(S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0751】 步驟 1：(S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)

-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl)
-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0752】 除了已使用 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (吡啶-3-基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 83 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.14 mmol，產率：94%)。

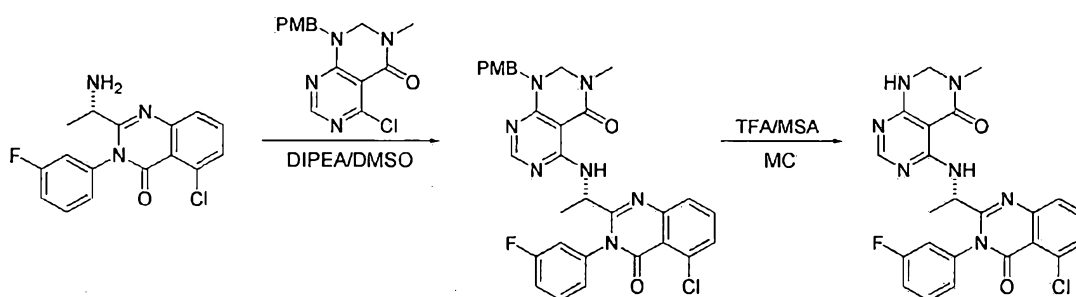
【0753】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39-9.35 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.70-7.46 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.8-4.65 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 3H)。

【0754】 步驟 2：(S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0755】 除了已使用 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 56 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0756】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30-9.25 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 3H)。

【0757】 實施例 36：(S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0758】 步驟 1：(S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0759】 除了使用 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 87 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.14 mmol，產率：91%)。

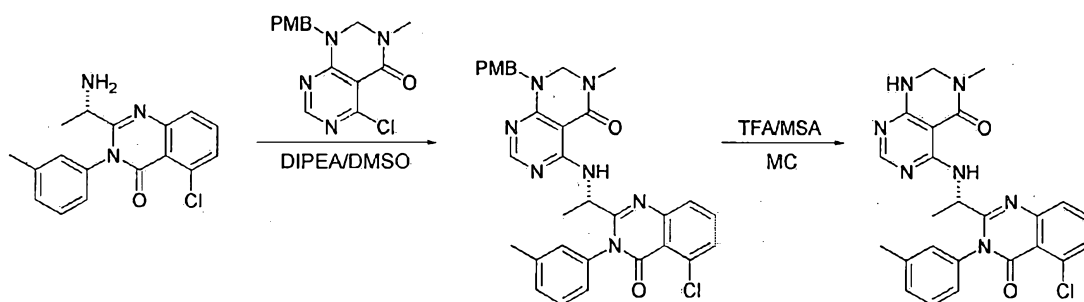
【0760】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45-9.36 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 4H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.84-4.69 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H)。

【0761】 步驟 2：(S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0762】 除了使用 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 61 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0763】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40-9.31 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 4.65$ Hz, 1H), 7.69-7.44 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 2H), 6.89-6.80 (m, 1H), 5.04-4.95 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.46 (m, $J = 5.98$, 3H)。

【0764】 實施例 37 : (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0765】 步驟 1 : (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(*m*-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1H)-one) 的製備

【0766】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-*m*-甲苯基喹啉-4(3H)-酮 ((S) -2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-*m*-tolylquinazoline-4(3H)-one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 85 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.14 mmol，產率：89%)。

【0767】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52-9.43 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.60-54 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.10-04 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 3H)。

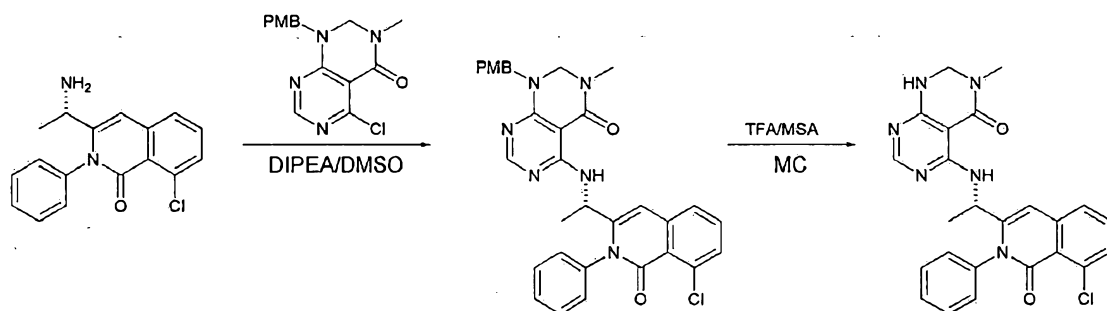
【0768】 步驟 2 : (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二

氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮的製備

【0769】 除了使用 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 57 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0770】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.36 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 3H)。

【0771】 實施例 38：(S) -5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮的製備



【0772】 步驟 1：(S) -5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮 ((S) -5- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0773】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，30 mg 的 (S) -5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1- (4-

甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 20 mg (0.063 mmol) 在實施例 34 的步驟 4 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 19 mg (0.063 mmol) 的 (S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.052 mmol，產率：82%)。

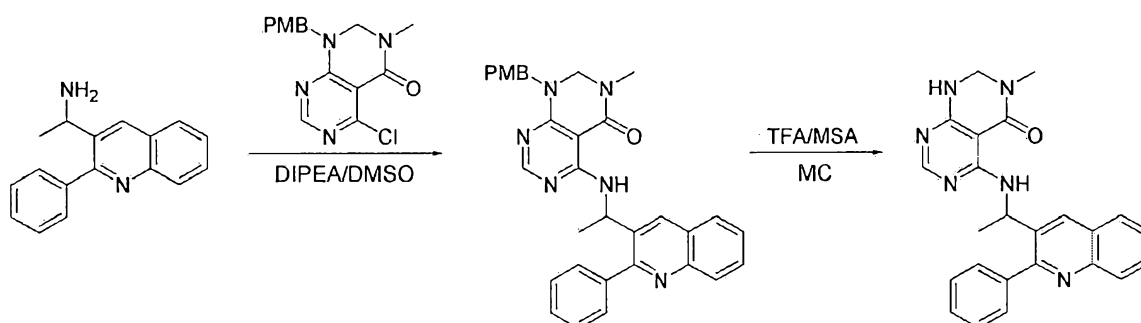
【0774】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 8H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.87 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

步驟 2：(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0775】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，22 mg 的 (S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 30 mg (0.052 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為黃色固體 (0.048 mmol，產率：92%)。

【0776】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 7H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.38 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0777】 實施例 39：3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



步驟 1：1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino))-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0778】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，10 mg 的 1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 8 mg (0.025 mmol) 在實施例 34 的步驟 4 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 7.5 mg (0.030 mmol) 的 1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷-1-胺而製備，為黃色固體 (0.019 mmol，產率：75%)。

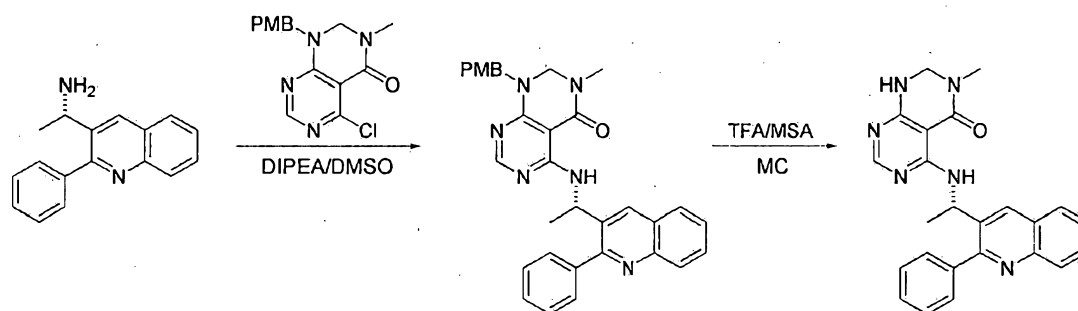
【0779】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (m, 3H)。

【0780】 步驟 2：3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0781】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，6 mg 的 3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 10 mg (0.019 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為黃色固體 (0.015 mmol，產率：78%)。

【0782】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.48-7.59 (m, 5H), 5.65 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.78 (brs, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0783】 實施例 39-1：(S)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0784】 步驟 1：(S)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0785】 除了使用(S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷胺之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 84 mg 的(S)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.15 mmol，產率：99%)。

【0786】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

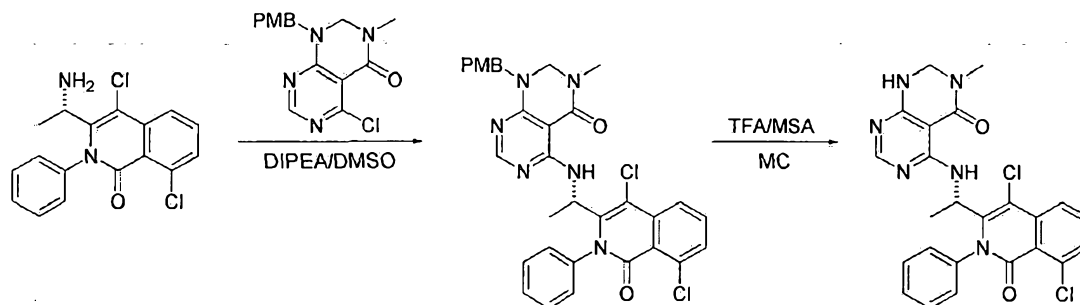
【0787】 步驟 2：(S)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0788】 除了使用(S)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 52 mg 的(S)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.12 mmol，產率：99%)。

【0789】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, $J = 6.9$ Hz, -1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.7$ Hz, -1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, -1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.53-7.43 (m, 4H), 6.71 (s, -NH), 5.66-5.56

(m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0790】 實施例 40 : (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0791】 步驟 1 : (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (4,8-dichloro-1-oxo-2-phenylquinoline-3-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0792】 除了使用 (S) -3- (1-胺乙基) -4,8-二氫-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -3- (1-aminoethyl) -4,8-dihydro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮。

【0793】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.15-7.21 (m, 3H), 6.80-6.87 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

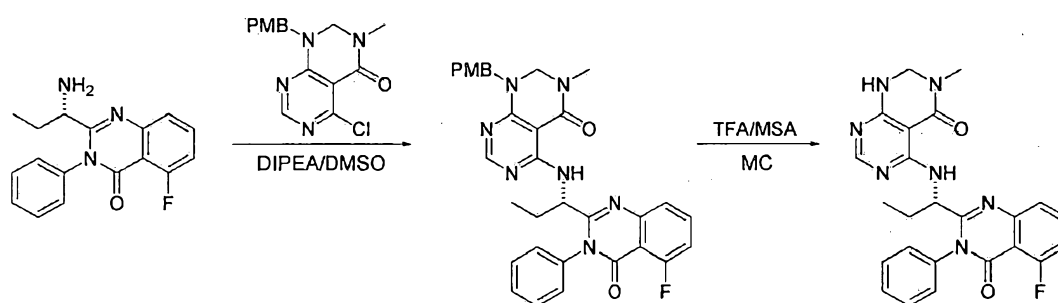
【0794】 步驟 2 : (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0795】 除了使用 (S) -5- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)

-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 (S)-5-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

【0796】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (br s, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.61 (m, 5H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.96-4.50 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

【0797】 實施例 41 : (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0798】 步驟 1 : (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0799】 除了使用 (S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 91 mg 的 (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.15 mmol，產率：98%)。

【0800】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66-7.45 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.45 (s,

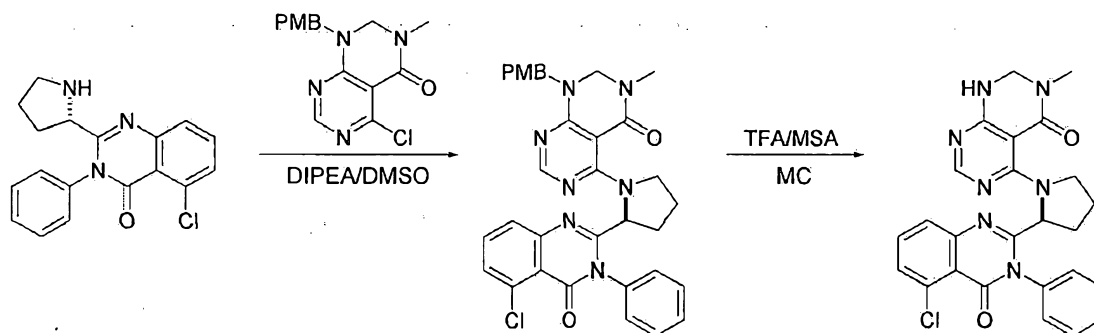
2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 3H)。

【0801】 步驟 2 : (S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0802】 除了使用 (S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 55 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0803】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H)。

【0804】 實施例 42 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0805】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0806】 除了使用 (S) -5-氯-3-苯基-2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H)

-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 102 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.16 mmol，產率：99%)。

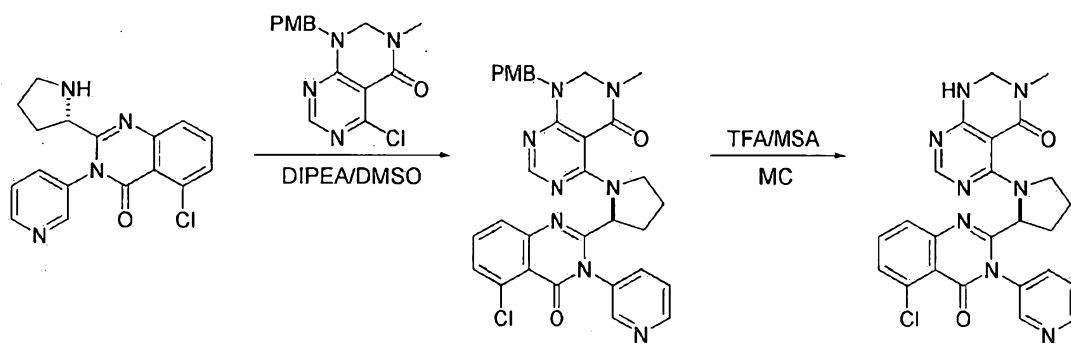
【0807】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 4H)。

【0808】 步驟 2：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0809】 除了使用 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 58 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0810】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H)。

【0811】 實施例 43：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0812】 步驟 1：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0813】 除了使用(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 106 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.17 mmol，產率：99%)。

【0814】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.61-7.40 (m, 7H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.90-4.64 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 5H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H)。

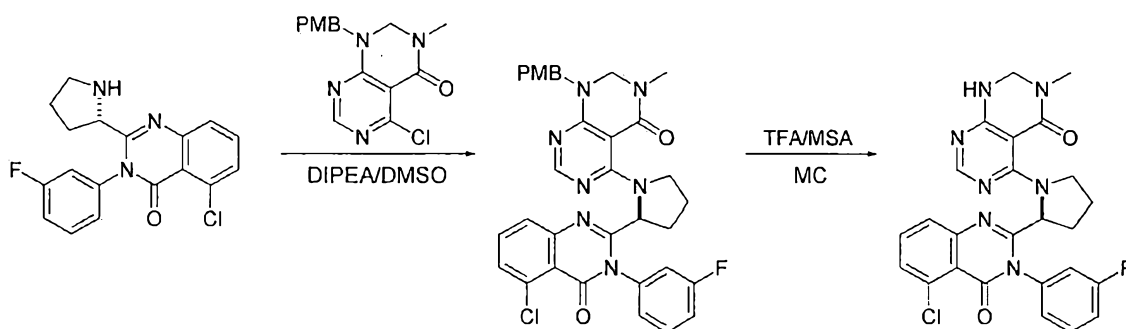
【0815】 步驟 2：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0816】 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 59 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，

為白色固體 (0.12 mmol, 產率: 99%)。

【0817】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.77-8.74 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.63-7.50 (m, 7H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.87-4.67 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H)。

【0818】 實施例 44: (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0819】 步驟 1: (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0820】 除了使用 (S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 102 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體 (0.16 mmol, 產率: 99%)。

【0821】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32-2.24 (m,

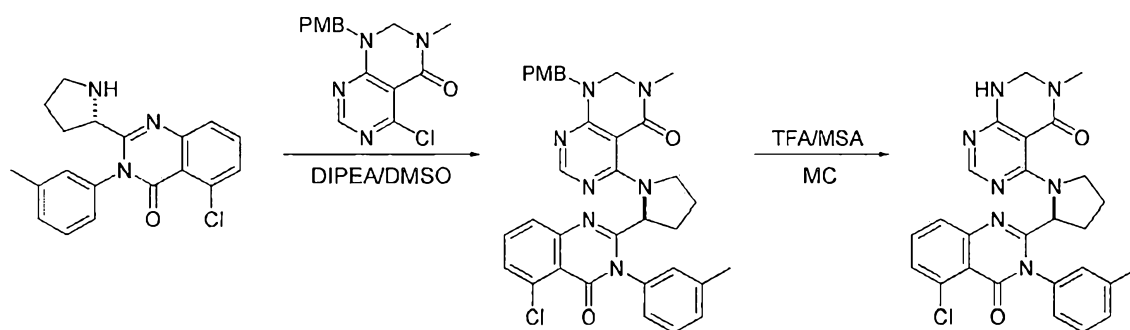
1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H)。

【0822】 步驟 2 : (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0823】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 60 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0824】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.91 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.13-6.10 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 1H), 4.79-4.37 (m, 1H), 4.66-4.53 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H)。

【0825】 實施例 45 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0826】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0827】 除了使用 (S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-*m*-甲苯基喹唑啉-4(3H)-酮((S)-5-chloro-2-(pyrrolidine-2-yl)-3-*m*-tolylquinazoline-4(3H)-one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 95 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.15 mmol，產率：95%)。

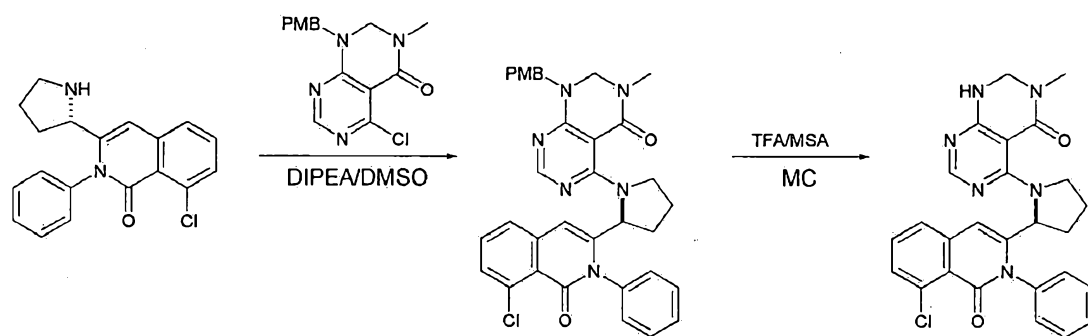
【0828】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.81-4.71 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H)。

【0829】 步驟 2：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0830】 除了使用 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 60 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：99%)。

【0831】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

【0832】 實施例 46：(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0833】 步驟 1：(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0834】 除了使用(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 97 mg 的(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.16 mmol，產率：99%)。

【0835】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.70-7.47 (m, 6H), 7.38 (s, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.72-4.53 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H)。

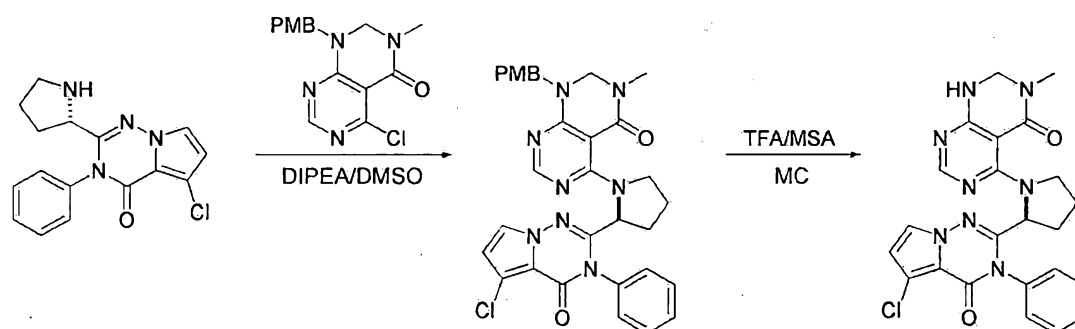
【0836】 步驟 2：(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0837】 除了使用(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式，製備出 58 mg 的(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.12 mmol，

產率：99%）。

【0838】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 83-1.60 (m, 2H)。

【0839】 實施例 47：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0840】 步驟 1：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0841】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，35 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 20 mg (0.064 mmol) 在實施例 34 的步驟 4 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 20 mg (0.064 mmol) 的(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮而製備，為白色固體 (0.059 mmol，產率：93%)。

【0842】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.5$

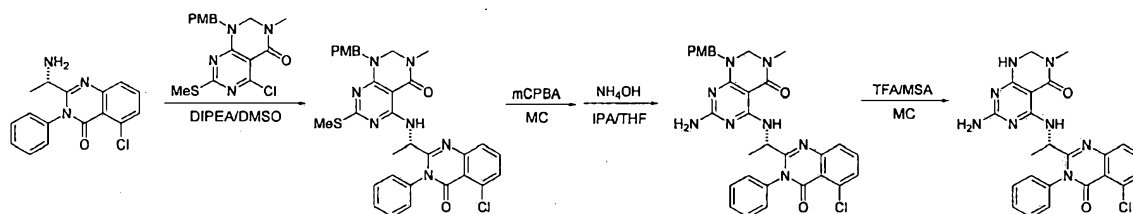
Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.73-4.91 (m, 3H), 4.35-4.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (brs, 1H), 3.58 (brs, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.26 (brs, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H)。

【0843】 步驟 2 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0844】 根據如實施例 34 的步驟 6 中所述的相同方式, 11 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 35 mg (0.059 mmol) 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備, 為黃色固體 (0.023 mmol, 產率: 39%)。

【0845】 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.76-4.81 (m, 1H), 4.58-4.67 (m, 2H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.27 (brs, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)。

【0846】 實施例 48 : (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0847】 步驟 1 : (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苄甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-7- (methylthio))

-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0848】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，65 mg 的(S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 40 mg (0.11 mmol, 1.0 當量) 的 5-氯-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-chloro-1-(4-methoxybenzyl) -3-methyl-7-(methylthio) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 以及 40 mg (0.13 mmol, 1.2 當量) 的 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮而製備，為白色固體 (0.10 mmol, 產率: 94%)。

【0849】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.69-7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39-1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0850】 步驟 2: (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -1-(4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0851】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，52 mg 的(S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 65 mg (0.10 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.09 mmol, 產率: 73%)。

【0852】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46-9.48 (d, $J = 7.4$ Hz,

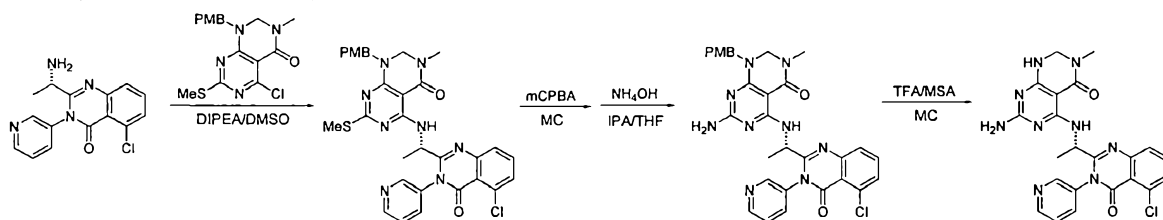
1H), 7.70-7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.61 (m, 5H), 7.29-7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0853】 步驟 3 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0854】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，25 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 52 mg (0.09 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為白色固體 (0.05 mmol，產率：60%)。

【0855】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.41-9.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 2H), 5.01-5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0856】 實施例 49 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0857】 步驟 1 : (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimidin[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one)

-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0858】 除了使用 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (吡啶-3-基) 喹唑啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 77 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：90%)。

【0859】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32-9.34 (m, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H), 7.98-8.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0860】 步驟 2：(S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) ethyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0861】 除了使用 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 47 mg 的 (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.08 mmol，產率：64%)。

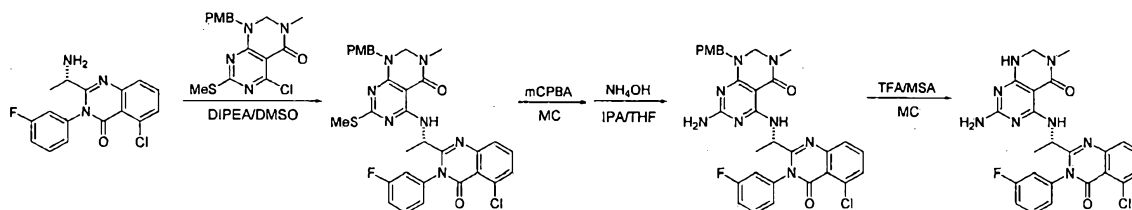
【0862】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40-9.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.75-8.77 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 3H), 6.45-7.55 (m, 2H), 7.18-7.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.83-6.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.93-5.15 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.41-1.49 (dd, $J = 17.4, 6.5$ Hz, 3H)。

