

【發明說明書】

【中文發明名稱】

1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮類似物

【英文發明名稱】

1,2-DIHYDRO-3H-PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN-3-ONE

ANALOGS

【技術領域】

【0001】 本申請案係關於作為WEE1抑制劑的化合物、及使用其治療特徵在於過度細胞增生之病況（諸如癌症）的方法。

【先前技術】

【0002】 WEE1激酶在有絲分裂進入之前在G2-M細胞周期檢查點停滯中以供DNA修復中扮演一角色。正常細胞在G1停滯期間修復受損的DNA。癌細胞常常具有缺陷的G1-S檢查點且取決於功能性G2-M檢查點以進行DNA修復。WEE1在各種癌症類型中過表現。

【發明內容】

【0003】 一些實施例提供一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0004】 本文揭示之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可包括有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【0005】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善及/或治療本文所述之癌症的方法，其可包括向患有本文所述之癌症的對象投予有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥

組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於改善及/或治療本文所述之癌症之藥物中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種用於改善及/或治療本文所述之癌症的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。

【0006】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製的方法，其可包括使該生長或該腫瘤與有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於抑制惡性生長或腫瘤之複製之藥物中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之又其他實施例係關於一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。

【0007】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的方法，其可包括使惡性生長或腫瘤與有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合

物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於改善或治療本文所述之癌症之藥物中的用途，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之又其他實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。

【0008】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制細胞中WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）的方法，其可包括向來自本文所述之癌症的癌細胞提供有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）之藥物中的用途。本文所述之又其

他實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。

【0009】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的方法，其可包括使用有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物來抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於藉由抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）來改善或治療本文所述之癌症之藥物中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種用於藉由抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）來改善或治療本文所述之癌症的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。

【實施方式】

[以引用方式併入任何優先權申請案]

【0010】 任何及所有聲明主張國際或國內優先權的申請案，例如在隨本申請案提交的申請書資料表或請求書中聲明者，特此根據 37 CFR 1.57及法則4.18及20.6以引用方式併入本文中，包括2017年8月1日提出的美國臨時專利申請案第62/539,734號。

【0011】 WEE1為酪胺酸激酶，其為反應於細胞DNA損傷防止進入有絲分裂的ATR介導之G2細胞周期檢查點控制之關鍵組分。ATR磷酸化且活化CHK1，該CHK1繼而活化WEE1，導致細胞周期蛋白依賴性激酶1(CDK1)在Tyr15處之選擇性磷酸化，從而穩定CDK1-細胞周期蛋白B複合物且停止細胞周期進展。此過程藉由允許在進入有絲分裂之前修復受損DNA之腫瘤細胞時間而賦予存活優勢。WEE1之抑制消除G2檢查點，促進具有DNA損傷之癌細胞進入計劃外的有絲分裂且經由有絲分裂驟變經歷細胞死亡。因此，WEE1抑制具有使腫瘤對DNA損傷劑（諸如順鉑）敏感之潛力。

定義

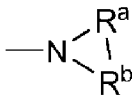
【0012】 除非另有定義，本文中所使用之所有技術與科學用語的意義，均與所屬技術領域中具有通常知識者所一般理解的意義相同。除非另有說明，本文所引用之所有專利、申請案、公開申請案、及其他出版物之全文均以引用之方式併入本文中。若在本文中之用語具有複數個定義，除非另有說明，否則以此節之定義為主。

【0013】 每當基團被描述為「可選地經取代的 (optionally substituted)」時，該基團可未經取代或經一或多個指示取代基取代。同

樣地，當基團被描述為「未經取代或經取代的 (unsubstituted or substituted)」時，若為經取代的，（多個）取代基可選自一或多個指示取代基。若未指示取代基，則意指經指示「可選地經取代的」或「經取代的」基團可經單獨且獨立地選自以下之一或多個基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、環烷基(烷基)、雜芳基(烷基)、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、硝基、次磺醯基(sulfenyl)、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基、單經取代之胺基、二經取代之胺基、單經取代之胺(烷基)、及二經取代之胺(烷基)。

【0014】如本文中所使用，「a」及「b」為整數之「C_a至C_b (C_a to C_b)」係指基團中碳原子之數目。經指示基團可含有「a」至「b」（含）個碳原子。因此，例如，「C₁至C₄烷基(C₁ to C₄ alkyl)」基團係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、及(CH₃)₃C-。如果未指定「a」及「b」，則假定此等定義中描述之最寬範圍。

【0015】若兩個「R」基團經描述為「在一起(taken together)」，則R基團及其所附接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、或雜環。例如但不限於，若NR^aR^b基團之R^a及R^b經指示為「在一起」，則意指其彼此共價鍵結形成環：



【0016】如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指完全飽和之脂族烴基。烷基部分可為支鏈或直鏈。支鏈烷基之實例包括但不限於異丙基、二級丁基、三級丁基、及類似基團。直鏈烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、及類似基團。烷基可具有1至30個碳原子（每當出現於本文中時，諸如「1至30」之數值範圍係指該給定範圍內之各個整數；例如，「1至30個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，至多且包括30個碳原子組成，但當前定義亦涵蓋未指定數值範圍情況下出現之用語「烷基」）。烷基亦可為具有1至12個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低級烷基。烷基可為經取代的或未經取代。

【0017】本文中所使用之用語「烯基(alkenyl)」係指含有一個（或多個）碳雙鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、及類似基團。烯基可為未經取代的或經取代。

【0018】本文中所使用之用語「炔基(alkynyl)」係指含有一個（或多個）碳三鍵之2至20個碳原子的單價直鏈或支鏈基團，包括但不限於1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及類似基團。炔基可為未經取代的或經取代。

【0019】如本文中所