【0863】 步驟 3 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0864】 除了使用 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 19 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.04 mmol，產率：51%)。

【0865】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 O) δ 9.19-9.27 (m, 1H), 8.70-8.77 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.20-7.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.28-1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0866】 實施例 50 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0867】 步驟 1 : (S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0868】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基)喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 75 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)

乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體(0.12 mmol, 產率: 94%)。

【0869】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43-9.30 (m, 1H), 7.68-7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 4H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.19-7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.06-5.13 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.43-1.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

【0870】 步驟 2: (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0871】 除了使用(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外, 根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式, 製備出 56 mg 的(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體(0.09 mmol, 產率: 78%)。

【0872】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39-9.46 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H), 6.84-6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.07-5.14 (m, 1H), 4.63-4.76 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H)。

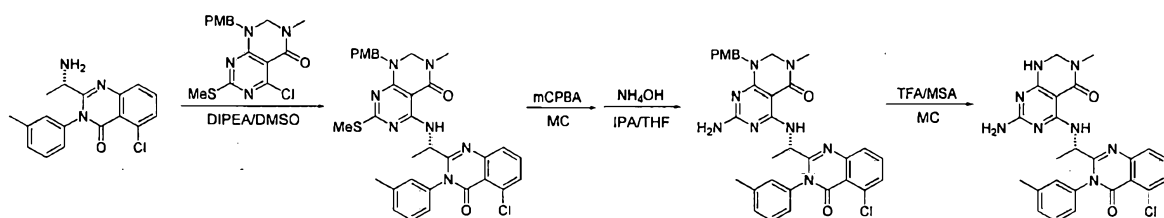
【0873】 步驟 3: (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0874】 除了使用 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 26 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.05 mmol，產率：58%)。

【0875】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30-9.37 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.04-7.23 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 4.62-4.75 (d, $J = 22.7$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.40-1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0876】 實施例 51：(S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0877】 步驟 1：(S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl) ethyl) amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0878】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-m-甲苯基喹啉-4 (3H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 80 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：88%)。

【0879】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.38-9.46 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.55-7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.10-5.16 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.39-2.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (s, 4H), 1.41-1.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H)。

【0880】 步驟 2 : (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(*m*-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0881】 除了使用 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 49 mg 的 (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：64%)。

【0882】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.42-9.48 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 3H), 4.34 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.34-2.44 (d, $J = 30.0$ Hz, 3H), 1.42-1.44 (s, $J = 3.0$ Hz, 3H)。

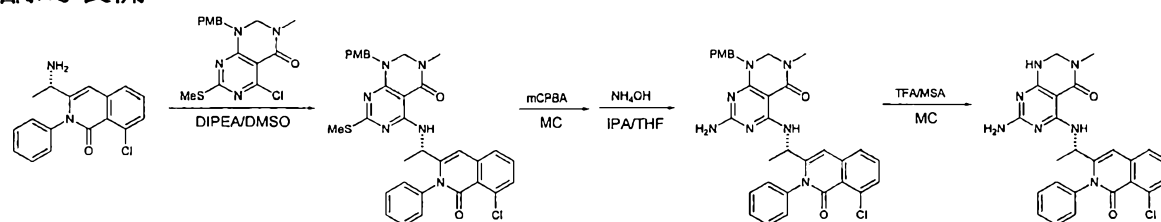
【0883】 步驟 3 : (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0884】 除了使用 (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫

嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 22 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.04 mmol，產率：56%)。

【0885】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.34-9.44 (dd, $J = 20.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.70-7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56-7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.77 (s, 3H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.72-4.75 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.35-2.44 (d, $J = 28.7$ Hz, 3H), 1.40-1.43 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 3H)。

【0886】 實施例 52：(S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0887】 步驟 1：(S) -5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1-(4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7-(甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0888】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基) -5-氯-3-(S) -3-(1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 ((S) -2-(1-aminoethyl)-5-chloro-3-(S) -3-(1-aminoethyl)-8-chloro-2-phenylisoquinoline-1 (2H) -one) 之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 66 mg 的 (S) -5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -1-(4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7-(甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.10 mmol，產率：100%)。

【0889】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.17-9.19 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.85-6.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.35-1.36 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H)。

【0890】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮 ((S) -7-amino-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -1-(4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0891】 除了使用 (S) -5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 51 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮，為白色固體 (0.09 mmol，產率：83%)。

【0892】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.22-9.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31-7.53 (m, 8H), 7.19-7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84-6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.32-1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

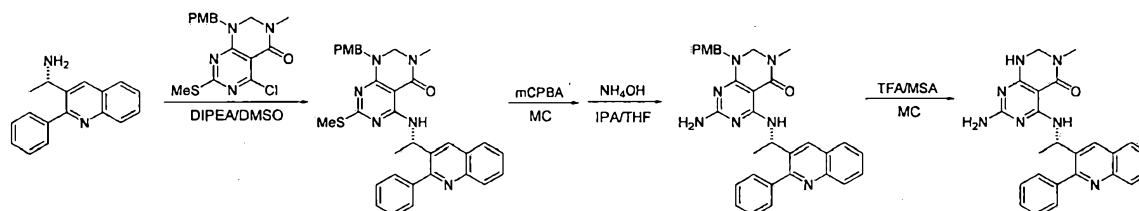
【0893】 步驟 3 : (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮的製備

【0894】 除了使用 (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 26 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮，為白

色固體 (0.05 mmol, 產率: 64%)。

【0895】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07-9.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.39-7.61 (m, 8H), 7.22 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47-4.53 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.20-1.22 (d, J = 3.0 Hz, 3H)。

【0896】 實施例 53 : (S) -7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0897】 步驟 1 : (S) -1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one) 的製備

【0898】 除了使用 (S) -1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷胺之外, 根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式, 製備出 60 mg 的 (S) -1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體 (0.10 mmol, 產率: 100%)。

【0899】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.81-8.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.64-8.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.20-7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.67-5.71 (m, 1H), 4.67-4.80 (q, J = 15.3, 10.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.38-1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

【0900】 步驟 2 : (S) -7-胺基-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -7-amino-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one) 的製

備

【0901】 除了使用 (S)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 47 mg 的 (S)-7-胺基-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.09 mmol，產率：83%)。

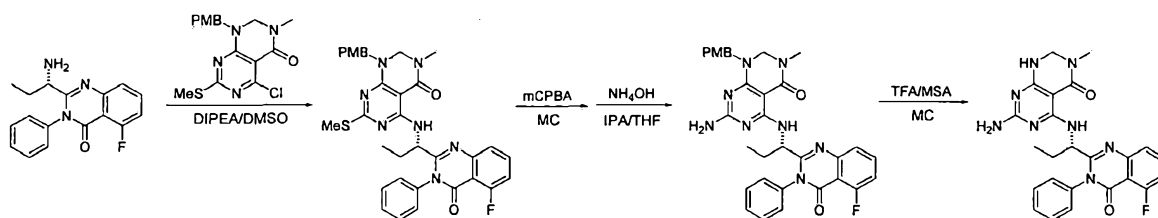
【0902】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44-9.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11-8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82-7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75-7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.63-7.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.18-7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.82-6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.56-5.62 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.42-1.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

【0903】 步驟 3：(S)-7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0904】 除了使用 (S)-7-胺基-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 18 mg 的 (S)-7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.04 mmol，產率：49%)。

【0905】 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27-9.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.25-1.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)。

【0906】 實施例 54：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0907】 步驟 1：(S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-7- (methylthio) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0908】 除了使用 (S) -2- (1-胺丙基) -5-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 64 mg 的 (S) -5- (2- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.10 mmol，產率：100%)。

【0909】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.43-9.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47-7.69 (m, 6H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.84-6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.81 (m, 2H), 0.80-0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0910】 步驟 2：(S) -7-胺基-5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- ((1- (5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) propyl) amino) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0911】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并 [4,5-d] 嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出

43 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.07 mmol，產率：71%)。

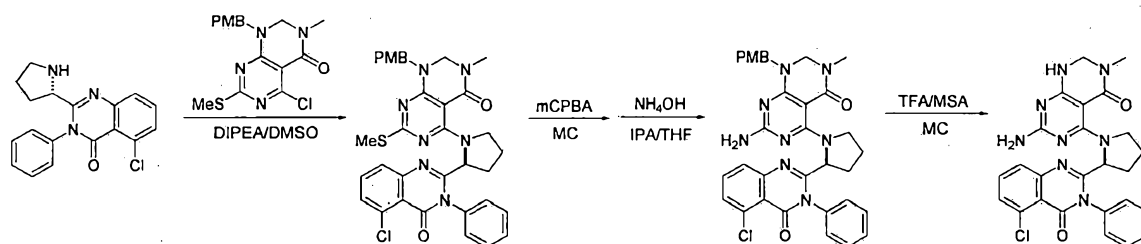
【0912】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.39-9.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 5H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.19-7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 2), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.77-1.79 (m, 2H), 0.82-0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【0913】 步驟 3：(S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0914】 除了使用 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 16 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.03 mmol，產率：47%)。

【0915】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22-9.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.45-7.61 (m, 5H), 7.24-7.30 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.49-1.53 (m, 2H), 0.65-0.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H)。

【0916】 實施例 55：(S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0917】 步驟 1：(S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-

基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0918】除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮之外,根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式,製備出 82 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.13 mmol, 產率: 88%)。

【0919】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-8.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 6.83-6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.77-4.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.30-4.40 (q, $J = 6.0, 9.2$ Hz, 2H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H)。

【0920】步驟 2:(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0921】除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式,製備出 55 mg 的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.09 mmol, 產率: 71%)。

【0922】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.64 (m, 6H),

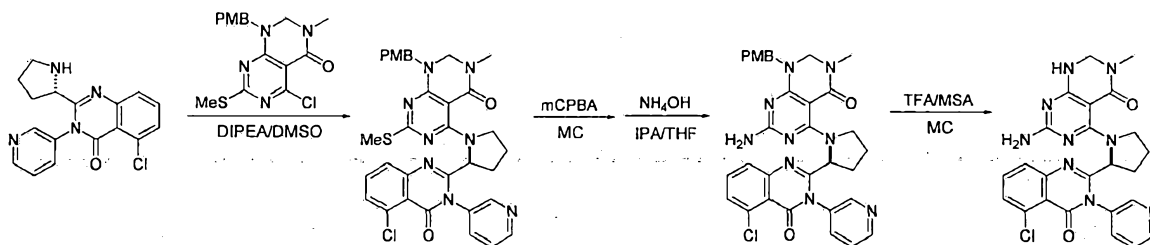
7.37-7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.81-6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.66-4.70 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.68-1.71 (m, 1H)。

【0923】 步驟 3：(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0924】 除了使用(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 33 mg 的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.07 mmol，產率：74%)。

【0925】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 7H), 5.94 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H)。

【0926】 實施例 56：(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0927】 步驟 1：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苯甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimidin[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one)

-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0928】 除了使用 (S) -5-氯-3- (吡啶-3-基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 79 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3 (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.12 mmol，產率：91%)。

【0929】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.42-7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15-7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83-6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.78-4.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 3.85-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.35 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H)。

【0930】 步驟 2：(S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -7-amino-5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0931】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3 (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 49 mg 的 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3 (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苯甲基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.08 mmol，產率：65%)。

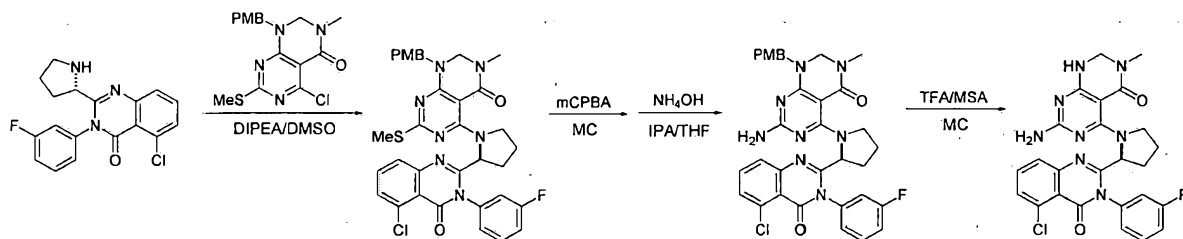
【0932】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 7H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.40-7.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.81-6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.61-4.76 (m, 2H), 4.19-4.33 (m, 2H), 3.94-4.05 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H)。

【0933】 步驟 3 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0934】 除了使用 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 29 mg 的 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.06 mmol，產率：73%)。

【0935】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 O) δ 8.72 (s, 2H), 8.00-8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.31-5.43 (m, 1H) 4.56-4.65 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H)。

【0936】 實施例 57 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0937】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-7- (methylthio) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4 (1H) -one) 的製備

【0938】 除了使用 (S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 84 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮。

基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.13 mmol,產率:88%)。

【0939】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.50-7.66 (m, $J = 38.5, 9.8$ Hz, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.91-7.06 (m, 1H), 6.83-6.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.73-4.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 4.30-3.41 (m, 2H), 3.86-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05-2.22 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H)。

【0940】 步驟2:(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0941】 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根據如實施例48的步驟2中所述的相同方式,製備出54 mg的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.08 mmol,產率:67%)。

【0942】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.66 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 6.98-7.15 (m, 4H), 6.81-6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.62-4.74 (m, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H)。

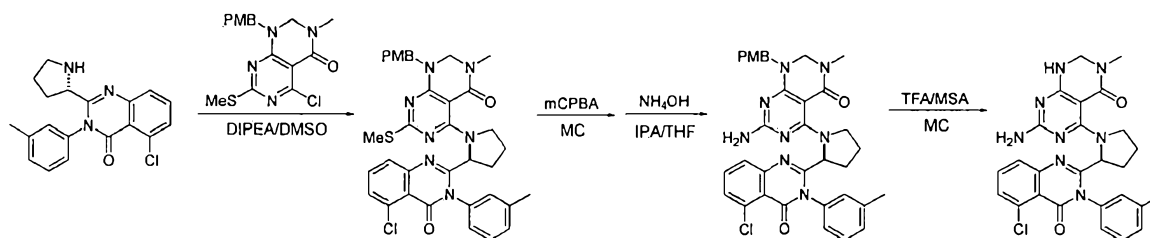
【0943】 步驟3:(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0944】 除了使用(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-甲基-2,3-二氫

嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 30 mg 的 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.06 mmol，產率：68%)。

【0945】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 5H), 5.97-6.05 (ss, 2H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 1H)。

【0946】 實施例 58：(S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0947】 步驟 1：(S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (m-tolyl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -1- (4-methoxybenzyl) -3-methyl-7- (methylthio) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4 (1H) -one) 的製備

【0948】 除了使用 (S) -5-氯-2- (吡咯啉-2-基) -3-m-甲苯基喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 76 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -1- (4-甲氧苄基) -3-甲基-7- (甲硫基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.11 mmol，產率：96%)。

【0949】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.88 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.38-7.58 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.73-4.81

(m, 3H), 4.35 (s, 2H), 3.85-3.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.58 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41-2.47 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H)。

【0950】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0951】 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 57 mg 的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.09 mmol，產率：79%)。

【0952】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.65 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.13-7.16 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.82-6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.68-4.76 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H)。

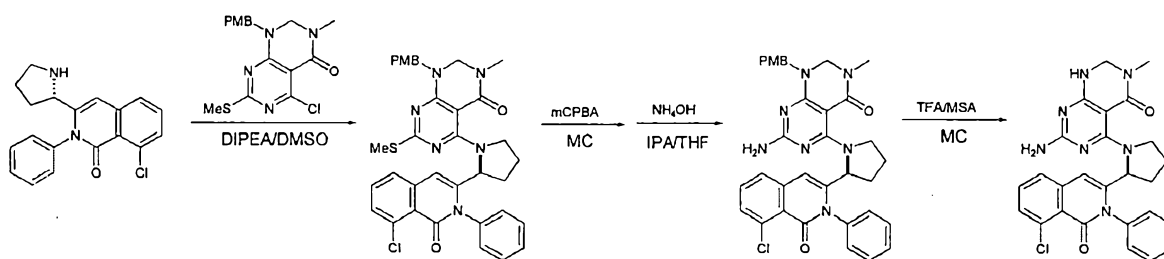
【0953】 步驟 3：(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0954】 除了使用(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 31 mg 的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-

-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.06 mmol，產率：67%)。

【0955】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.65 (m, 1H), 7.51-7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.56 (s, 9H), 4.71-4.76 (m, 2H), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.94-4.00 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.25 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H)。

【0956】 實施例 59：(S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0957】 步驟 1：(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-7-(methylthio)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【0958】 除了使用(S)-8-氯-2-苯基-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 1 中所述的相同方式，製備出 81 mg 的(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.12 mmol，產率：88%)。

【0959】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.59-7.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.30-7.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 8.1$ Hz,

2H), 6.77 (s, 1H), 5.05-5.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.89-4.94 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.69-4.74 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.52-4.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18-4.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 2H)。

【0960】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮 ((S)-7-amino-5-(2-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H)-one) 的製備

【0961】 除了使用 (S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-7-(甲硫基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮之外，根據如實施例 48 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 38 mg 的 (S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮，為白色固體 (0.06 mmol，產率：49%)。

【0962】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.55 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.16-7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.83-6.86 (m, 3H), 5.01-5.07 (m, 1H), 4.84-4.89 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.10-4.13 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.55-1.62 (m, 1H)。

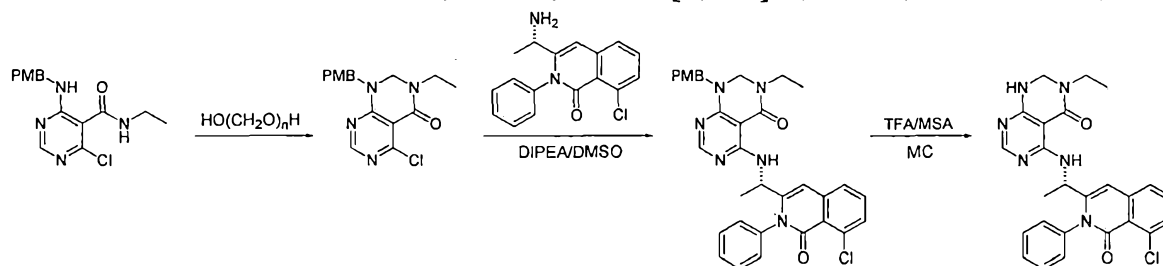
【0963】 步驟 3：(S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮的製備

【0964】 除了使用 (S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮之外，根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，製備出 13 mg 的 (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉

啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體(0.03 mmol, 產率: 42%)。

【0965】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49-7.63 (m, 7H), 7.23-7.33 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H)。

【0966】 實施例 60: (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【0967】 步驟 1: 5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 (5-chloro-3-ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0968】 根據如實施例 34 的步驟 4 中所述的相同方式, 400 mg 的 5-氯-3-乙基-1-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 600 mg (1.87 mmol) 的 4-氯-N-乙基-6-(4-甲氧基苄胺基)嘧啶-5-羧酰胺 (4-chloro-N-ethyl-6-(4-methoxybenzylamino)pyrimidine-5-carboxamide) 而製備, 為白色固體 (1.2 mmol, 產率: 64%)。

【0969】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0970】 步驟 2: (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-乙基-1-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-ethyl-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0971】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 60 mg 的 (S)

-5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-乙基-1- (4-甲氧苯甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 40 mg (0.12 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-氯-3-乙基-1- (4-甲氧苯甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為黃色固體 (0.1 mmol，產率：84%)。

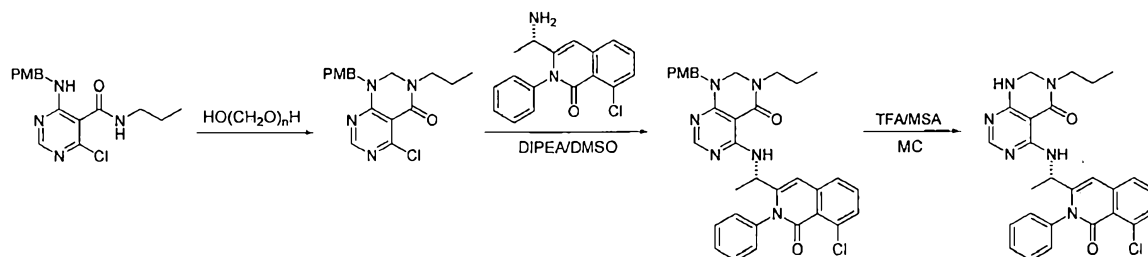
【0972】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.30 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0973】 步驟 3 : (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0974】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，47 mg 的 (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 60 mg (0.1 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -3-乙基-1- (4-甲氧苯甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.1 mmol，產率：99%)。

【0975】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, $J = 6.9$ Hz, -NH), 7.94 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0976】 實施例 61 : (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0977】 步驟 1 : 5-氯-1- (4-甲氧苯甲基) -3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-chloro-1- (4-methoxybenzyl) -3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0978】 根據如實施例 34 的步驟 4 中所述的相同方式，289 mg 的 5-氯-1-(4-甲氧苄甲基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 653 mg (1.95 mmol) 的 4-氯-6-(4-甲氧基苄胺基)-N-丙基嘧啶-5-羧 醯 胺 (4-chloro-6-(4-methoxybenzylamino)-N-propylpyrimidine-5-carboxamide) 而製備，為白色固體 (1.12 mmol，產率：57%)。

【0979】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0980】 步驟 2：(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-1-(4-methoxybenzyl)-3-propyl-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【0981】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，56 mg 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-1-(4-甲氧苄甲基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 41 mg (0.12 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苄甲基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為黃色固體 (0.09 mmol，產率：73%)。

【0982】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.17-9.15 (m, -NH), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.29 (m, 8H), 7.21-7.07 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.96-4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H)。

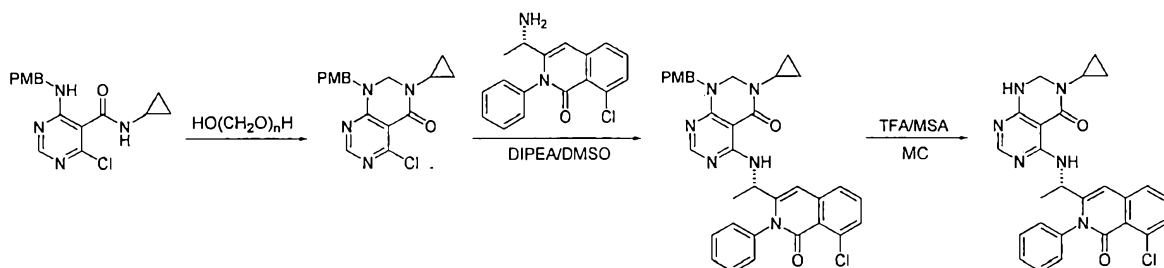
【0983】 步驟 3：(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【0984】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，45 mg 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-丙基-2,3-二

氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 56 mg (0.09 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -1- (4-甲氧苄甲基) -3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.09 mmol，產率：99%)。

【0985】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, -NH), 7.95 (s, 1H), 7.50-7.31 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H)。

【0986】 實施例 62：(S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0987】 步驟 1：5-氯-3-環丙基-1- (4-甲氧苄甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 (5-chloro-3-cyclopropyl-1- (4-methoxybenzyl) -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4 (1H) -one) 的製備

【0988】 根據如實施例 34 的步驟 4 中所述的相同方式，224 mg 的 5-氯-3-環丙基-1- (4-甲氧苄甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 360 mg (1.08 mmol) 的 4-氯-N-環丙基-6- (4-甲氧基苄胺基) 嘧啶-5-羧醯胺 (4-chloro-N-cyclopropyl-6- (4-methoxybenzylamino) pyrimidine-5-carboxamide) 而製備，為白色固體 (0.65 mmol，產率：60%)。

【0989】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 1H), 0.84-0.82 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H)。

【0990】 步驟 2：(S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環丙基-1- (4-甲氧苄甲基) -2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)

ethylamino) -3-cyclopropyl-1- (4-methoxybenzyl)
 -2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【0991】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，43 mg 的(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 40 mg (0.12 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-氯-3-環丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.07 mmol，產率：59%)。

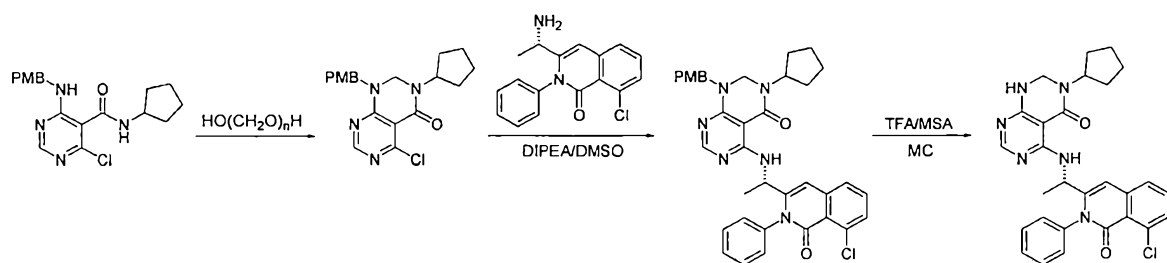
【0992】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.19-9.15 (m, -NH), 8.05 (s, 1H), 7.53-7.32 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.56-0.52 (m, 2H)。

【0993】 步驟 3：(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【0994】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，34 mg 的(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 43 mg (0.07 mmol) 在步驟 2 中所製備出的(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.07 mmol，產率：99%)。

【0995】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H)。

【0996】 實施例 63：(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【0997】 步驟 1：5-氯-3-環戊基-1-（4-甲氧苄甲基）-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮（5-chloro-3-cyclopentyl-1-（4-methoxybenzyl）-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4（1H）-one）的製備

【0998】 根據如實施例 34 的步驟 4 中所述的相同方式，405 mg 的 5-氯-3-環戊基-1-（4-甲氧苄甲基）-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮是藉由利用 620 mg（1.72 mmol）的 4-氯-N-環戊基-6-（4-甲氧基苄胺基）嘧啶-5-羧醯胺（4-chloro-N-cyclopentyl-6-（4-methoxybenzylamino）pyrimidine-5-carboxamide）而製備，為白色固體（1.08 mmol，產率：63%）。

【0999】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 8.44（s, 1H），7.22（d, $J = 8.6$ Hz, 2H），6.90（d, $J = 8.7$ Hz, 2H），5.31（s, 2H），4.97-4.88（m, 1H），4.83（s, 2H），4.41（s, 2H），3.82（s, 3H），1.86-1.77（m, 2H），1.57-1.53（m, 2H），1.26-1.16（m, 2H）。

【1000】 步驟 2：(S)-5-（1-（8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基）乙胺基）-3-環戊基-1-（4-甲氧苄甲基）-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮((S)-5-（1-（8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl）ethylamino）-3-cyclopentyl-1-（4-methoxybenzyl）-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4（1H）-one）的製備

【1001】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，45 mg 的(S)-5-（1-（8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基）乙胺基）-3-環戊基-1-（4-甲氧苄甲基）-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮是藉由利用 40 mg（0.1 mmol）在步驟 1 中所製備出的 5-氯-3-環戊基-1-（4-甲氧苄甲基）-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮而製備，為黃色固體（0.07 mmol，產率：70%）。

【1002】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 9.20（d, $J = 6.8$ Hz, 1H），8.06（s, 1H），7.56-7.30（m, 8H），7.23（d, $J = 8.4$ Hz, 2H），6.87（d, J

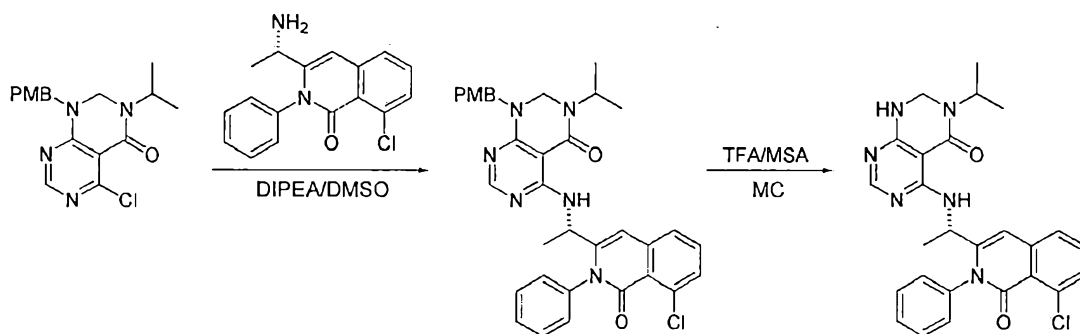
= 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1003】 步驟 3 : (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1004】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式, 37 mg 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 45 mg (0.07 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環戊基-1-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備, 為白色固體 (0.07 mmol, 產率: 99%)。

【1005】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.57 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.95-4.65 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【1006】 實施例 64 : (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1007】 步驟 1 : (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-1-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-3-isopropyl-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one)的製備

【1008】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 定量產率的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙

基-1-(4-甲氧苄甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 69 mg(0.20 mmol)的 5-氯-3-異丙基-1-(4-甲氧苄甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 (5-chloro-3-isopropyl-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 而製得，為白色固體。

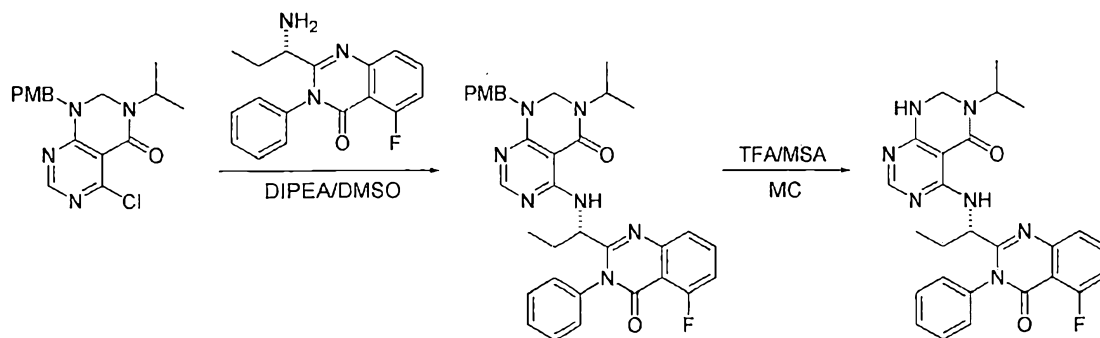
【1009】 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.02-1.08 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, $J = 9.0$, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.76-4.89 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.21-7.53 (m, 10H), 8.05 (s, 1H), 9.17-9.19 (d, $J = 6.0$, 1H)。

【1010】 步驟 2 : (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1011】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，14 mg 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 25 mg (0.041 mmol) 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-1-(4-甲氧苄甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為白色固體 (產率：70%)。

【1012】 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.25 (m, 6H), 1.37-1.40 (d, $J = 9.0$, 3H), 4.61-4.68 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 8H), 7.94 (s, 1H), 9.10-9.13 (d, $J = 9.0$, 1H)。

【1013】 實施例 65 : (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1014】 步驟 1 : (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-

基)丙胺基)-3-異丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮((S)-5-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)propylamino)-3-isopropyl-1-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H)-one)的製備

【1015】 除了使用 69 mg (0.20 mmol) 的 5-氟-3-異丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮以及 (S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-3-苯基喹啉-4 (3H)-酮 (1.1 當量) 之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 97 mg 的 (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮, 為白色固體 (0.20 mmol, 產率: 100%)。

【1016】 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.88 (t, $J = 6.0$, 3H), 1.02-1.04 (d, $J = 6.0$, 6H), 1.74-1.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.79-4.86 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.45-7.69 (m, 6H), 8.02 (s, 1H), 9.44-9.46 (d, $J = 6.0$, 1H)。

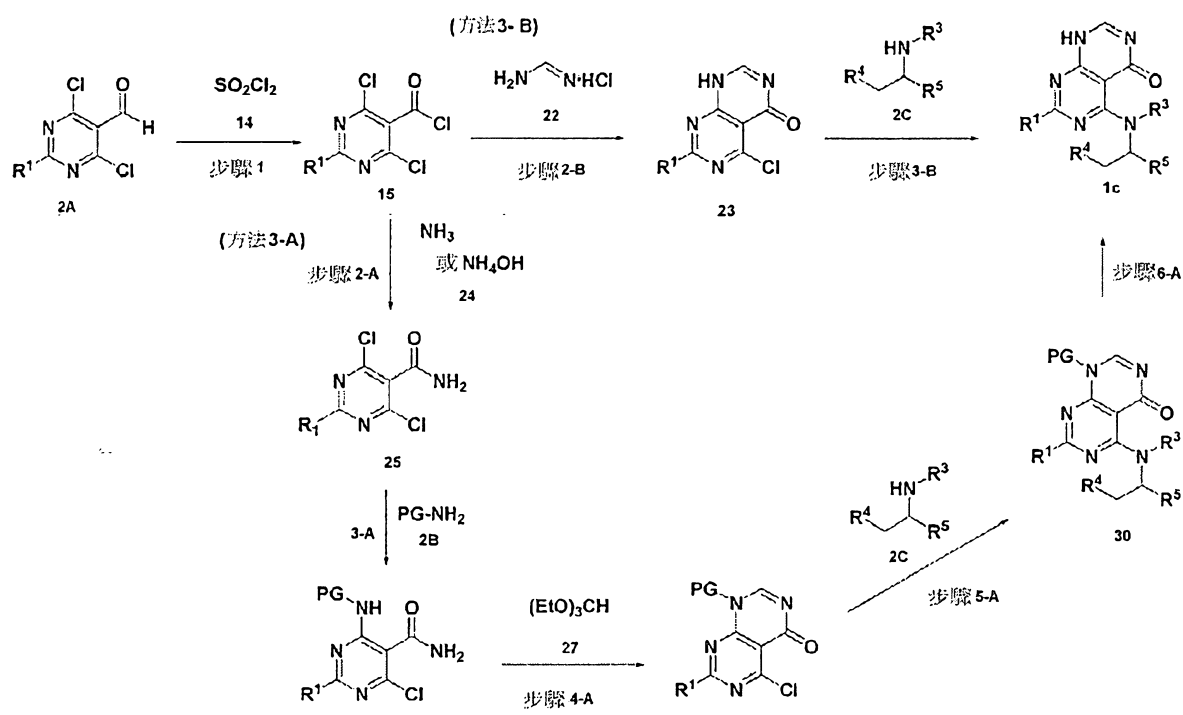
【1017】 步驟 2: (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮的製備

【1018】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式, 14 mg 的 (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮是藉由利用 30 mg (0.049 mmol, 1.0 eq) 在步驟 1 中所製備出的 (S)-5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-1-(4-甲氧苯甲基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮而製備, 為白色固體 (產率: 75%)。

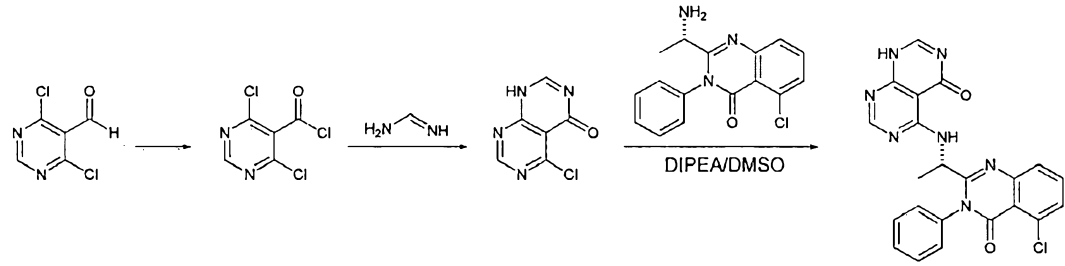
【1019】 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.87 (t, $J = 6.0$, 3H), 1.19-1.21 (d, $J = 6.0$, 6H), 1.73-1.95 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.84-4.99 (m, 2H), 6.33 (br s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.44-7.69 (m, 6H), 7.90 (s, 1H), 9.39-9.41 (d, $J = 6.0$, 1H)。

【1020】 下面實施例 66 至 98 是藉由如反應公式 3A 所示的方法而進行。

[反應公式 3A]



【1021】 實施例 66 : (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1022】 步驟 1 : 4,6- 二 氯 嘧 啶 -5- 碳 醯 氯 (4,6-dichloropyrimidine-5-carbonyl chloride) 的製備

【1023】 將 1 g (5.65 mmol) 的 4,6-二氯嘧啶-5-羧醛溶於 15 mL 的 CCl_4 中，添加 0.78 mL (9.61 mmol) 的磷醯氯以及 46 mg (0.28 mmol) 的 2-2-偶氮雙 (2-甲丙脞)，繼而在 80°C 下攪拌 3 小時。在減壓環境下過濾反應混合物。添加 5 mL 的無水甲苯，繼而在減壓環境下進行過濾。因此，得出 4,6-二氯嘧啶-5-碳醯氯。

【1024】 步驟 2 : 5- 氯 嘧 啶 并 [4,5-d] 嘧 啶 -4 (1H) - 酮 (5-chloropyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1025】 將在步驟 1 中所製備出的 4,6-二氯嘧啶-5-碳醯氯 (1.0 eq)

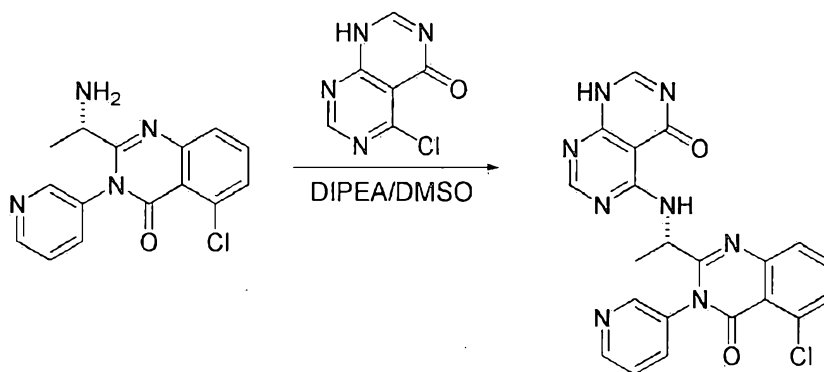
溶於甲苯中，添加過量的亞硫酰氯（thionyl chloride）（ SOCl_2 ），繼而在 115 °C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫。在減壓環境下濃縮反應溶劑以及乾燥，以得出酸氯化物（acid chloride）。在 0 °C 下將甲脒鹽酸鹽（formamidine hydrochloride）（1.1 當量）溶於四氫呋喃中，添加三乙胺（4.0 當量）。將製備出的酸氯化物溶於 5.0 mL 的無水四氫呋喃中，將其緩慢地添加至上面的混合物。在室溫下加熱反應混合物，繼而攪拌 4 小時。添加水，繼而以二乙醚進行萃取。利用乙酸乙酯：四氫呋喃（1：1）萃取水層。接著，分離、乾燥（ Na_2SO_4 ）、過濾以及減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法（ SiO_2 ，洗滌液：二氯甲烷/甲醇，15/1 -> 二氯甲烷/甲醇，10/1）分離殘餘物，以得出標的化合物：5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮。

【1026】 步驟 3：（S）-5-（（1-（5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮的製備

【1027】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，25 mg 的（S）-5-（（1-（5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮是藉由利用 15 mg（0.08 mmol，1.0 eq）在步驟 2 中所製備出的 5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮以及 30 mg（0.10 mmol，1.2 當量）的（S）-2-（1-胺乙基）-5-氯-3-苯基喹啉-4（3H）-酮而製備，為白色固體（0.06 mmol，產率：68%）。

【1028】 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 9.77（s, 1H），8.82（s, 1H），8.67（s, 1H），7.49-7.58（m, 7H），7.37（s, 1H），5.11-5.16（m, 1H），1.51-1.53（d, $J = 3.0$ Hz, 3H）。

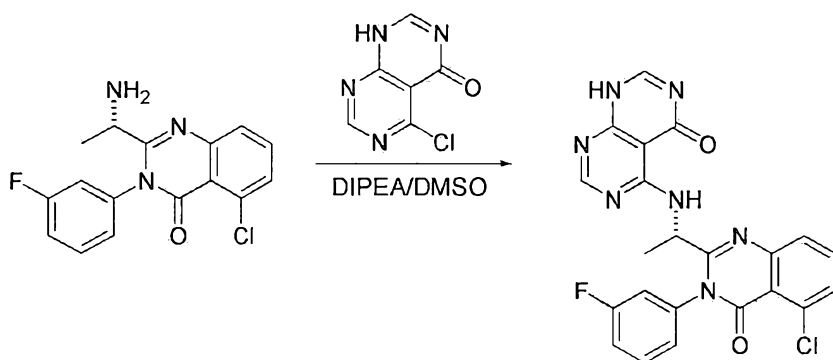
【1029】 實施例 67：（S）-5-（（1-（5-氯-4-側氧-3-（吡啶-3-基）-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4（1H）-酮的製備



【1030】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基) 喹唑啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 66 的步驟 3 中所述的相同方式，製備出 18.8 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.04 mmol，產率：77%)。

【1031】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00-8.11 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 4.82-4.86 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 3H)。

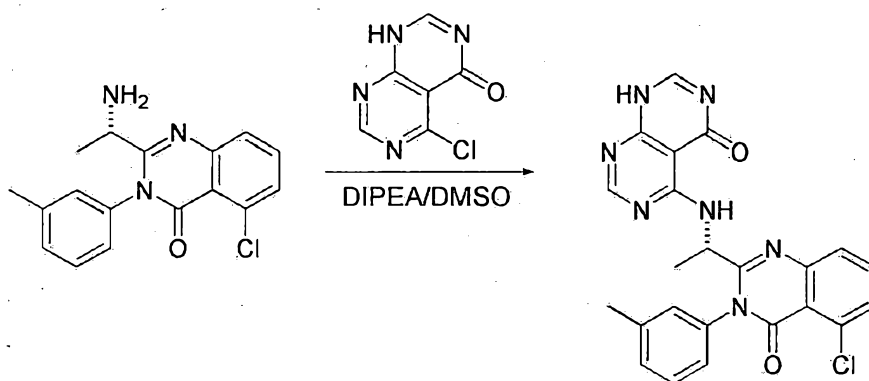
【1032】 實施例 68：(S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1033】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-氟苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 66 的步驟 3 中所述的相同方式，製備出 13.8 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.03 mmol，產率：55%)。

【1034】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.53-9.62 (m, 1H), 8.63-8.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 1.47-1.56 (m, 3H)。

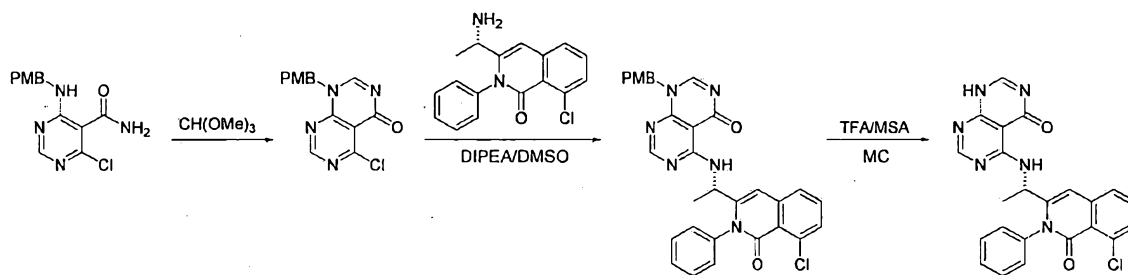
【1035】 實施例 69：(S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1036】 除了使用 (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(m-甲苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 66 的步驟 3 中所述的相同方式，製備出 10.5 mg 的 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.02 mmol，產率：42%)。

【1037】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79-9.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.77-8.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.66-8.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 2.41-2.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 1.53-1.55 (m, 3H)。

【1038】 實施例 70：(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1039】 步驟 1：5-氯-1-(4-甲氧苄基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮(5-chloro-1-(4-methoxybenzyl)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【1040】 將 50 mg (0.171 mmol) 的 4-氯-6-((4-甲氧苄基)胺基)嘧啶-5-羧醯胺 (4-chloro-6-((4-methoxybenzyl)amino)pyrimidine-5-carboxamide)、1 mL 的原甲酸三乙酯 (triethyl orthoformate) 以及 10 μL 的甲磺酸混合在一起，在 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物冷

卻至室溫。添加乙酸乙酯以及水，繼而進行萃取。分離、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾以及減壓濃縮經萃取的有機層。藉由管柱層析法 (SiO_2 , 洗滌液：已烷/乙酸乙酯, 4/1 $\rightarrow$ 已烷/乙酸乙酯, 1/1) 分離殘餘物，以得出 10 mg 的呈淺黃色液體的標的化合物：5-氯-1-(4-甲氧苄基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 (0.033 mmol, 產率：19%)。

【1041】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

【1042】 步驟 2：(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino)-1-(4-methoxybenzyl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【1043】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，18 mg 的(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-(4-甲氧苄基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 10 mg (0.033 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-氯-1-(4-甲氧苄基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 9 mg (0.036 mmol) 的(S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為淺黃色固體 (0.032 mmol, 產率：96%)。

【1044】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.29-7.37 (m, 5H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

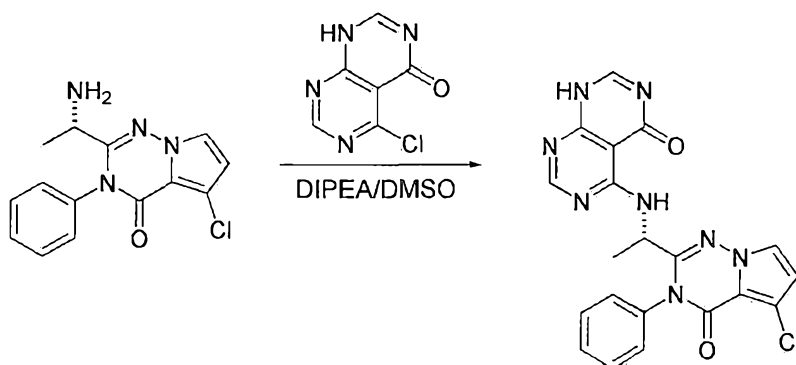
【1045】 步驟 3：(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1046】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，13 mg 的(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 18 mg (0.032 mmol) 在步驟 1 中所製備出的(S)-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-1-

(4-甲氧苯甲基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮在 25 ml 圓底燒瓶 (round-bottom flask) 中進行製備，為淺黃色固體 (0.029 mmol, 產率: 92%)。

【1047】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 5H), 7.32-7.38 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 5.03 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

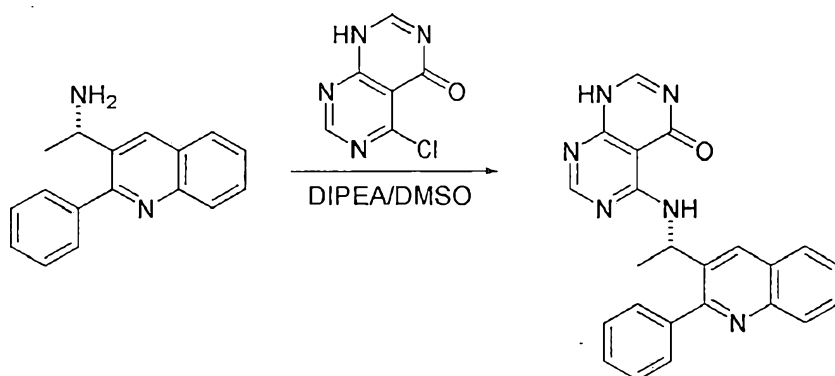
【1048】 實施例 71: (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1049】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，20 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 15 mg (0.08 mmol, 1.0 當量) 的 5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮以及 28 mg (0.10 mmol, 1.2 當量) 的 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-苯基吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮而製備，為白色固體 (0.05 mmol, 產率: 58%)。

【1050】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 5H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 1.51-1.53 (d, $J=3.2$ Hz, 3H)。

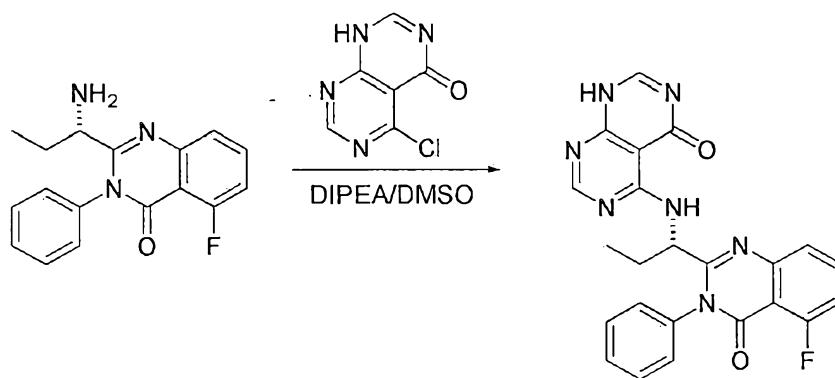
【1051】 實施例 72: (S) -5-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1052】 除了使用 (S)-1-(2-苯喹啉-3-基) 乙烷胺之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 6 mg 的 (S)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.015 mmol，產率：28%)。

【1053】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 9.42-9.44 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.58-7.74 (m, 5H), 7.42-7.45 (m, 3H), 5.48-5.52 (m, 1H), 1.46-1.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H)。

【1054】 實施例 73：(S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

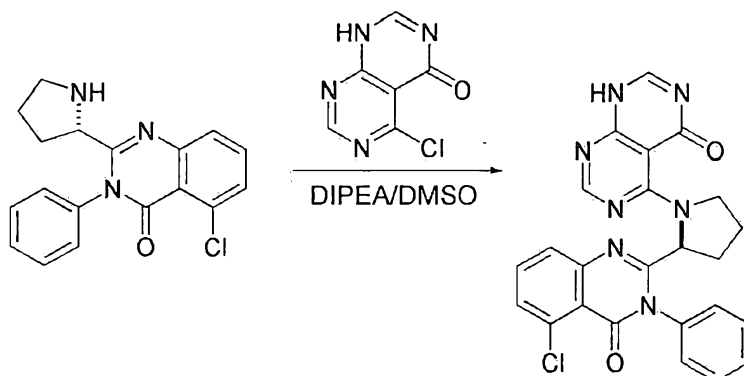


【1055】 除了使用 (S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-3-(苯基喹啉-4(3H)-酮 ((S)-2-(1-aminopropyl)-5-fluoro-3-(phenylquinazoline-4(3H)-one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 10.7 mg 的 (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.02 mmol，產率：44%)。

【1056】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.69-9.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.51-7.69 (m, 7H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.09-7.15 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H),

0.87-0.92 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

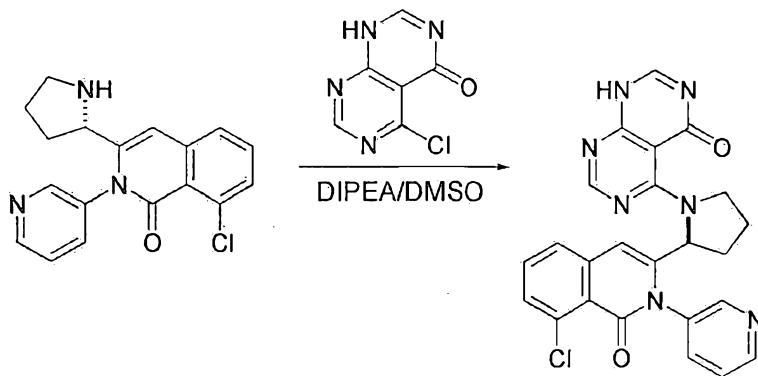
【1057】 實施例 74：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1058】 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 24.7 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.05 mmol，產率：95%)。

【1059】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.00-4.02 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H)。

【1060】 實施例 75：(S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-(吡啶-3-基)-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

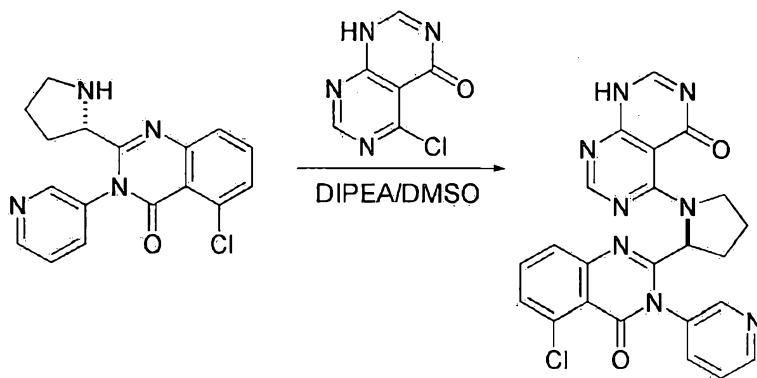


【1061】 除了使用(S)-8-氯-2-(吡啶-3-基)-3-(吡咯啉-2-基)異喹啉-1(2H)-酮((S)-8-chloro-2-(pyridine-3-yl)-3-(pyrrolidine-2-yl)isoquinoline-1(2H)-one)之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 10.6 mg 的 (S)-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-(吡啶-3-基)-1,2-

二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.02 mmol，產率：41%)。

【1062】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.48-7.61 (m, 6H), 7.35-7.41 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 3H), 1.49-1.53 (m, 1H)。

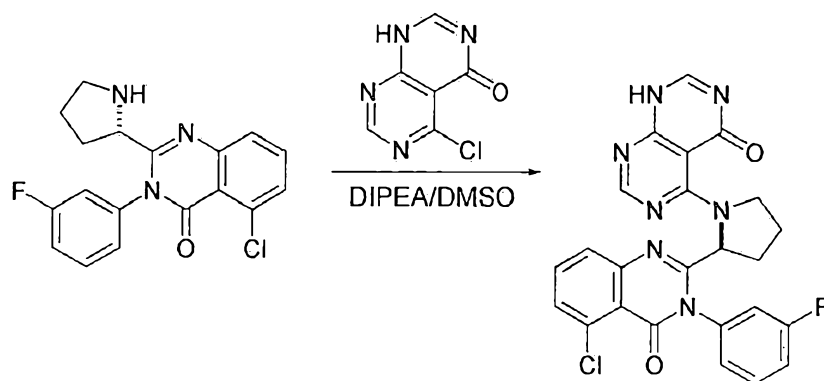
【1063】 實施例 76：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1064】 除了使用(S)-5-氯-3-(吡啶-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 15.8 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(0.03 mmol，產率：61%)。

【1065】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01-8.22 (m, 3H), 7.39-7.63 (m, 4H), 4.41-4.47 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 1.99-2.15 (m, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H)。

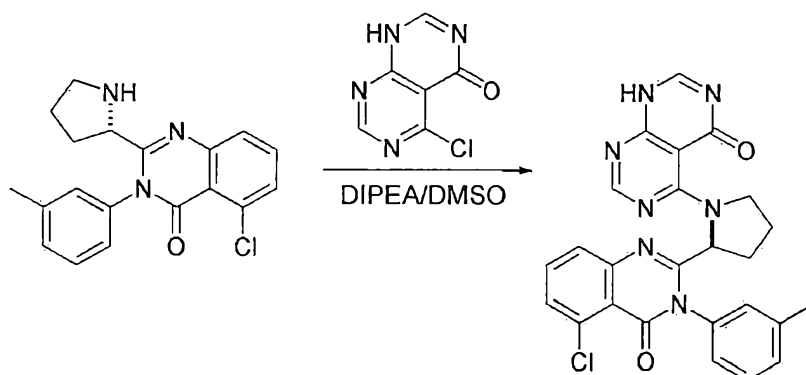
【1066】 實施例 77：(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1067】 除了使用 (S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-基) 異喹啉-4(3H)-酮 ((S)-5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-2-(pyrrolidine-2-yl) isoquinoline-4(3H)-one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 4.1 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.01 mmol，產率：15%)。

【1068】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 4.86-4.90 (q, $J = 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 1H)。

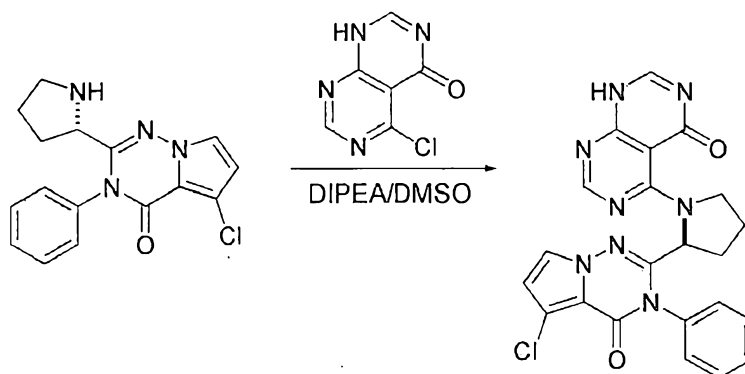
【1069】 實施例 78：(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1070】 除了使用 (S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-*m*-甲苯基喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 10.7 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.02 mmol，產率：40%)。

【1071】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.47-8.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 6H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 4.86-4.92 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.46-2.49 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.31-2.34 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 3H)。

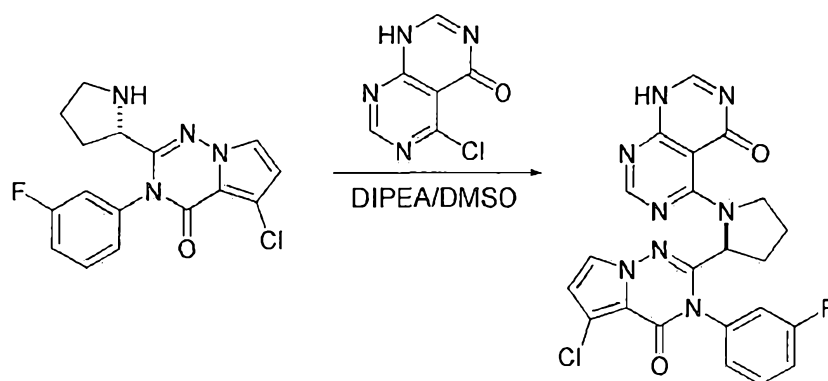
【1072】 實施例 79 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1073】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，10 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 13 mg (0.07 mmol, 1.0 當量) 的 5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮以及 30 mg (0.09 mmol, 1.3 eq) 的 (S) -5-氯-3-苯基-2- (吡咯啉-2-基) 吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4 (3H) -酮而製備，為白色固體 (0.02 mmol, 產率：31%)。

【1074】 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 1H)。

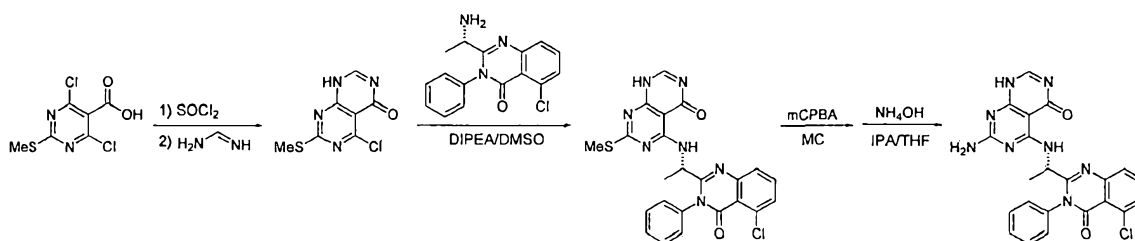
【1075】 實施例 80 : (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1076】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，20 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 16 mg (0.09 mmol, 1.0 當量) 的 5-氯嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 30 mg (0.09 mmol, 1.2 當量) 的(S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-基)吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮而製備，為白色固體 (0.04 mmol, 產率：47%)。

【1077】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.63 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 1.86-2.28 (m, 4H)。

【1078】 實施例 81：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1079】 步驟 1：5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 (5-chloro-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【1080】 將 3.0 g (12.55 mmol, 1.0 eq) 的 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (4,6-dichloro-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid) 溶於 40 mL 的無水甲苯中，添加 15 mL 的亞硫酰氯 (SOCl_2)，繼而在 115°C 下攪拌 12 小時。減壓濃縮以及乾燥反應溶劑，以得出酸氯化物。接著，根據如

實施例 66 的步驟 2 中所述的相同方式，製備出 1.6 g 的 5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體(2 步驟產率：56%)。

【1081】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.56-2.58 (d, J = 6.0, 3H), 8.42-8.44 (d, J = 6.0, 1H), 12.88 (br s, 1H)。

【1082】 步驟 2：(S)-5-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethylamino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【1083】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，22 mg 的(S)-5-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 10 mg (0.055 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 20 mg (0.066 mmol, 1.2 當量) 的(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-2-苯基喹啉-4(3H)-酮((S)-2-(1-aminoethyl)-5-chloro-2-phenylquinazoline-4(3H)-one)而製備，為白色固體(0.044 mmol，產率：80%)。

【1084】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64-7.33 (m, 7H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

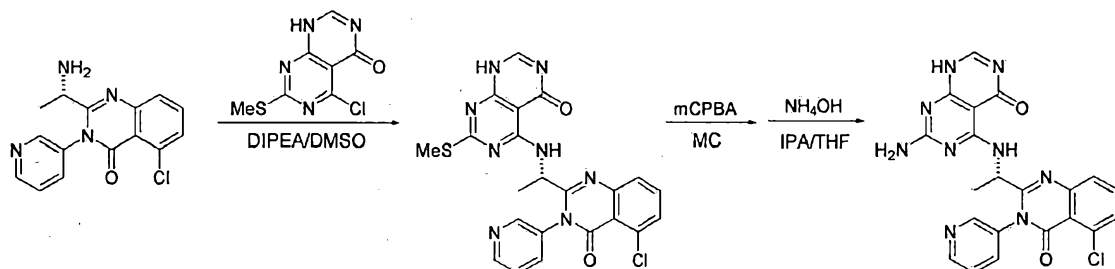
【1085】 步驟 3：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1086】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，16 mg 的(S)-7-胺基-5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-amino-5-((1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)是藉由利用 19.6 mg (0.04 mmol) 在步驟 2 中所製備出的(S)-5-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為白色固體(0.034 mmol，產率：85%)。

【1087】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61-9.58 (m, -NH),

8.06 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 6H), 4.77-4.72 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【1088】 實施例 82：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1089】 步驟 1：(S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(pyridine-3-yl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【1090】 除了使用 (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 30 mg 的 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.06 mmol，產率：60%)。

【1091】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.28-9.20 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 5H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.49 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.56-1.52 (m, 3H)。

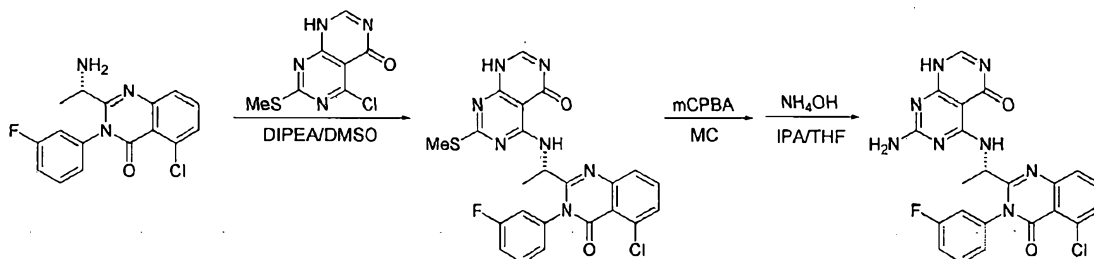
【1092】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1093】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，11 mg 的 (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)

胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 24 mg (0.049 mmol) 在步驟 1 中所製備出的 (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫異喹啉-2-基) 乙胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (1- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2-yl) ethylamino) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 而製備, 為淺黃色固體 (0.024 mmol, 產率: 49%)。

【1094】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H), 8.74-8.81 (m, 1H), 8.64-8.73 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 2H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 6.80 (brs, 2H), 4.62-4.75 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【1095】 實施例 83: (S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1096】 步驟 1: (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- ((1- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl) ethyl) amino) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1097】 除了使用 (S) -2- (1-胺乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹啉-4 (3H) -酮之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 38 mg 的 (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮, 為白色固體 (0.075 mmol, 產率: 75%)。

【1098】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, -NH), 8.26 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 5.19-5.12

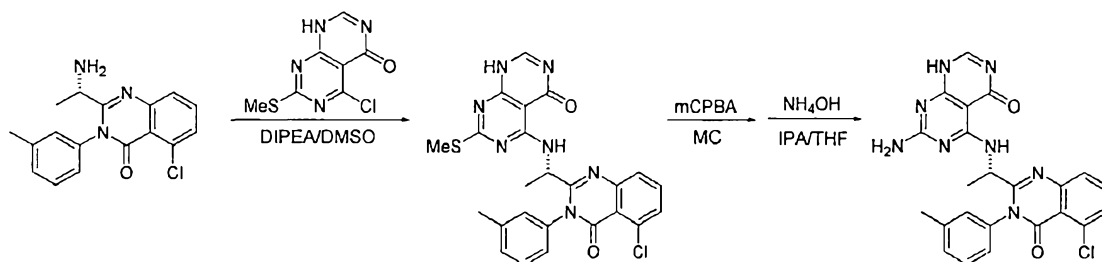
(m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H)。

【1099】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1100】 除了使用 (S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外, 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式, 製備出 27 mg 的 (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體 (0.056 mmol, 產率: 81%)。

【1101】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, -NH), 9.46 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62-7.31 (m, 6H), 6.87 (s, -NH), 6.64 (s, -NH), 4.80-4.72 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 3H)。

【1102】 實施例 84 : (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1103】 步驟 1 : (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -5-((1-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)ethyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【1104】 除了使用 (S) -2-(1-胺乙基)-5-氯-3-m-甲苯基喹啉-4(3H)-酮之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 45 mg 的 (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體 (0.089 mmol, 產率: 89%)。

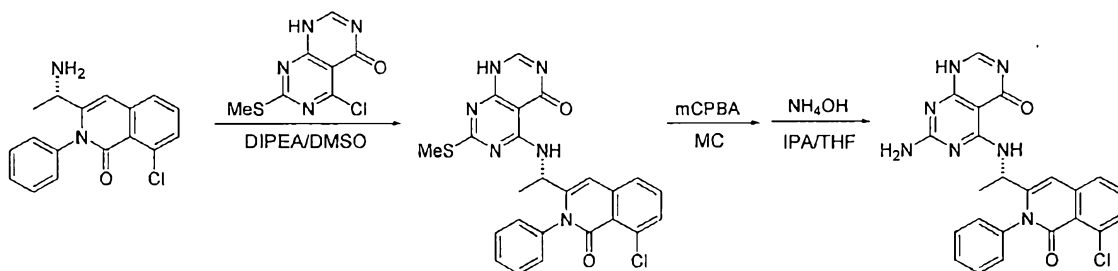
【1105】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 6H), 2.48-2.47 (m, 3H)。

【1106】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1107】 除了使用 (S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 35 mg 的 (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(*m*-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.073 mmol，產率：82%)。

【1108】 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.13 (s, -NH), 9.60-9.48 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, -NH₂), 4.84-4.77 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 3H)。

【1109】 實施例 85：(S)-7-胺基-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1110】 步驟 1：(S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(1-(8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethylamino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-4(1H)-one) 的製備

【1111】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，35 mg 的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 17 mg (0.0743 mmol，1.0 當量)

在實施例 81 的步驟 1 中所製備出的 5-氯-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮以及 27 mg (0.0892 mmol, 1.2 當量) 的 (S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備，為白色固體 (產率：96%)。

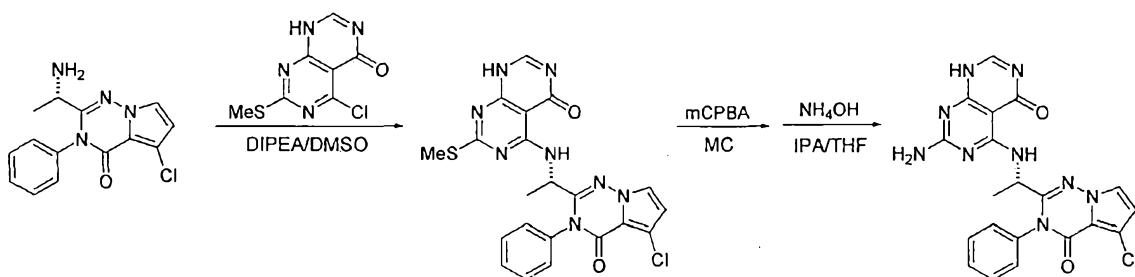
【1112】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.42 (d, $J = 6.0$, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.13-9.15 (d, $J = 6.0$, 1H), 12.78 (br s, 1H)。

【1113】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1114】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，60 mg 的 (S)-7-胺基-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 170 mg (0.346 mmol) 在步驟 2 中所製備出的 (S)-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮而製備，為白色固體 (產率：38%)。

【1115】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29-1.31 (d, $J = 6.0$, 3H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.57-6.94 (m, 3H), 7.42-7.64 (m, 8H), 8.08 (s, 1H), 9.05-9.06 (d, $J = 3.0$, 1H), 12.24 (s, 1H)。

【1116】 實施例 86：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1117】 步驟 1：(S)-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S) -5-(1-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl))

ethyl) amino) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1118】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，102 mg 的(S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 58 mg (0.20 mmol) 的(S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (產率：94%)。

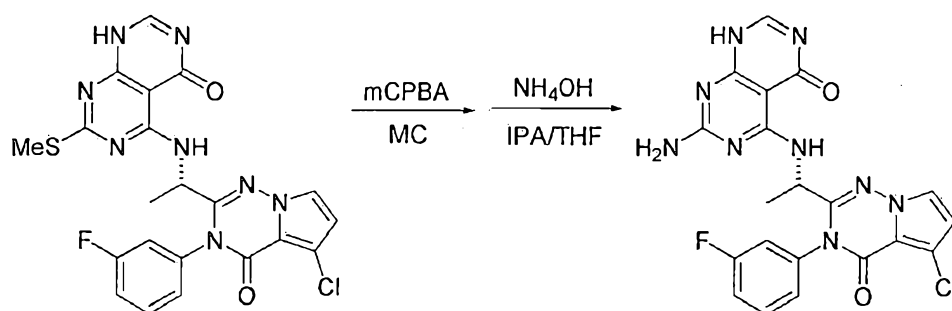
【1119】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.30-7.65 (m, 7H), 6.52 (s, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H)。

【1120】 步驟 2：(S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【1121】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，14 mg 的(S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮是藉由利用 43 mg (0.089 mmol) 的(S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮而製備，為白色固體 (0.031 mmol，產率：35%)。

【1122】 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.0\text{ Hz}$, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 1.35-1.41 (m, 3H)。

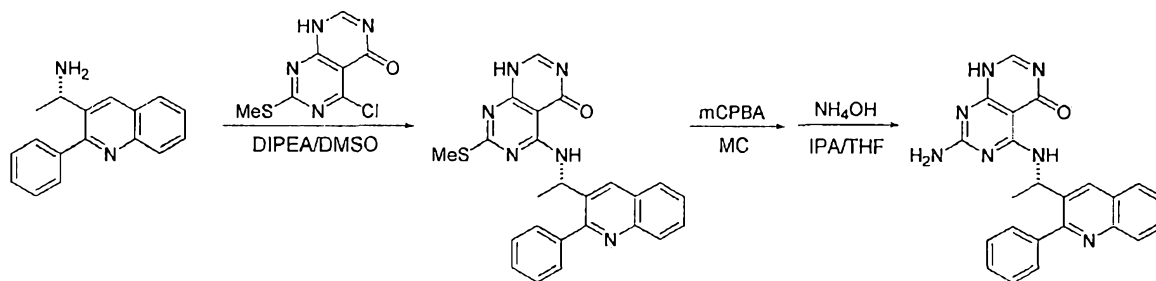
【1123】 實施例 87：(S) -7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1124】 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，20 mg 的(S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮是藉由利用 86 mg (0.172 mmol) 的(S)-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-((1-(5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) ethyl) amino)-7-(methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 而製備，為白色固體 (0.043 mmol，產率：25%)。

【1125】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 6.95 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (brs, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 3H)。

【1126】 實施例 88：(S)-7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1127】 步驟 1：(S)-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-7-(methylthio)-5-((1-(2-phenylquinoline-3-yl)ethyl)amino)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one) 的製備

【1128】 除了使用(S)-1-(2-苯喹啉-3-基)乙烷胺之外，根據如實

施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 23 mg 的 (S)-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.052 mmol，產率：52%)。

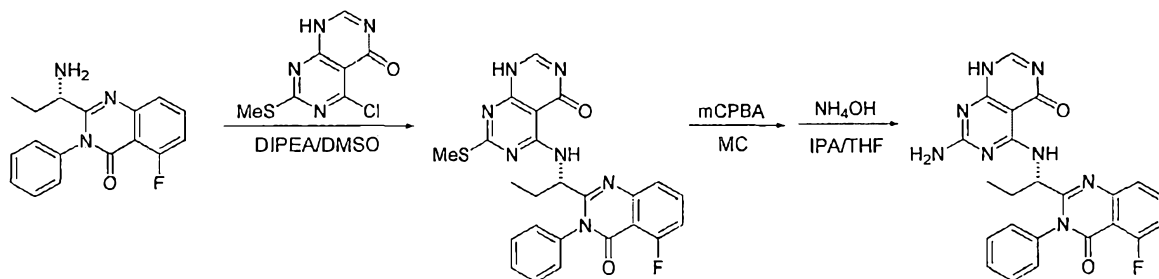
【1129】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.32 (s, -NH), 9.31-9.29 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 4H), 5.78-5.68 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【1130】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1131】 除了使用 (S)-7-(甲硫基)-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 16 mg 的 (S)-7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.039 mmol，產率：81%)。

【1132】 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, -NH), 9.36 (s, -NH), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.75-7.44 (m, 7H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.45-7.27 (m, 4H), 6.86 (m, -NH), 6.75 (m, -NH), 5.48-5.44 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)。

【1133】 實施例 89：(S)-7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1134】 步驟 1：(S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-((1-(5-fluoro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)propyl)amino)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one) 的製備

【1135】 除了使用 (S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-3-(吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮((S)-2-(1-aminopropyl)-5-fluoro-3-(pyridine-3-yl)quinazoline-4(3H)-one) 之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 45 mg 的 (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體(0.089 mmol, 產率: 89%)。

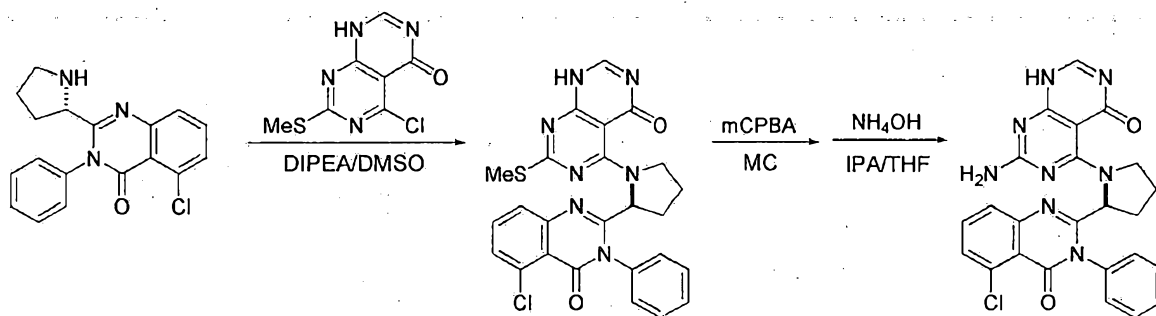
【1136】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49-9.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72-7.47 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 3H)。

【1137】 步驟 2: (S)-7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1138】 除了使用 (S)-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外, 根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式, 製備出 34 mg 的 (S)-7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮, 為白色固體(0.075 mmol, 產率: 88%)。

【1139】 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14 (s, -NH), 9.45 (s, -NH), 8.06 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 5H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.85 (s, -NH), 6.50 (s, -NH), 4.67 (s, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 3H)。

【1140】 實施例 90: (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1141】 步驟 1: (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-

基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4(1H)-one)的製備

【1142】 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮之外,根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式,製備出 23 mg 的(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.044 mmol,產率:80%)。

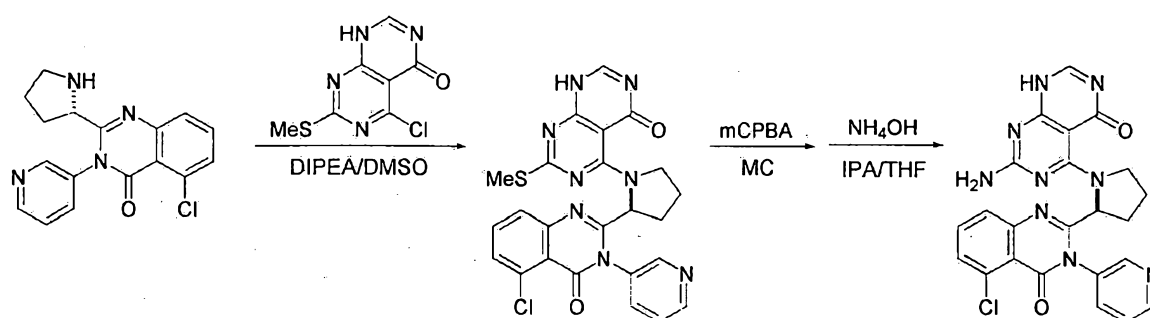
【1143】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.69-7.40 (m, 8H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.10 (2H), 1.83-1.76 (m, 2H)。

【1144】 步驟 2:(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1145】 除了使用(S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外,根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式,製備出 20 mg 的(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮,為白色固體(0.043 mmol,產率:86%)。

【1146】 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H)。

【1147】 實施例 91:(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1148】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3- (pyridine-3-yl) -3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1149】 除了使用 (S) -5-氯-3- (吡啶-3-基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 30 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.057 mmol，產率：57%)。

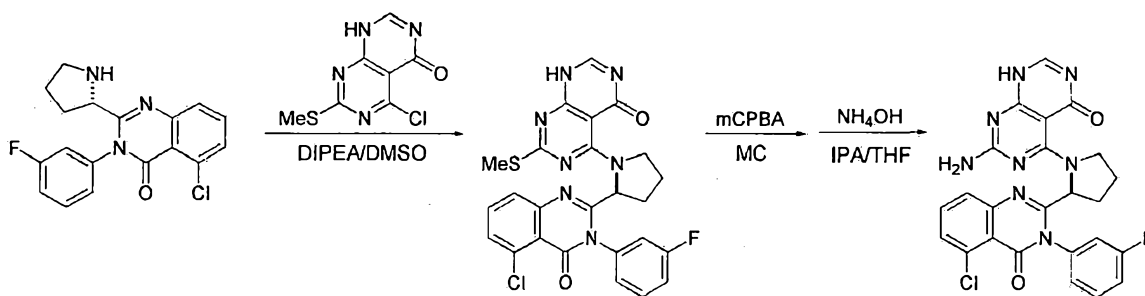
【1150】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.96 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H)。

【1151】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【1152】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 20 mg 的 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.043 mmol，產率：86%)。

【1153】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 4H)。

【1154】 實施例 92 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1155】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) -4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1156】 除了使用 (S) -5-氯-3- (3-氟苯基) -2- (吡咯啉-2-基) 喹啉-4 (3H) -酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 38 mg 的 (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.071 mmol，產率：71%)。

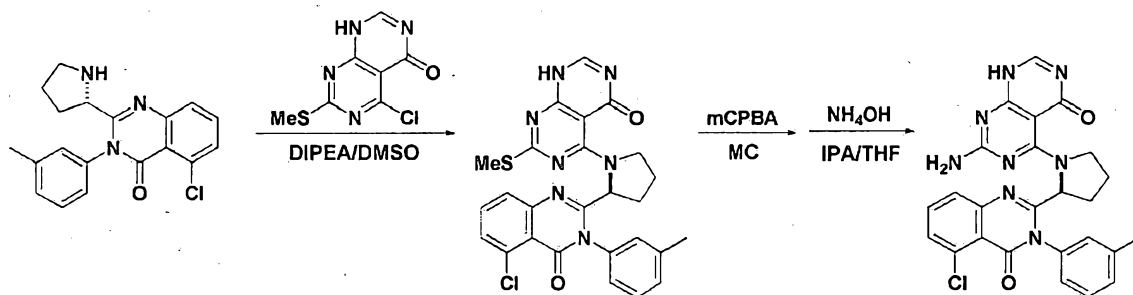
【1157】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.62 (s, -NH), 8.29 (s, 1H), 7.86-8.72 (m, 1H), 7.68-7.41 (m, 5H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 1H)。

【1158】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【1159】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮。

【1160】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.30 (m, 8H), 6.62 (br s, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.65-1.77 (m, 6H)。

【1161】 實施例 93 : (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1162】 步驟 1 : (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮 ((S)-5-(2-(5-chloro-4-oxo-3-(m-tolyl)-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-7-(methylthio)pyrimido[4,5-d]pyrimidin-4(1H)-one) 的製備

【1163】 除了使用 (S)-5-氯-2-(吡咯啉-2-基)-3-m-甲苯基喹啉-4(3H)-酮之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 45 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.085 mmol，產率：85%)。

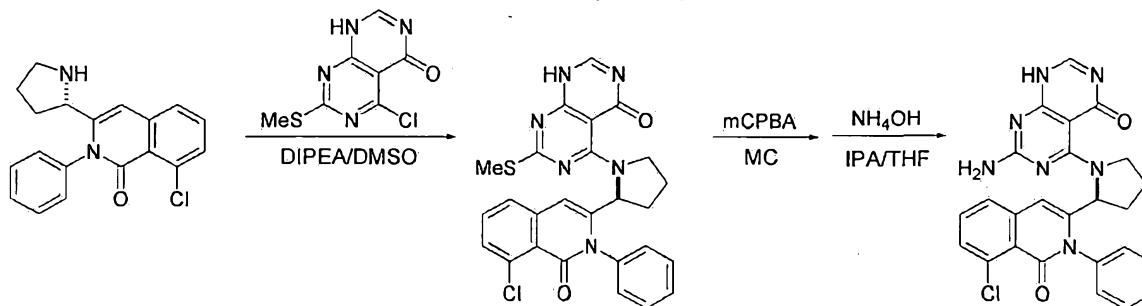
【1164】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.72 (s, -NH), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 2H)。

【1165】 步驟 2 : (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1166】 除了使用 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 31 mg 的 (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.061 mmol，產率：77%)。

【1167】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80-7.20 (m, 7H), 6.53 (br s, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-1.27 (m, 4H)。

【1168】 實施例 94 : (S) -7-胺基-5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備



【1169】 步驟 1 : (S) -5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮 ((S) -5- (2- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) pyrrolidine-1-yl) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1170】 除了使用 (S) -8-氯-2-苯基-3- (吡咯啉-2-基) 異喹啉-4 (3H) -酮 ((S) -8-chloro-2-phenyl-3- (pyrrolidine-2-yl) isoquinoline-4 (3H) -one) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 42 mg 的 (S) -5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮，為白色固體 (0.081 mmol，產率：81%)。

【1171】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.55 (s, -NH), 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H)。

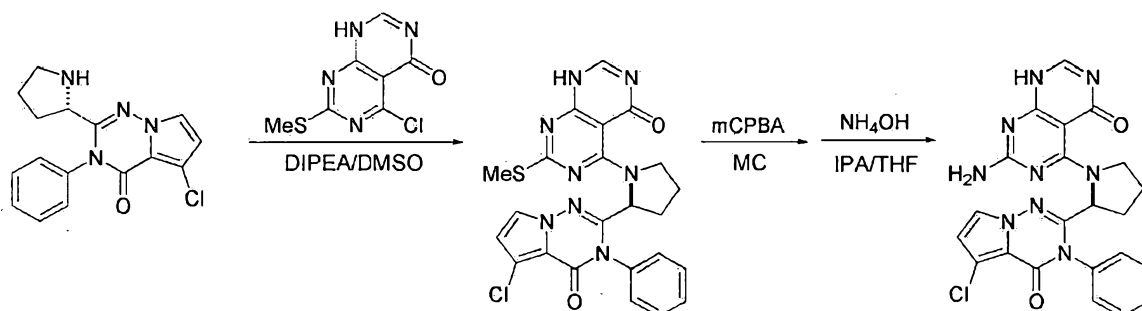
【1172】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮的製備

【1173】 除了使用 (S) -5- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 (S) -7-胺基-5- (2- (8-

氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮。

【1174】 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.69-7.33 (m, 8H), 6.65 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.96-4.80 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.18-3.00 (m, 1H), 1.90-1.30 (m, 4H)。

【1175】 實施例 95 : (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮的製備



【1176】 步驟 1 : (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮 ((S)) -5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H)-one 的製備

【1177】 除了使用(S)-5-氯-3-苯基-2-(吡咯啉-2-基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-4 (3H)-酮鹽酸鹽 ((S)-5-chloro-3-phenyl-2-(pyrrolidine-2-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-4 (3H)-one hydrochloride) 之外, 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 製備出 30 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H)-酮, 為白色固體 (0.06 mmol, 產率: 66%)。

【1178】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.35-7.34 (m,

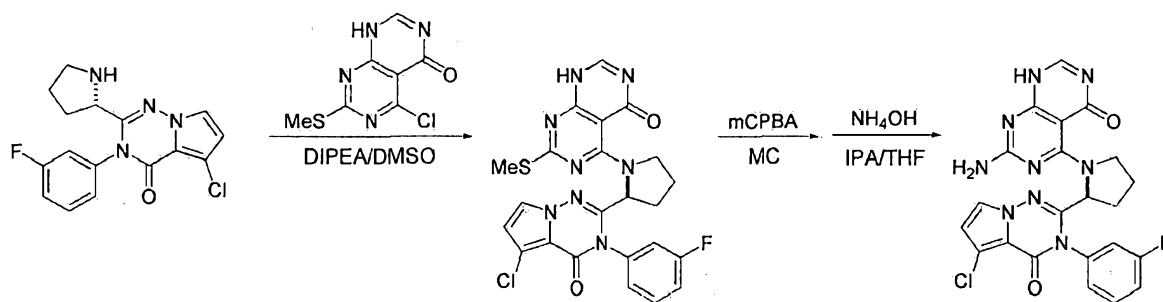
1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.45-6.44 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.82-1.72 (s, 1H)。

【1179】 步驟 2 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮((S) -7-amino-5- (2- (5-chloro-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1180】 除了使用 (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

【1181】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.60-7.05 (m, 7H), 6.43 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.45-1.65 (m, 4H)。

【1182】 實施例 96 : (S) -7-胺基-5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備



【1183】 步驟 1 : (S) -5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) 4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基) -7- (甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) - 酮 ((S) -5- (2- (5-chloro-3- (3-fluorophenyl) 4-oxo-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2-yl) pyrrolidine-1-yl) -7- (methylthio) pyrimido[4,5-d]pyrimidine-4 (1H) -one) 的製備

【1184】 除了使用 (S)-5-氯-3-(3-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-基)吡咯[1,2-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮鹽酸鹽 ((S)-5-chloro-3-(3-fluorophenyl)-2-(pyrrolidine-2-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-4(3H)-one hydrochloride) 之外，根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，製備出 60 mg 的 (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮，為白色固體 (0.011 mmol，產率：79%)。

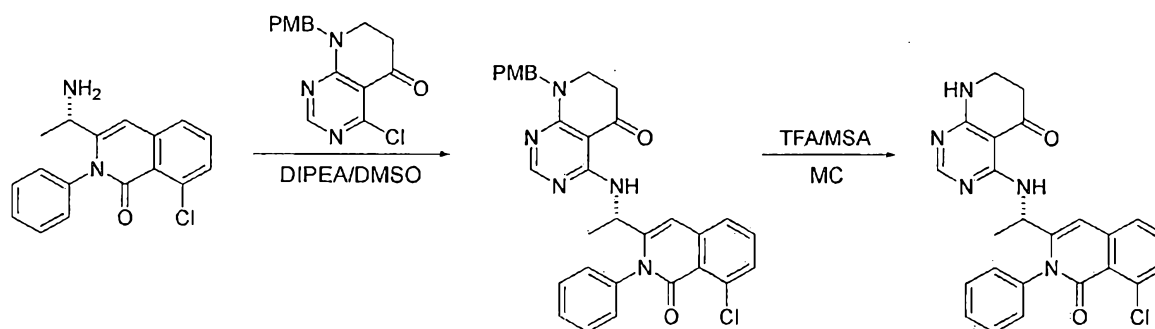
【1185】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, -NH), 8.16 (s 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H)。

【1186】 步驟 2：(S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮的製備

【1187】 除了使用 (S)-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-7-(甲硫基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮之外，根據如實施例 15 的步驟 4 中所述的相同方式，製備出 (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮。

【1188】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (br s, 1H), 7.65-6.80 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.25-1.10 (m, 4H)。

【1189】 實施例 97：(S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的製備



【1190】 步驟 1：(S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮 ((S) -4- ((1- (8-chloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl) ethyl) amino) -8- (4-methoxybenzyl) -7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5 (6H) -one) 的製備

【1191】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式，326 mg 的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮是藉由利用 200 mg (0.658 mmol) 的 4-氯-8- (4-甲氧苯甲基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮以及 136 mg (0.790 mmol) 的 (S) -3- (1-胺乙基) -8-氯-2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮而製備，為白色固體 (0.576 mmol，產率：87%)。

【1192】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35-7.56 (m, 7H), 7.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

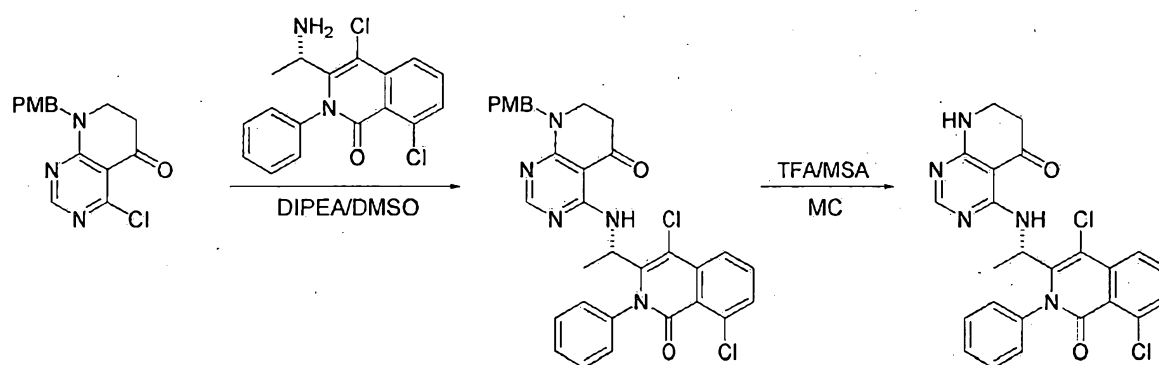
【1193】 步驟 2：(S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮的製備

【1194】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式，36 mg 的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮是藉由利用 50 mg (0.088 mmol) 的 (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8- (4-甲氧苯甲基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (6H) -酮而製備，為白色固體 (0.081 mmol，產率：91%)。

【1195】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34-7.55 (m, 7H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【1196】 實施例 98：(S) -4- ((1- (8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異

喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮的製備



【1197】 步驟 1 : (S) -4- ((4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 ((S) -4- ((4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-8-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(6H)-one) 的製備

【1198】 根據如實施例 34 的步驟 5 中所述的相同方式, 150 mg 的 (S) -4- ((4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-8-(4-甲氧苯甲基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮是藉由利用 100 mg (0.30 mmol) 在製備例 10 的步驟 8 中所製備出的 (S) -3-(1-胺乙基)-4,8-二氯-2-苯基異喹啉-1(2H)-酮而製備, 為白色固體 (0.25 mmol, 產率: 83%)。

【1199】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.64 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.80-4.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

【1200】 步驟 2 : (S) -4- ((4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮 ((S) -4- ((4,8-dichloro-1-oxo-2-phenyl-1,2-dihydroisoquinoline-3-yl)ethyl)amino)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-5(6H)-one) 的製備

【1201】 根據如實施例 1 的步驟 8 中所述的相同方式, 78 mg 的 (S) -4- ((4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮是藉由利用 100 mg (0.17 mmol) 在步驟 1 中

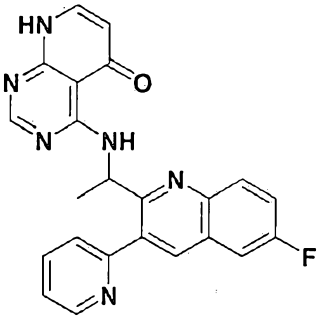
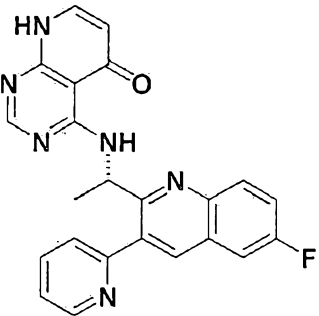
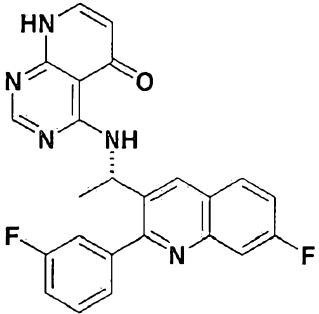
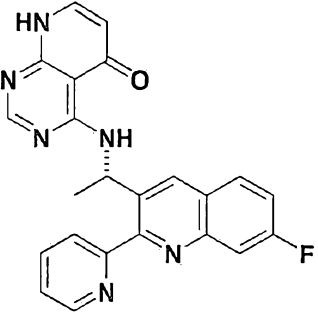
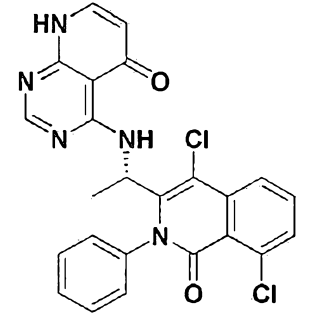
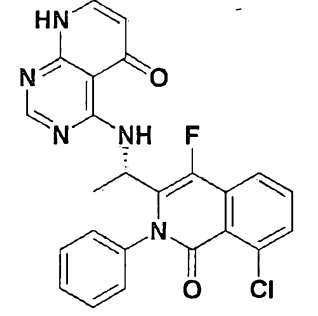
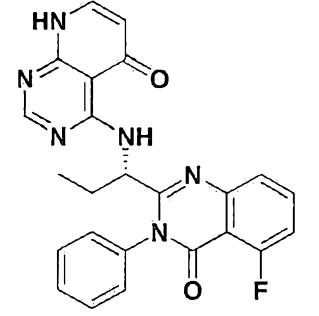
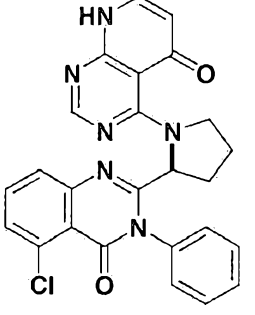
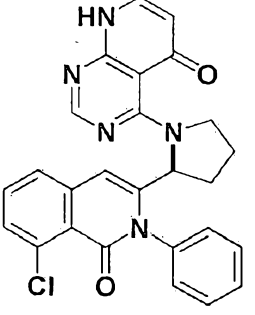
所製備出的 (S) -4-((4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) -8-(4-甲氧苄甲基) -7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H) -酮而製備，為白色固體 (0.16 mmol，產率：98%)。

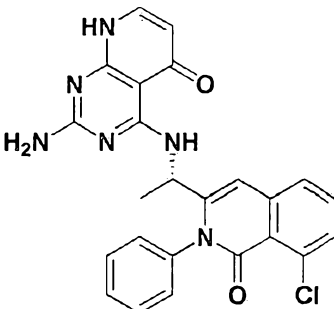
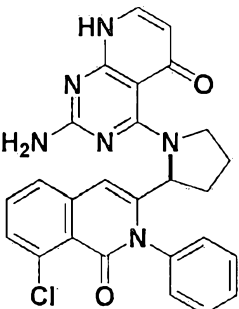
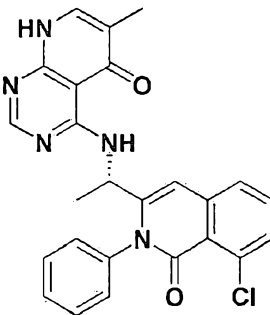
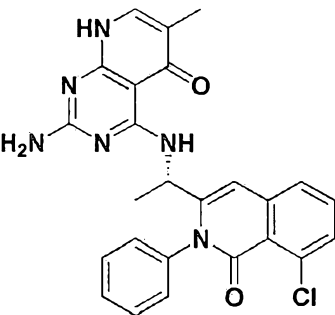
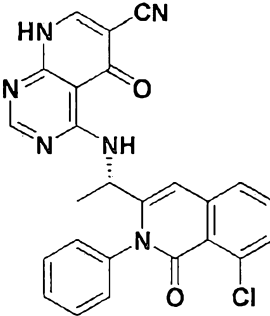
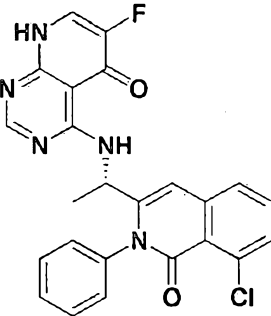
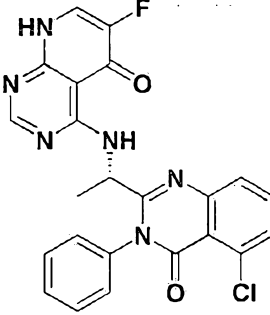
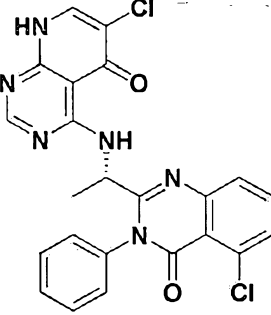
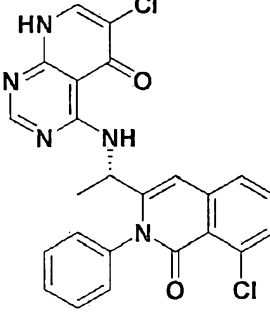
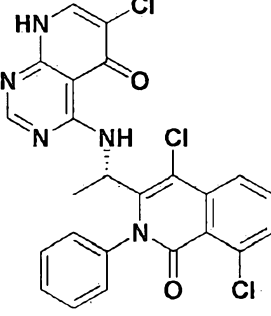
【1202】 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 6.7Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 9.48-7.63 (m, 5H), 7.19-7.21 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.03-5.11 (m, 2H), 3.58-3.65 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.2Hz, 3H)。

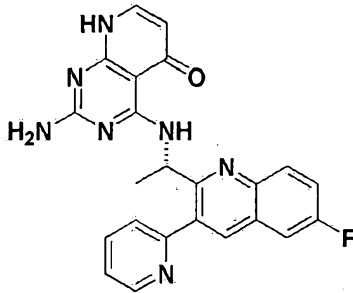
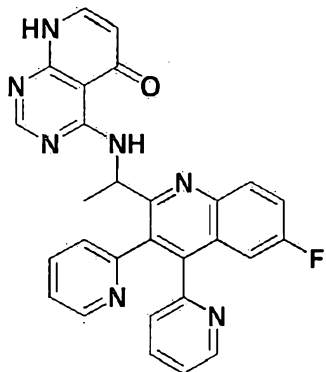
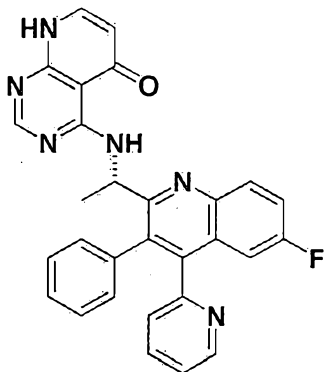
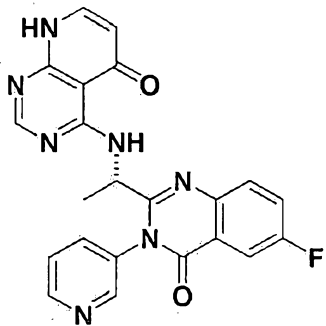
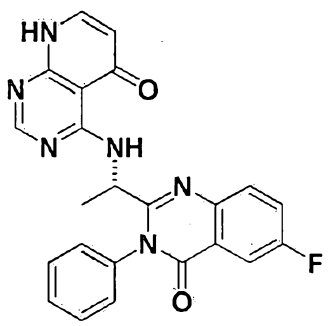
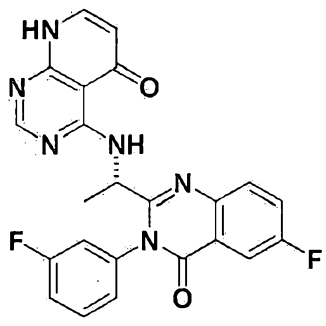
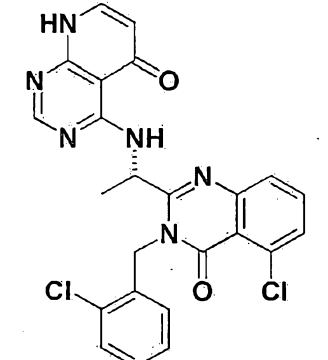
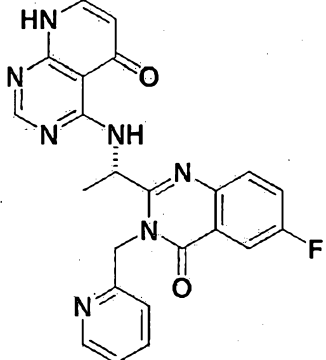
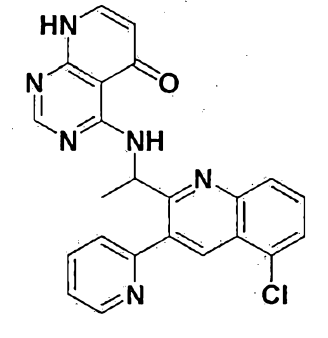
【1203】 實施例 1 至 98 中所製備出的化合物的化學式是顯示於表 1 以及表 2 中。

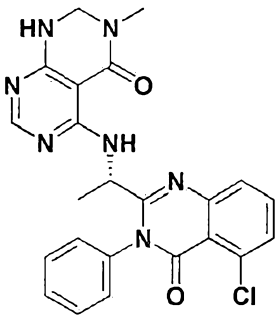
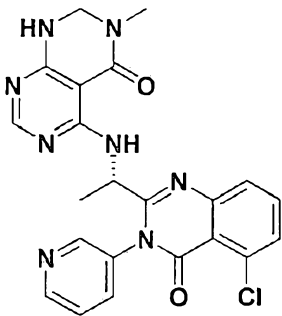
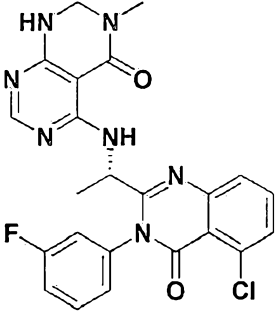
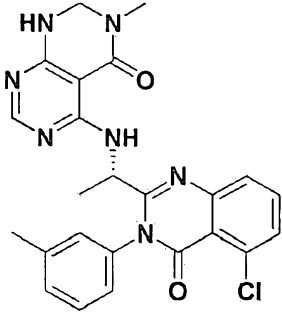
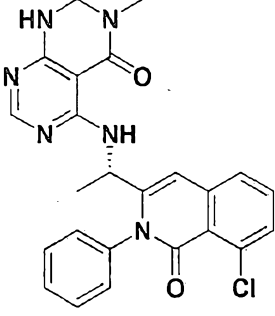
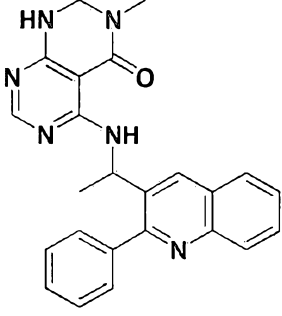
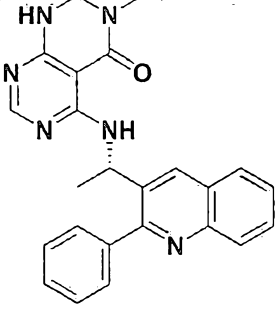
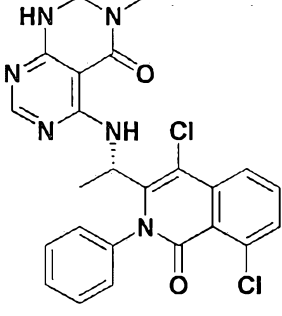
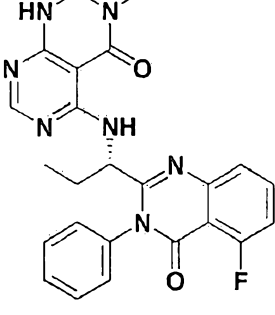
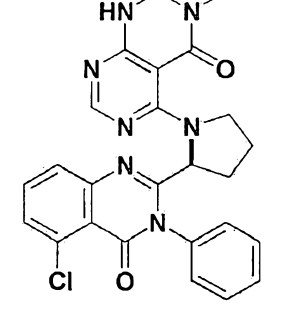
【表 1】

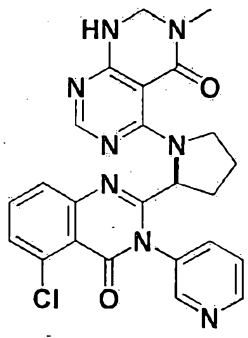
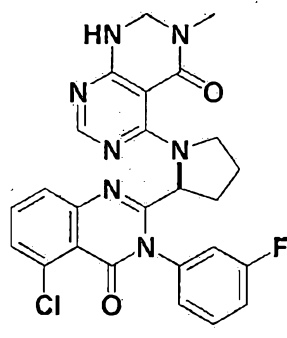
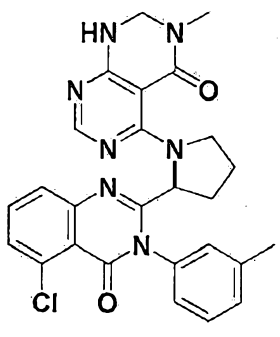
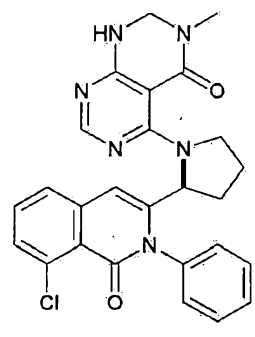
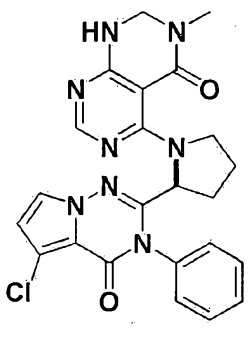
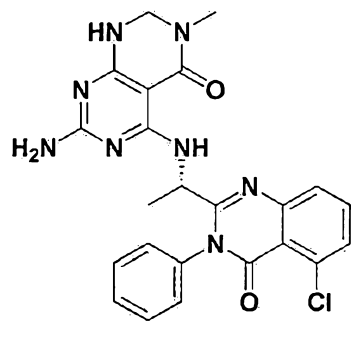
實施例	化學式	實施例	化學式
1		2	
3		4	
5		6	

7		7-1	
8			
9		10	
11		12	
13			
14			

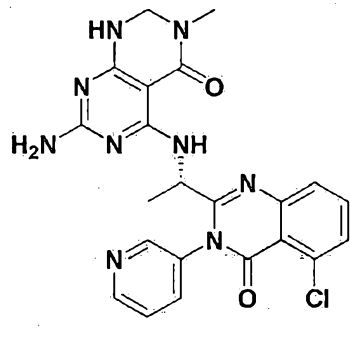
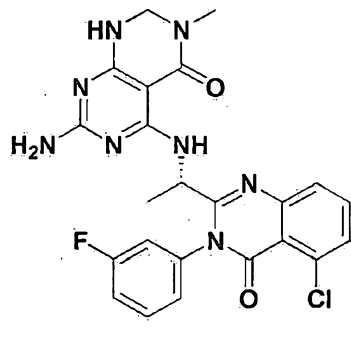
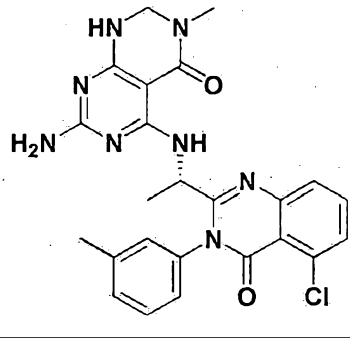
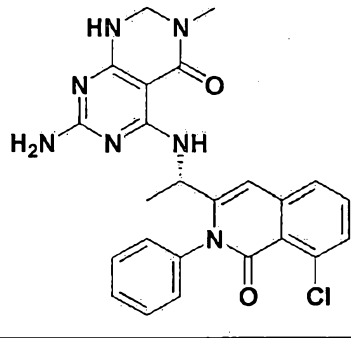
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

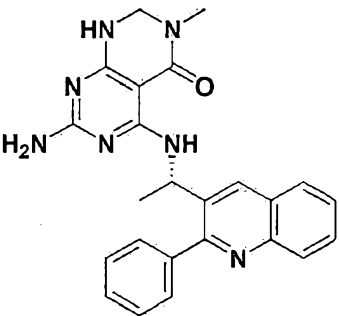
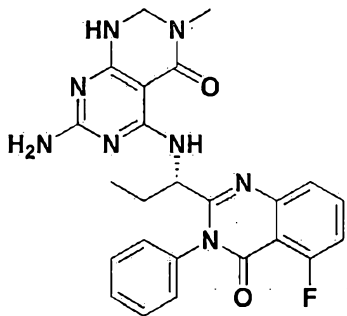
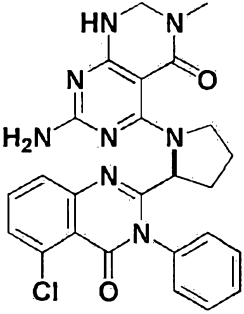
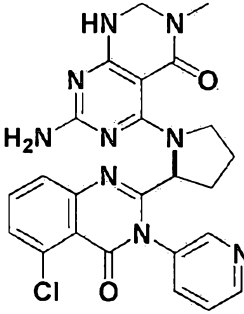
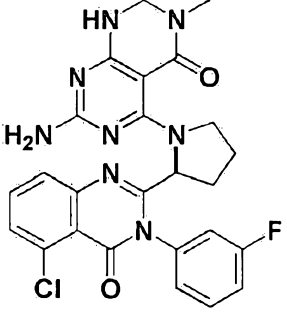
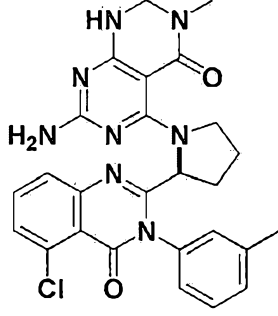
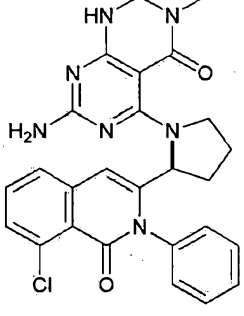
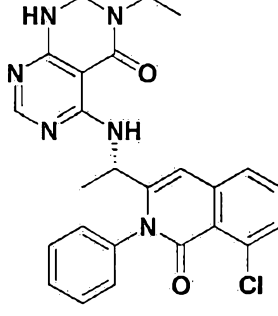
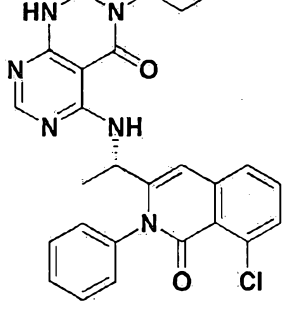
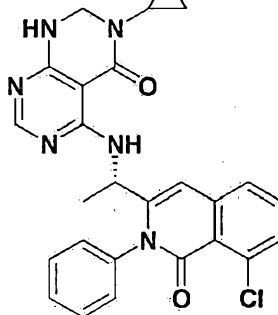
25			
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	

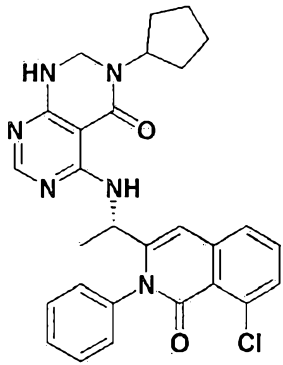
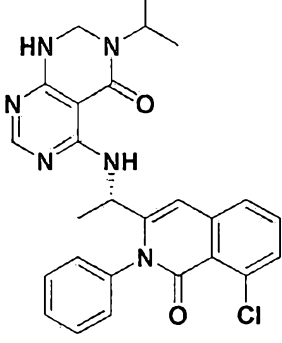
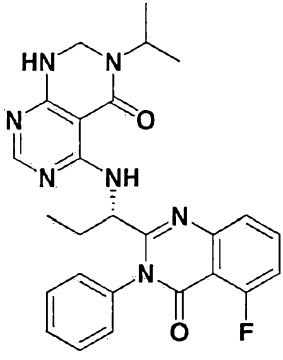
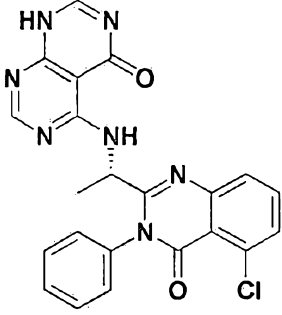
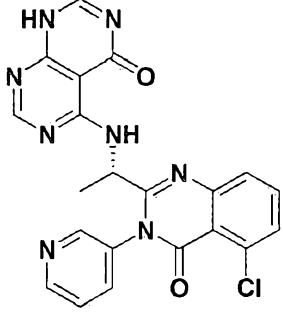
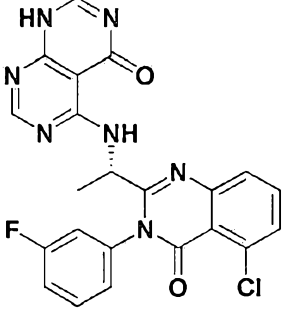
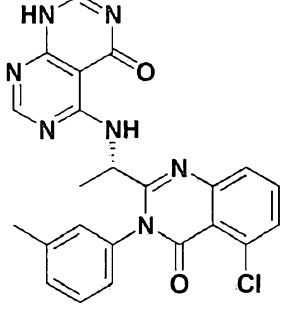
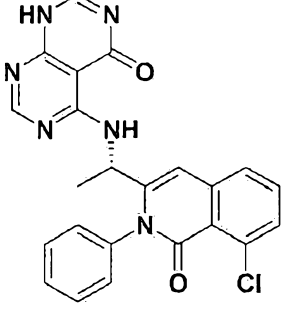
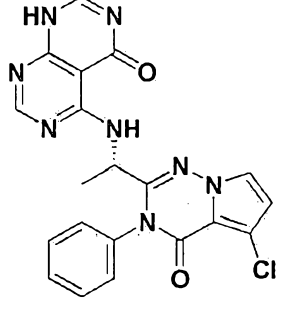
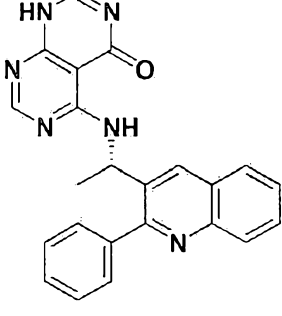
34		35	
36		37	
38		39	
39-1		40	
41		42	

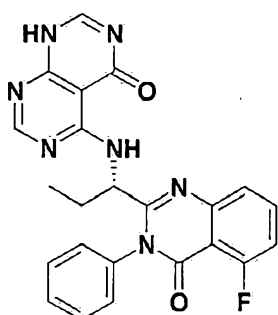
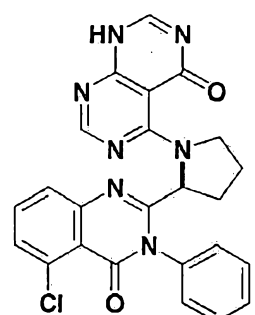
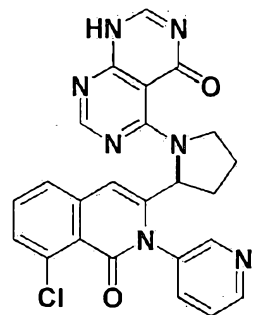
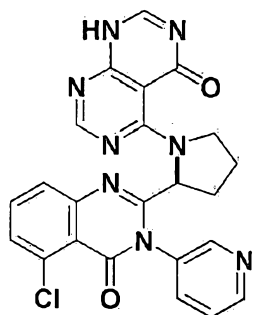
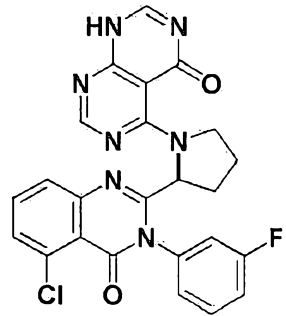
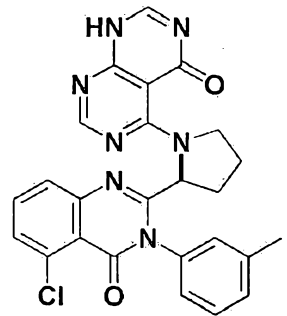
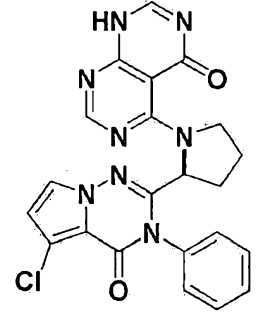
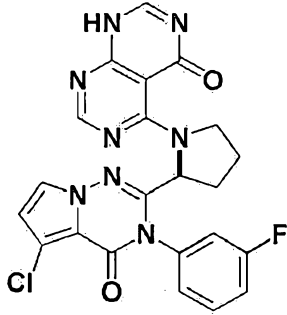
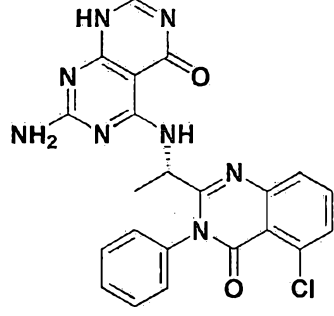
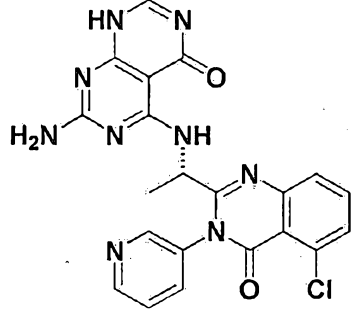
43		44	
45		46	
47		48	

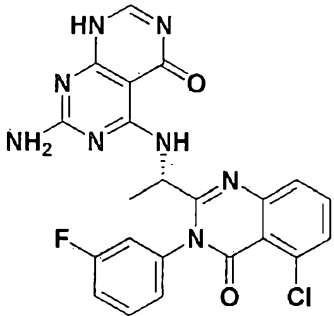
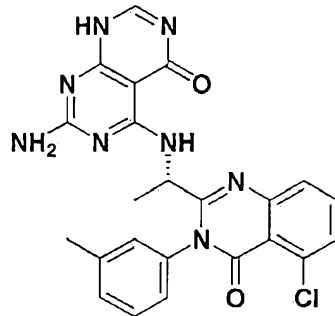
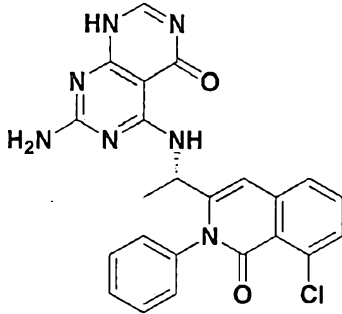
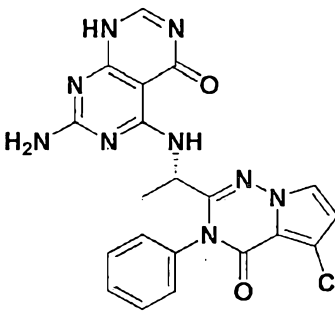
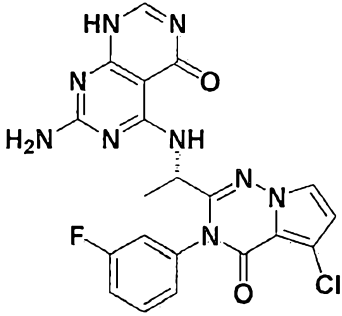
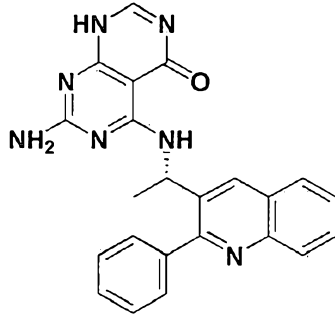
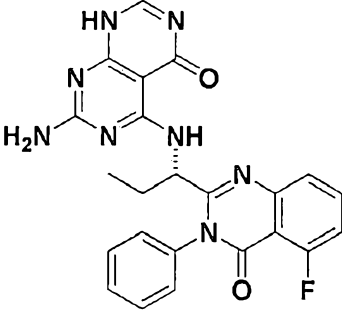
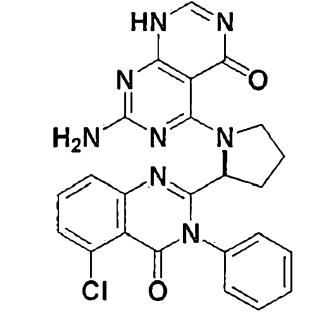
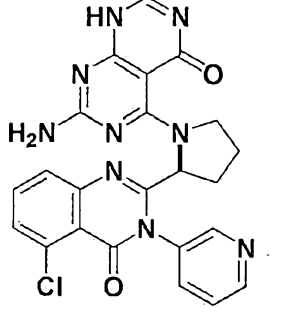
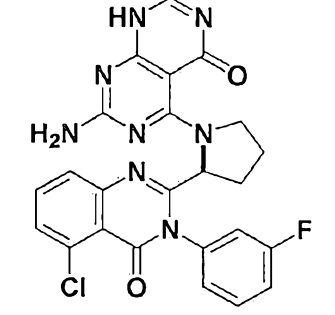
【表 2】

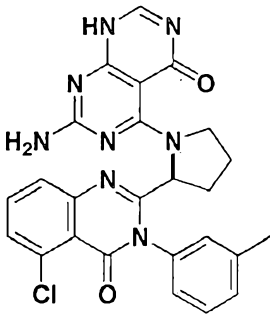
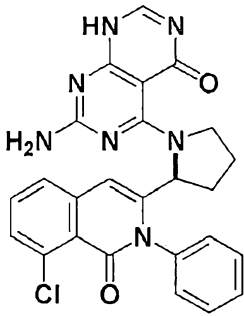
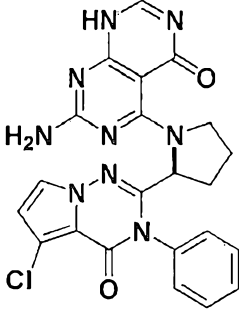
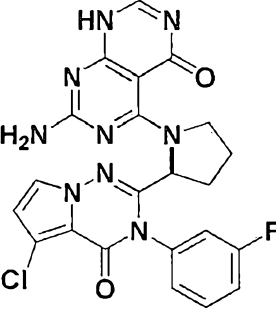
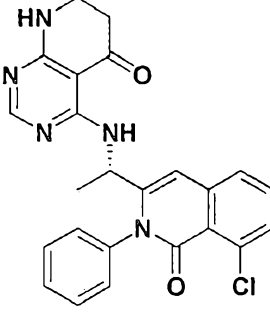
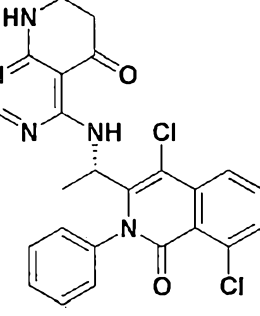
實施例	化學式	實施例	化學式
49		50	
51		52	

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

93		94	
95		96	
97		98	

【1204】 實驗例 1：磷脂酸肌醇 3-激酶 α (PI3K α) 的抑制

【1205】 藉由那些在實施例 1 至 98 中所製備出的化合物來抑制磷脂酸肌醇 3-激酶 α (PI3K α) 是藉由下面的實驗進行研究。各個化合物的抑制活性 (inhibition activity) 是在下面條件中進行量測：ATP = 10 μ M 以及樣品濃度 = 100 nM。

【1206】 步驟 1：將培養於 DMEM (杜貝可氏改良的依格氏培養基, Hyclon, SH30243.01) (補充有 10% 胎牛血清 (fetal bovine serum) (Hyclon, USA)) 的人類乳癌細胞 (MDA-MB-453) 以 1,000,000 細胞/井的密度分配於 12 井的盤中。細胞在 37°C、CO₂ 下進行穩定化 24 小時以及接著處理以各個化合物 1.5 小時。對細胞處理以 10 ng/mL 的 EGF (表皮生長因子, 10 μ g/mL; R&D, 2150-C5) 俾以增加 PI3K α 的細胞內活性。5 分鐘之後，移除培養基並且以冷的 PBS (磷酸鹽緩衝生理鹽水, Gibco, 14190-250) 洗滌細胞。接著，藉由利用吸量管 (pipette) 完全移除 PBS。西方墨點分析

(Western blotting) 是如步驟 2 中所述的來進行俾以評估細胞內 PI3K α 活性。

【1207】 步驟 2：西方墨點分析

【1208】 經刺激的細胞在一為 1.5 mL 試管中進行轉移，繼而在 3000 rpm 下進行離心 1 分鐘。添加 100 μ L 的 RIPA 緩衝液（放射免疫沉澱分析緩衝液，50 mM Tris-HCl，5 mM EDTA，150 mM NaCl，1% NP-40，1 mM PMSF，pH 8.0；ELPIS，韓國），在 4°C 冰箱中儲存 12 小時。在 4°C、14,000 rpm 下進行離心 20 分鐘。將上澄液（supernatant）轉移至新的 1.5 mL 試管中。藉由 BCA（二辛可寧酸）法進行蛋白質定量以及製備樣品。樣品的成分如下：5X 樣品緩衝液（ELPIS，EBA-1052）、10 μ g 蛋白質以及 1X 樣品緩衝液以使得總體積 20 μ L。在 100°C 下加熱樣品 5 分鐘。蒸發的水蒸氣（evaporated water vapor）在冰箱中凝結。被染色在壁上的液體是藉由離心數秒而掉落。對樣品進行 10% SDS（十二基硫酸鈉）丙烯醯胺凝膠俾以分離。將經分離的蛋白質轉移至 PVDF（聚二氟乙烯）膜上，繼而在 4°C 下以 pAkt（磷蛋白激酶 B）抗體進行反應（Ser473 或 Thr308；細胞訊息傳遞，9271s 或 13038s）12 小時。以 TBST（具有 Tween 20 的 Tris 緩衝生理鹽水，10 mM Tris-HCl，pH 7.5，150 mM NaCl，0.1% Tween-20）洗滌膜 3 次（每次 5 分鐘），添加二次抗體（secondary antibody）（兔子抗體，Santacruz，sc-2004），繼而在室溫下反應 2 小時。以 TBST 洗滌膜 3 次（每次 10 分鐘），散佈 ECL（增強化學發光，Thermo，NCI34095KR）。帶（band）是藉由利用 LAS-3000 進行研究。

【1209】 實驗例 2：磷脂酸肌醇 3-激酶 β (PI3K β) 的抑制

【1210】 藉由那些在實施例 1 至 98 中所製備出的化合物來抑制磷脂酸肌醇 3-激酶 β (PI3K β) 是藉由下面的實驗進行研究。各個化合物的抑制活性是在下面條件中進行量測：ATP = 10 μ M 以及樣品濃度 = 100 nM。

【1211】 將培養於 DMEM（杜貝可氏改良的依格氏培養基，Hyclon，SH30243.01）（補充有 10% 胎牛血清（Hyclon，USA））的人類前列腺癌細胞（PC3 細胞）以 1,000,000 細胞/井的密度分配於 12 井的盤中。細胞在 37°C、CO₂ 下進行穩定化 24 小時以及接著處理以各個化合物 1.5 小時。對細

胞處理以 10 ng/mL 的 LPA (溶血磷脂酸, 10 μ g/mL; R&D, 2150-C5) 俾以增加 PI3K β 的細胞內活性。5 分鐘之後, 移除培養基並且以冷的 PBS (磷酸鹽緩衝生理鹽水, Gibco, 14190-250) 洗滌細胞。接著, 藉由利用吸量管完全移除 PBS。西方墨點分析是如實驗例 1 的步驟 2 中所述的來進行俾以評估細胞內 PI3K β 活性。

【1212】 實驗例 3: 磷脂酸肌醇 3-激酶 γ (PI3K γ) 的抑制

【1213】 藉由那些在實施例 1 至 98 中所製備出的化合物來抑制磷脂酸肌醇 3-激酶 γ (PI3K γ) 是藉由下面的實驗進行研究。各個化合物的抑制活性是在下面條件中進行量測: ATP = 10 μ M 以及樣品濃度 = 100 nM。

【1214】 將培養於 DMEM (杜貝可氏改良的依格氏培養基, Hyclon, SH30243.01) (補充有 10% 胎牛血清 (Hyclon, USA)) 的巨噬細胞 (macrophage) (RAW264.7) 以 1,000,000 細胞/井的密度分配於 12 井的盤中。細胞在 37°C、CO₂ 下進行穩定化 24 小時以及接著處理以各個化合物 1.5 小時。對細胞處理以 10 ng/mL 的 C5a (第 5a 補體成分, 10 μ g/mL; R&D, 2150-C5) 俾以增加 PI3K γ 的細胞內活性。5 分鐘之後, 移除培養基並且以冷的 PBS (磷酸鹽緩衝生理鹽水, Gibco, 14190-250) 洗滌細胞。接著, 藉由利用吸量管完全移除 PBS。西方墨點分析是如實驗例 1 的步驟 2 中所述的來進行俾以評估細胞內 PI3K γ 活性。

【1215】 實驗例 4: 磷脂酸肌醇 3-激酶 δ (PI3K δ) 的抑制

【1216】 藉由那些在實施例 1 至 98 中所製備出的化合物來抑制磷脂酸肌醇 3-激酶 δ (PI3K δ) 是藉由下面的實驗進行研究。各個化合物的抑制活性是在下面條件中進行量測: ATP = 10 μ M 以及樣品濃度 = 100 nM。

【1217】 將培養於 RPMI1640 (Hyclon, SH30027.02) (補充有 10% 胎牛血清 (Hyclon, USA)) 的 Raji 細胞以 1,000,000 細胞/井的密度分配於 12 井的盤中。細胞在 37°C、CO₂ 下進行穩定化 24 小時以及接著處理以各個化合物 1.5 小時。對細胞處理以 0.25 μ g/mL 的 IgM (免疫球蛋白 M, Southern Biotech, USA) 俾以增加 PI3K δ 的細胞內活性。30 分鐘之後, 移除培養基並且以冷的 PBS (磷酸鹽緩衝生理鹽水, Gibco, 14190-250) 洗滌細胞。接著, 藉由利用吸量管完全移除 PBS。西方墨點分析是如實驗例 1 的步驟 2

中所述的來進行俾以評估細胞內 PI3K δ 活性。

【1218】 研究藉由那些在實施例 1 至 98 中所製備出的化合物來抑制磷脂酸肌醇 3-激酶 α 、 β 、 γ 以及 δ (PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ) 以及在實驗例 1 至 4 中所得到的結果是顯示於表 3 中。

【表 3】

實施例	PI3激酶 (p110 α /p85 α) (h)	PI3激酶 (p110 β /p86 α) (h)	PI3激酶 (p120 γ) (h)	PI3激酶 (p110 δ /p85 α) (h)
1	+	++	++	+++
2	+	+	++	+++
3	+	+	++	+++
4	+	+	++	+++
5	+	++	++	+++
6	+	+	++	+++
7	+	+	+	+++
7-1	+	+	+	++
8	+	+	++	+++
9	+	+	++	+++
10	+	+	++	+++
11	+	+	++	+++
12	+	+	++	+++
13	+	+	++	+++
14	+	+	++	++
15	++	++	++	+++
16	+	+	++	++
17	+	+	++	++
18	++	++	++	+++
19	+	+	+	+
20	+	+	++	+++
21	++	++	++	+++
22	+	+	++	+++
23	+	+	++	+++
24	+	+	++	++
25	+	+	+++	+++
26	+	+	+	++
27	+	+	++	++
28	+	+	+	++

29	+	+	++	+++
30	+	+	++	+++
31	+	+	+	++
32				+
33	+	+	++	+++
34			++	+++
35			++	++
36			++	+++
37			++	+++
38	++	+	+++	+++
39			++	++
39-1			+++	++
40	+	+	++	+++
41			++	++
42			++	++
43			+	+
44			++	+++
45			++	++
46			++	+++
47			++	++
48			+++	+++
49			++	+++
50			++	+++
51			++	+++
52			+++	+++
53			++	++
54			++	++
55			++	++
56			+	+
57			++	+
58			+	+
59			+	+
60	+	+	++	++
61	+	+	+	+
62	+	+	+	+
63	+	+	+	+
64			+	+
65			+	+
66			+	++
67			+	+
68			+	+
69			+	++

70			++	++
71			+	++
72			+	+
73			+	+
74			+	+
75			+	++
76			+	+
77			+	+
78			+	+
79	+	+	+	+
80			+	+
81			++	++
82			++	++
83			+	+
84			++	++
85	+	+	++	++
86			++	++
87			++	+++
88	++	++	++	++
89			++	++
90			+	+
91			+	+
92			+	+
93			+	+
94			++	++
95	+	+	++	++
96			+	+
97			++	+++
98	+	++	++	+++

在表3中，

+表示大於500 nM；

++表示大於10 nM~至多500 nM；以及

+++表示至多10 uM

【1219】 有如表3中所顯示的，作為藉由本發明的如化學式1所示的化合物來抑制PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的研究結果，本發明的化合物於抑制PI3K α 、 β 、 γ 以及 δ 的活性方面相當優異。特別地，該等化合物即使在非常低的濃度下可抑制PI3 激酶 γ 或 δ 的活性。

【1220】 因此，本發明的化合物可作用有如PI3 激酶抑制劑，藉此其可有效地預防或治療PI3 激酶相關疾病，包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸

癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群等自體免疫疾病以及如慢性阻塞性肺臟疾病（COPD）、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症等呼吸道疾病。

【1221】 本發明的如反應公式 1 至 3 所示的製備方法是新穎的方法，不僅促進那些如化學式 11、20 以及 23 所示的化合物的製備，如化學式 11、20 以及 23 所示的化合物係為如化學式 1 所示的化合物的中間物；其亦提供多種不同的步驟俾以藉由將如化學式 11、20 以及 23 所示的中間化合物與可對該等化合物的取代基有反應的化合物進行反應，以製備出如化學式 1 所示的化合物。

【1222】 製造例 1：粉末的製備

如化學式 1 所示的化合物	2 g
乳糖	1 g

【1223】 根據用於製備粉末的習知方法，藉由將上面的所有組分混合而製備出粉末，將其裝填於密封包裝（airtight pack）中。

【1224】 製造例 2：錠劑的製備

如化學式 1 所示的化合物	100 mg
玉米澱粉	100 mg
乳糖	100 mg
硬脂酸鎂	2 mg

【1225】 根據用於製備錠劑的習知方法，藉由將上面的所有組分混合而製備出錠劑。

【1226】 製造例 3：膠囊的製備

如化學式 1 所示的化合物	100 mg
玉米澱粉	100 mg

乳糖 100 mg

硬脂酸鎂 2 mg

【1227】 根據用於製備膠囊的習知方法，藉由將上面的所有組分混合而製備出膠囊，將其裝填於明膠膠囊中。

【1228】 製造例 4：可注射的溶液的製備

如化學式 1 所示的化合物 100 mg

甘露糖醇 180 mg

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

蒸餾水 2974 mg

【1229】 根據用於製備可注射的溶液的習知方法，藉由將上面的所有組分混合而製備出可注射的溶液。

【1230】 製造例 5：健康食品的製備

如化學式 1 所示的化合物 500 ng

維生素 A 乙酸酯 70 mg

維生素 E 1.0 mg

維生素 B1 0.13 mg

維生素 B2 0.15 mg

維生素 B6 0.5 mg

維生素 B12 0.2 μg

維生素 C 10 mg

生物素 10 μg

菸鹼醯胺 1.7 mg

葉酸 50 μg

泛酸鈣 0.5 mg

礦物質 適量

硫酸亞鐵 1.75mg

氧化鋅 0.82 mg

碳酸鎂 25.3 mg

磷酸二氫鉀 15 mg

磷酸氫二鉀	55 mg
檸檬酸鉀	90 mg
碳酸鈣	100 mg
氯化鎂	24.8 mg

【1231】 維生素以及礦物質是根據用於健康食品之較佳組成比率（composition rate）而混合。然而，組成比率可調整。成分是根據用於製備健康食品的習知方法而混合，以及接著根據習知方法而製備出用於健康食品的組成物。

【1232】 本發明所屬技術領域中具有通常知識者將會瞭解到，在前面的描述中所揭露的構想以及特定具體例可以容易地用來作為用於修飾或設計其它具體例以實現本發明的相同目的之基礎。本發明所屬技術領域中具有通常知識者亦將瞭解到，這些同等具體例不會背離有如在隨文檢附的申請專利範圍中所載明的本發明的精神以及範疇。

【符號說明】

【1233】 無



發明摘要

※ 申請案號：105118928

C07D 471/84, 487/84 (2006.01)

※ 申請日：105.6.15

※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00, 37/02 (2006.01)

【發明名稱】雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類、其製備方法以及用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病之醫藥組成物

HETEROARYL DERIVATIVES OR PHARMACEUTICALLY
ACCEPTABLE SALTS THEREOF, PREPARATION METHOD
THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR
USE IN PREVENTING OR TREATING PI3 KINASE
RELATED DISEASES

【中文】

本發明是有關於一雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類、其製備方法，以及一醫藥組成物，其包含該雜芳基衍生物或其醫藥上可接受的鹽類，以作為一用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病之活性成分。本發明的雜芳基衍生物對於 PI3 激酶的抑制選擇性相當良好，藉此其可有效地預防或治療 PI3 激酶相關疾病，包括如血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤等癌症、如類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群等自體免疫疾病以及如慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD)、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症等呼吸道疾病。

【英文】

The present invention relates to a heteroaryl derivatives or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method thereof, and a

pharmaceutical composition comprising the same as an active ingredient for the prevention or treatment of PI3 kinase related diseases. The heteroaryl derivative of the present invention is excellent in inhibiting PI3 kinase selectively, so that it can be effectively used for the prevention or treatment of PI3 kinase related diseases including cancer such as hematological malignance, ovarian cancer, cervical cancer, breast cancer, colorectal cancer, liver cancer, stomach cancer, pancreatic cancer, colon cancer, peritoneal metastasis, skin cancer, bladder cancer, prostate cancer, thyroid cancer, lung cancer, osteosarcoma, fibrous tumor, and brain tumor; autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, type 1 diabetes, hyperthyroidism, myasthenia, Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriasis, autoimmune pernicious anemia, and Sjogren's syndrome; and respiratory disease such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rhinitis, asthma, chronic bronchitis, chronic inflammatory lung disease, silicosis, pulmonary sarcoidosis, pleurisy, alveolitis, vasculitis, emphysema, pneumonia, and bronchiectasis.

其中， n 是一為 0 或 1 的整數，

R^6 是未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組；在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基，

R^7 是氫、鹵素、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 7 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組；在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基，以及

R^8 是氫、鹵素、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基，或者 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷氧基。

3、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中：

--- 是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

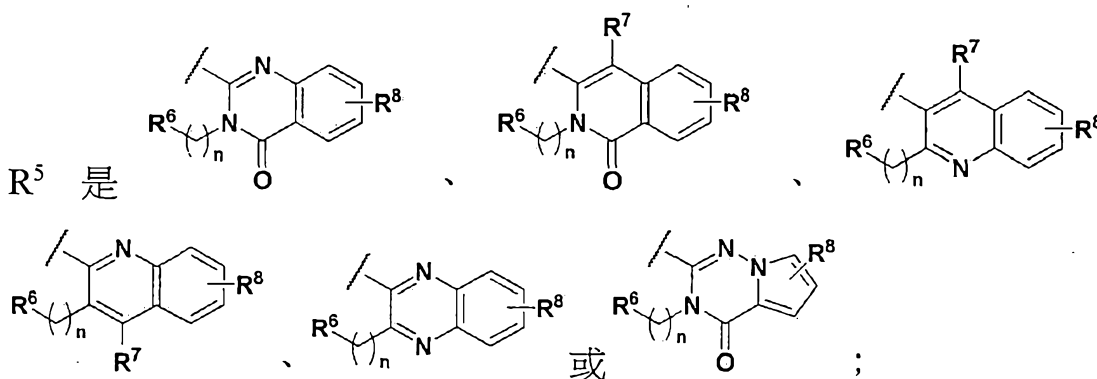
R^1 是氫或 $-NH_2$ ；

R^2 是氫、 $-CN$ 、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C_{3-5} 環烷基或鹵素；

R^3 是氫；

R^4 是氫或 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一個氮原子；以及



其中， n 是一為 0 或 1 的整數，

R^6 是未取代的或取代的苯基或吡基，

在該取代的苯基或吡基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基；

R_7 是氫、鹵素或者未取代的或取代的含有一或多個氮原子而為 5 至 7 員之雜芳基；在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基，以及

R^8 是氫、鹵素或 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基。

4、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中：

— 是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

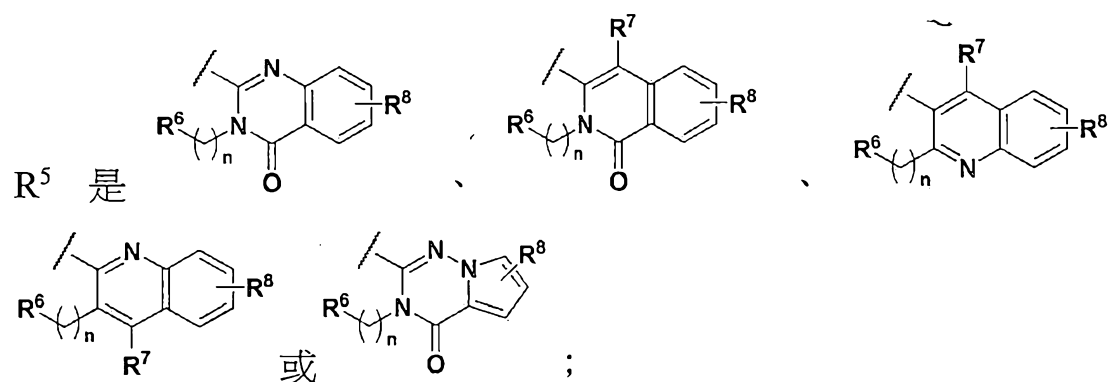
R^1 是氫或 $-NH_2$ ；

R^2 是氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基或環戊基；

R^3 是氫；

R^4 是氫或甲基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成吡咯啉；以及



其中， n 是一為 0 或 1 的整數，

R^6 是未取代的或取代的苯基或吡基，

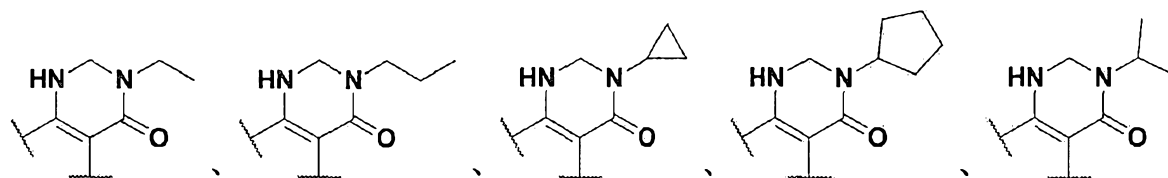
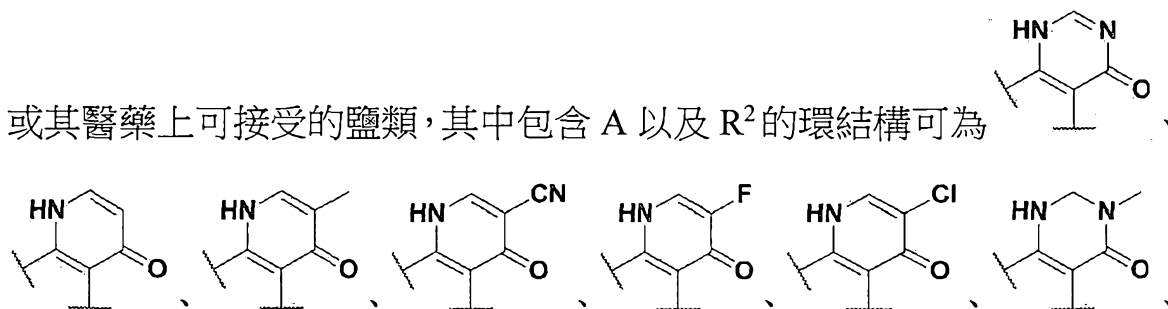
在該取代的苯基或吡基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基： $-F$ 、 $-Cl$ 以及甲基；

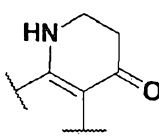
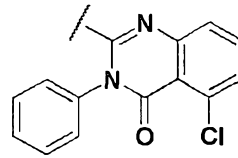
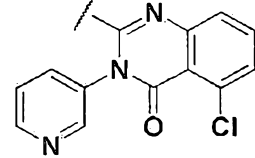
R^7 是氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 或吡基；以及

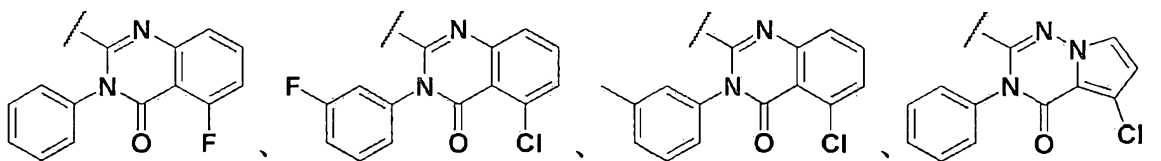
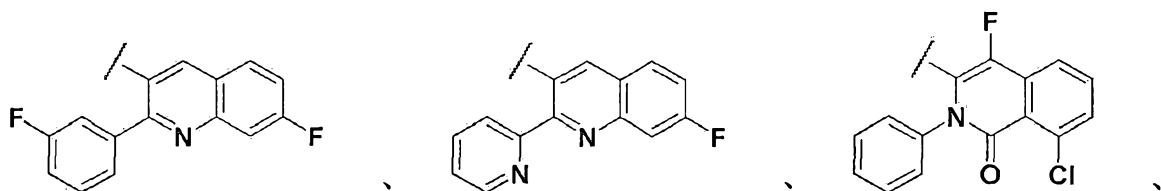
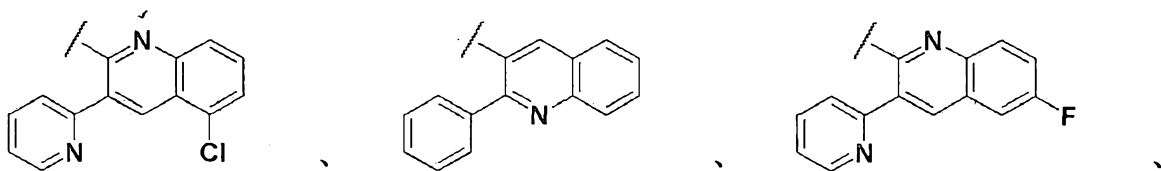
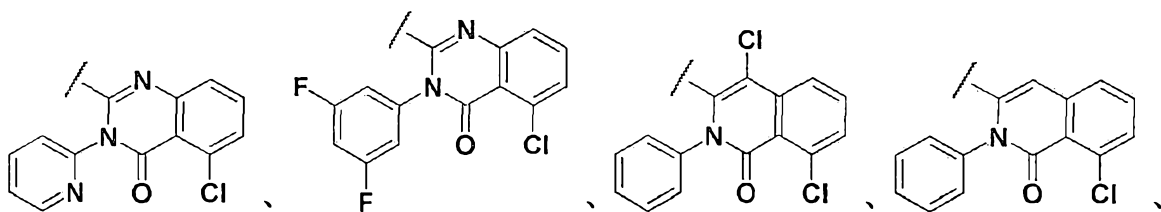
R^8 是氫、-F 或 -Cl。

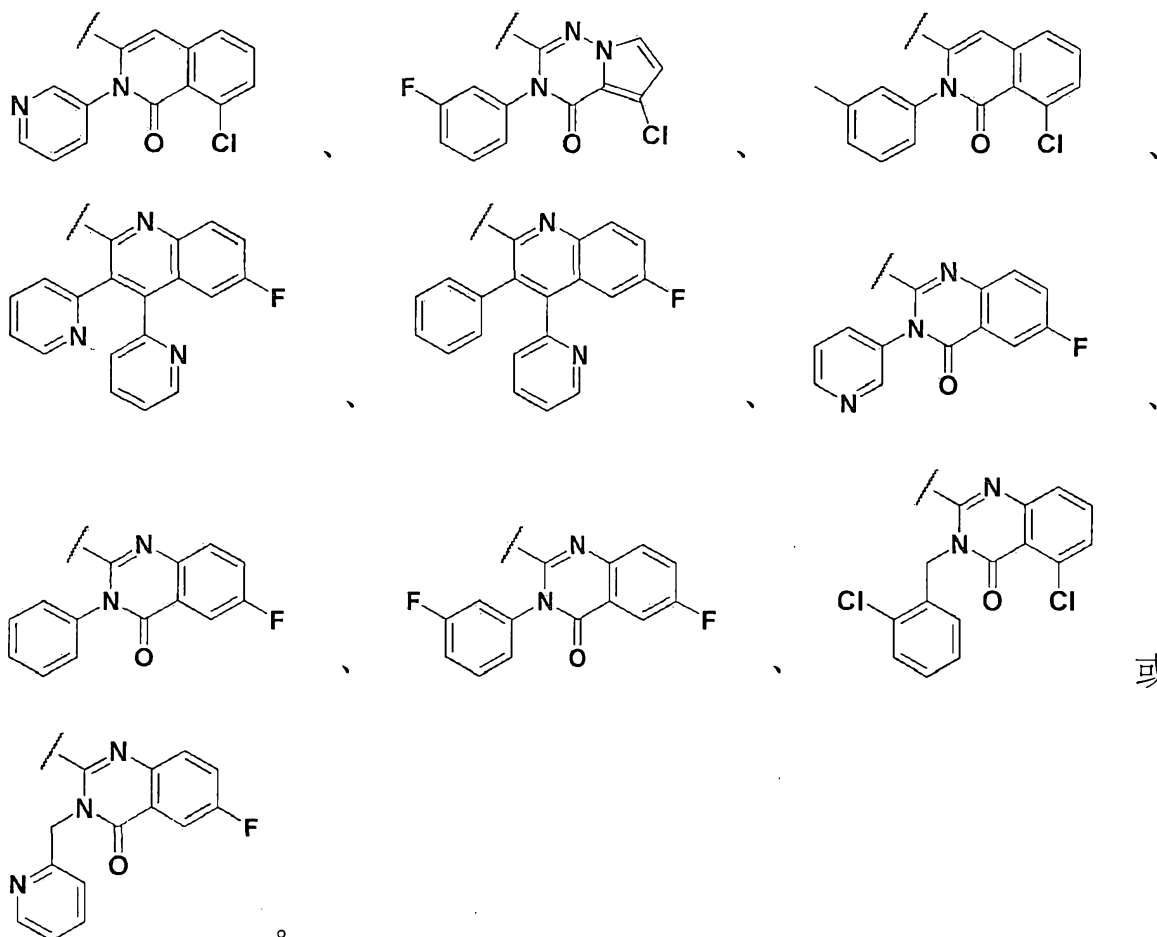
5、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物、

或其醫藥上可接受的鹽類，其中包含 A 以及 R^2 的環結構可為



或 ，並且 R^5 可為 、、

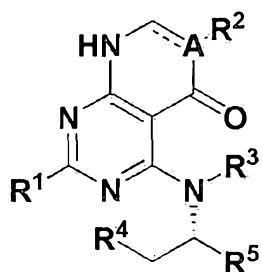




或

- 6、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中該如化學式 1 所示的化合物之特徵在於如化學式 1A 所示的化合物：

[化學式 1A]



在該化學式 1A 中，

—、A、R¹、R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 是如化學式 1 中所定義。

- 7、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中該如化學式 1 所示的化合物是選自於由下列化合物所構成的群組：

- <1> 4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <2> 4-((1-(5-氯-4 側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <3> 4-((1-(5-氯-4 側氧-3-(吡啶-2-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <4> 4-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <5> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <6> 4-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <7> 4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <8> 4-((1-(7-氟-2-(3-氟苯基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <9> 4-((1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <10> 4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <11> 4-((1-(8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <12> 4-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <13> 4-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <14> 4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <15> 2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)

胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<16> 2-胺基-4-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<17> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<18> 2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<19> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳化睛;

<20> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<21> 4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<22> 6-氯-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<23> 6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<24> 6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<25> 2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<26> 4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<27> 4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<28> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<29> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

- <30> 4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <31> 4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <32> 4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <33> 4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；
- <34> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <35> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <36> 5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <37> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <38> 5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <39> 3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <40> 5-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <41> 5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <42> 5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <43> 5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <44> 5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉

- 1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <45> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <46> 5-(2-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <47> 5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <48> 7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <49> 7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <50> 7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <51> 7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <52> 7-胺基-5-((1-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <53> 7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <54> 7-胺基-5-((1-(5-氟-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <55> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <56> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <57> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <58> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;

- <59> 7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <60> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-乙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <61> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <62> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <63> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <64> 5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <65> 5-(1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙胺基)-3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <66> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <67> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <68> 5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <69> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <70> 5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <71> 5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <72> 5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <73> 5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)

嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<74> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯啉-1-基)

嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<75> 5- (2- (8-氯-1-側氧-2- (吡啶-3-基) -1,2-二氢異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<76> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<77> 5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<78> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<79> 5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<80> 5- (2- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<81> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<82> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<83> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<84> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<85> 7-胺基-5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氢異喹啉-3-基) 乙胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<86> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<87> 7-胺基-5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮；

<88> 7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<89> 7-胺基-5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<90> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<91> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<92> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<93> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<94> 7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<95> 7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<96> 7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<97> 4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮；以及

<98> 4-((1-(8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮。

8、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中該如化學式 1 所示的化合物是選自於由下列化合物所構成的群組：

<1> (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

<2> (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮；

- <3> (S) -4- ((1- (5-氯-4 側氧-3- (吡啶-2-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <4> (S) -4- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4 側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <5> (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <6> (S) -4- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <7> (S) -4- ((1- (6-氟-3- (吡啶-2-基) 喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <8> (S) -4- ((1- (7-氟-2- (3-氟苯基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <9> (S) -4- ((1- (7-氟-2- (吡啶-2-基) 喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <10> (S) -4- ((1- (4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <11> (S) -4- ((1- (8-氯-4-氟-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <12> (S) -4- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <13> (S) -4- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <14> (S) -4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <15> (S) -2-胺基-4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <16> (S) -2-胺基-4- (2- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 吡咯啉-1-基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-5 (8H) -酮；
- <17> (S) -4- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基)

胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<18> (S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<19> (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-5-側氧-5,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-碳化脲;

<20> (S)-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<21> (S)-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-氟吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<22> (S)-6-氯-4-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<23> (S)-6-氯-4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<24> (S)-6-氯-4-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<25> (S)-2-胺基-4-((1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<26> (S)-4-((1-(6-氟-3,4-二(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<27> (S)-4-((1-(6-氟-3-苯基-4-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<28> (S)-4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<29> (S)-4-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<30> (S)-4-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

<31> (S)-4-((1-(5-氯-3-(2-氯苯甲基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;

- <32> (S) -4-((1-(6-氟-4-側氧-3-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;
- <33> (S) -4-((1-(5-氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(8H)-酮;
- <34> (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <35> (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <36> (S) -5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <37> (S) -5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <38> (S) -5-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <39> (S) -3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <40> (S) -5-((1-(4,8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <41> (S) -5-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <42> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <43> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <44> (S) -5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <45> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮;
- <46> (S) -5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-

基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<47> (S)-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<48> (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<49> (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<50> (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<51> (S)-7-胺基-5-((1-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<52> (S)-7-胺基-5-((1-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<53> (S)-7-胺基-3-甲基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基)乙基)胺基)-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<54> (S)-7-胺基-5-((1-(5-氟-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)胺基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<55> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<56> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<57> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<58> (S)-7-胺基-5-(2-(5-氯-4-侧氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<59> (S)-7-胺基-5-(2-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)-3-甲基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

<60> (S)-5-(1-(8-氯-1-侧氧-2-苯基-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙胺基)-3-乙基-2,3-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；

- <61> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <62> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <63> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-環戊基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <64> (S) -5- (1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙胺基) -3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <65> (S) -5- (1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙胺基) -3-異丙基-2,3-二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <66> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <67> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (吡啶-3-基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <68> (S) -5- ((1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <69> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3- (m-甲苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <70> (S) -5- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <71> (S) -5- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <72> (S) -5- ((1- (2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <73> (S) -5- ((1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <74> (S) -5- (2- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;
- <75> (S) -5- (2- (8-氯-1-側氧-2- (吡啶-3-基) -1,2-二氫異喹啉-3-基)

吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<76> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)

吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<77> (S) -5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)

吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<78> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)

吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<79> (S) -5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<80> (S) -5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 吡咯啉-1-基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<81> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<82> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<83> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<84> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<85> (S) -7-胺基-5-(1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氢異喹啉-3-基) 乙胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<86> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<87> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氢吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

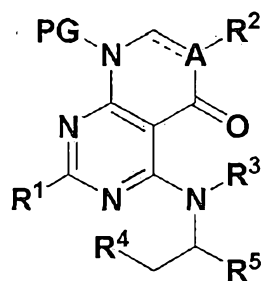
<88> (S) -7-胺基-5-((1-(2-苯喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

<89> (S) -7-胺基-5-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4 (1H) -酮;

- <90> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <91> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <92> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <93> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-(m-甲苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <94> (S) -7-胺基-5-(2-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <95> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <96> (S) -7-胺基-5-(2-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶并[4,5-d]嘧啶-4(1H)-酮；
- <97> (S) -4-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮；以及
- <98> (S) -4-((1-(8-二氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基)乙基)胺基)-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮。

9、一種如下面化學式 1B 所示的中間化合物或其一光學異構物：

[化學式 1B]



在該化學式 1B 中，

----、A、R¹、R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 是如化學式 1 中所定義；以及

PG 是一選自於下列所構成之群組中的胺保護基：t-丁基氧基羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、9-苄基甲基氧基羰基 (Fmoc)、乙醯基 (Ac)、

苯甲醯基 (Bz)、苯甲基 (Bn)、對-甲氧苯甲基 (PMB)、3,4-二甲氧苯甲基 (DMPM)、對-甲氧苯基 (PMP)、甲苯磺醯基 (Ts)、2,2,2-三氯乙氧羰基 (Troc)、2-三甲基矽烷基乙氧羰基 (Teoc)，以及芳氧基羰基 (Alloc)。

10、一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 1 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2 所示的化合物與如化學式 3 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 2A 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 4 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 5 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 5 所示的化合物與如化學式 6 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 7 所示的化合物；

步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 7 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 8 所示的化合物；

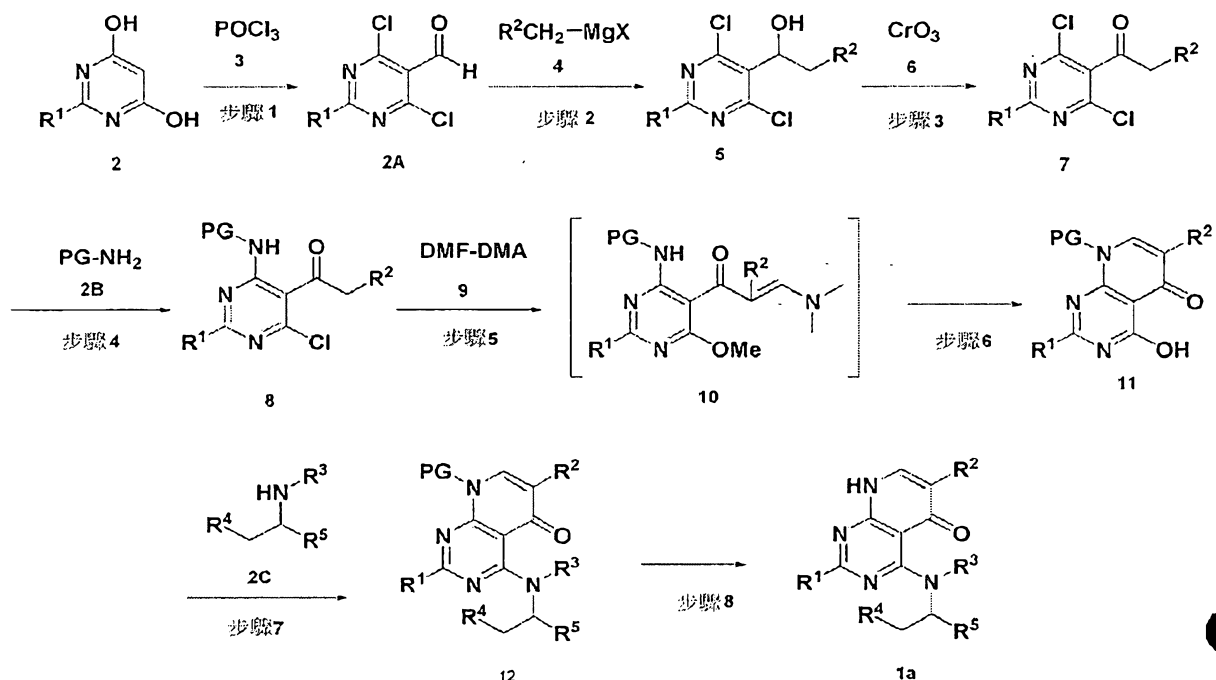
步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 8 所示的化合物與如化學式 9 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 10 所示的化合物；

步驟 6：將步驟 5 中所製備出的如化學式 10 所示的化合物在酸性環境下進行反應，以製備出如化學式 11 所示的化合物；

步驟 7：將步驟 6 中所製備出的如化學式 11 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 12 所示的化合物；
以及

步驟 8：在酸性環境下將步驟 7 中所製備出的如化學式 12 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1a 所示的化合物；

[反應公式 1]



在該反應公式 1 中，

PG 是胺保護基；

該如化學式 1a 所示的化合物，是該如化學式 1 所示的化合物的一衍生物，其中 --- 是雙鍵，而 A 是碳，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

11、一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 2 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物與如化學式 16 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 17 所示的化合物；

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 17 所示的化合物與如化學式 2B 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 18 所示的化合物；

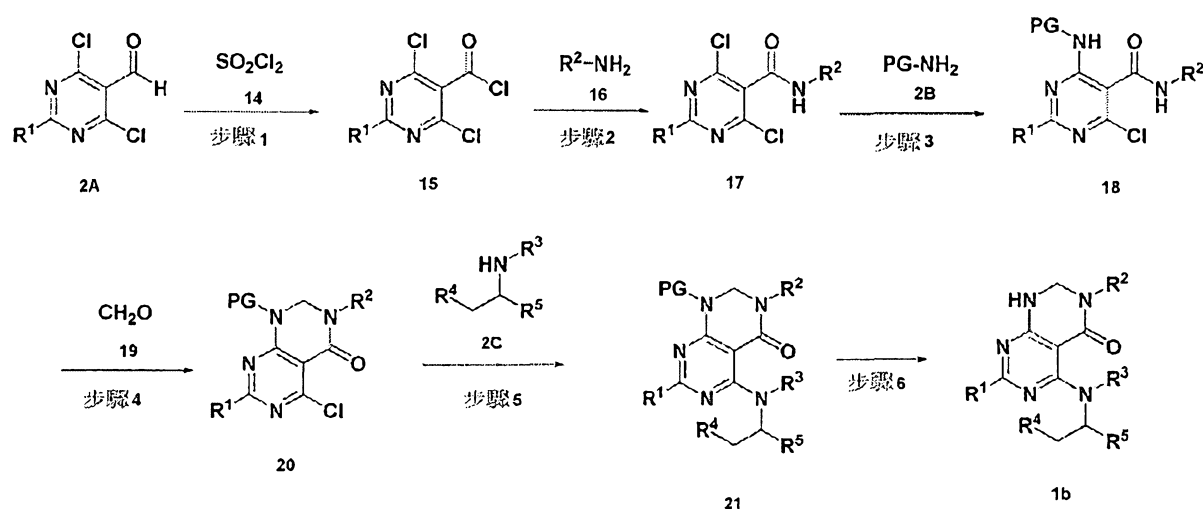
步驟 4：將步驟 3 中所製備出的如化學式 18 所示的化合物與如化學式 19 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 20 所示的化合物；

步驟 5：將步驟 4 中所製備出的如化學式 20 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 21

所示的化合物；以及

步驟 6：在酸性環境下將步驟 5 中所製備出的如化學式 21 所示的化合物的胺保護基移除，以製備出如化學式 1b 所示的化合物；

[反應公式 2]



在該反應公式 2 中，

PG 是胺保護基；

該如化學式 1b 所示的化合物，是該如化學式 1 所示的化合物的一衍生物，其中 --- 是單鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

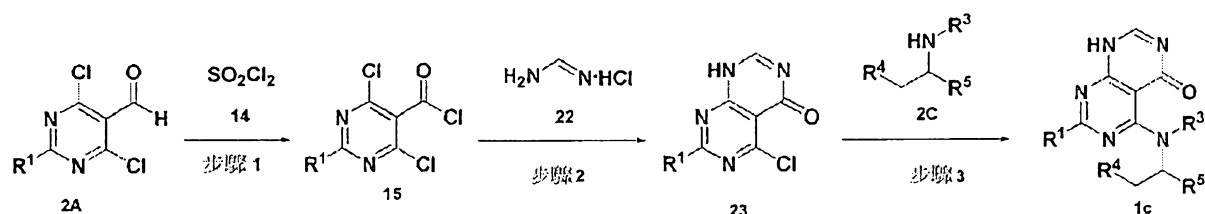
12、一種用於製備如化學式 1 所示的化合物之方法，其包含如下面反應公式 3 中所示的步驟：

步驟 1：將如化學式 2A 所示的化合物與如化學式 14 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 15 所示的化合物；

步驟 2：將步驟 1 中所製備出的如化學式 15 所示的化合物與如化學式 22 所示的化合物進行反應，以製備出如化學式 23 所示的化合物；以及

步驟 3：將步驟 2 中所製備出的如化學式 23 所示的化合物與如化學式 2C 所示的化合物在鹼性環境下進行反應，以製備出如化學式 1c 所示的化合物；

[反應公式 3]



在該反應公式 3 中，

該如化學式 1c 所示的化合物，是該如化學式 1 所示的化合物的一衍生物，其中 $\equiv$ 是雙鍵，而 A 是氮，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 則如化學式 1 中所定義。

- 13、一種用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為一活性成分。
- 14、如申請專利範圍第 13 項所述的用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其中該如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其特徵在於選擇性抑制選自於由 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 以及 PI3K γ 所構成之群組的 PI3 激酶。
- 15、如申請專利範圍第 13 項所述的用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其中該 PI3 激酶相關疾病是選自於下列所構成的群組：癌症、自體免疫疾病以及呼吸道疾病。
- 16、如申請專利範圍第 15 項所述的用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其中該癌症是選自於下列所構成的群組：血液腫瘤、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、大腸直腸癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、大腸癌、腹膜轉移、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、甲狀腺癌、肺癌、骨肉瘤、纖維瘤以及腦瘤。
- 17、如申請專利範圍第 15 項所述的用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫藥組成物，其中該自體免疫疾病是選自於下列所構成的群組：類風溼性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、第 1 型糖尿病、甲狀腺機能亢進、肌無力、克隆氏病、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬、自體免疫惡性貧血以及鳩氏症候群。
- 18、如申請專利範圍第 15 項所述的用於預防或治療 PI3 激酶相關疾病的醫

藥組成物，其中該呼吸道疾病是選自於下列所構成的群組：慢性阻塞性肺臟疾病（COPD）、鼻炎、氣喘、慢性支氣管炎、慢性發炎性肺疾病、矽肺病、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣腫、肺炎以及支氣管擴張症。

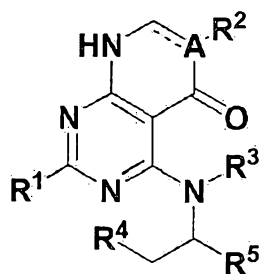
- 19、一種用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的機能性健康食品組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，以作為一活性成分。
- 20、如申請專利範圍第 19 項所述的用於預防或改善 PI3 激酶相關疾病的機能性健康食品組成物，其中該 PI3 激酶相關疾病是選自於下列所構成的群組：癌症、自體免疫疾病以及呼吸道疾病。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無圖

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

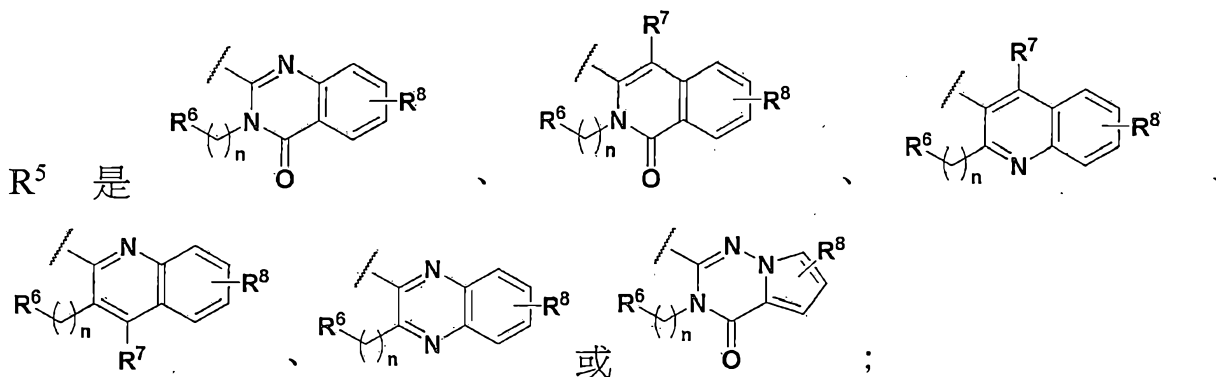


[化學式1]

R^2 是氫、 $-CN$ 、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基 (alkyl)、未取代的 C_{3-5} 環烷基 (cycloalkyl) 或鹵素 (halogen)；

R^3 以及 R^4 是獨立的氫原子或 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基 (unsubstituted heterocycloalkyl)，該異環烷基含有一或多個氮原子；以及



其中， n 是一為 0 至 3 的整數，

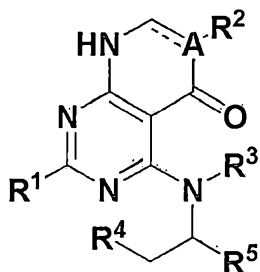
R^6 是未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基 (aryl)，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基，以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷磺醯基 (alkylsulfonyl)，

R^7 以及 R^8 是獨立的氫原子、鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基 (alkoxy)、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基烷基 (alkyloxyalkyl)、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷磺醯基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷硫基，或者 $-NR^9R^{10}$ ，其中 R^9 以及 R^{10} 是獨立的氫原子、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷胺基 (alkylamino)、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組，或者未取代的或取代的 3 至 8 員之異環烷基，該異環烷基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組。

申請專利範圍

- 1、一種如化學式 1 所示的化合物、其一光學異構物，或其一醫藥上可接受的鹽類：

[化學式 1]



在該化學式 1 中，

==== 是單鍵或雙鍵；

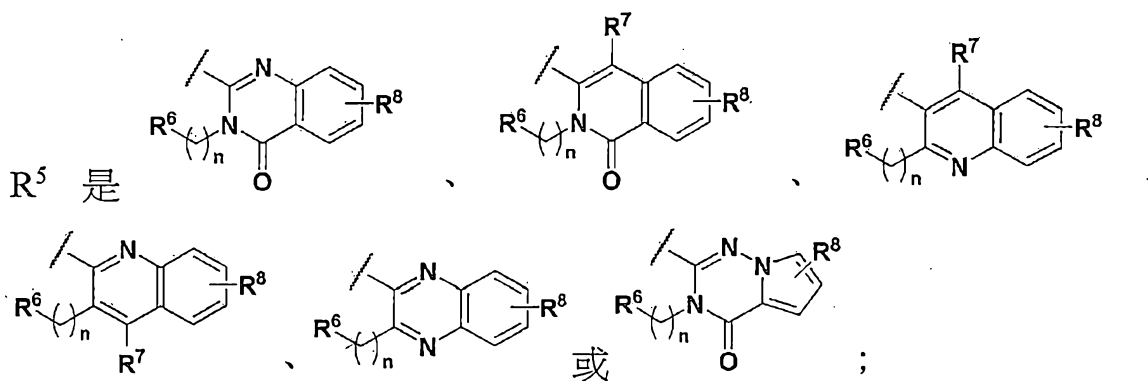
A 是碳 (C) 或氮 (N)；

R¹ 是氫 (H)、-NH₂ 或者 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷硫基；

R² 是氫、-CN、C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C₃₋₅ 環烷基或鹵素；

R³ 以及 R⁴ 是獨立的氫原子或 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R³ 以及 R⁴ 可沿著與 R³ 以及 R⁴ 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一或多個氮原子；以及



其中，n 是一為 0 至 3 的整數，

R⁶ 是未取代的或取代的 C₆₋₁₀ 芳基，或者未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組；在該取代的芳基以及該取代的雜芳基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素、C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷基，以及 C₁₋₅ 的直鏈或支鏈的烷磺基，

R^7 以及 R^8 是獨立的氫原子、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷氧基烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷磺基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷硫基，或者 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 以及 R^{10} 是獨立的氫原子、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基、 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷胺基、未取代的或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或取代的 5 至 10 員之雜芳基，該雜芳基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組，或者未取代的或取代的 3 至 8 員之異環烷基，該異環烷基含有一或多個雜原子，該雜原子係選自於由氮原子、氧原子以及硫原子所構成的群組；在該取代的 C_{6-10} 芳基、該取代的 5 至 10 員之雜芳基以及該取代的 3 至 8 員之異環烷基中，具有一或多個選自於下列所構成之群組中的取代基：鹵素以及 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基。

2、如申請專利範圍第 1 項所述的如化學式 1 所示的化合物、其光學異構物，或其醫藥上可接受的鹽類，其中：

--- 是單鍵或雙鍵；

A 是碳 (C) 或氮 (N)；

R^1 是氫、 $-\text{NH}_2$ 或甲硫基；

R^2 是氫、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 的直鏈或支鏈的烷基、未取代的 C_{3-5} 環烷基或鹵素；

R^3 以及 R^4 是獨立的氫原子或 C_{1-5} 的直鏈或支鏈的烷基；或者

R^3 以及 R^4 可沿著與 R^3 以及 R^4 綴合的原子而形成 5 至 7 員之未取代的異環烷基，該異環烷基含有一或多個氮原子；以及

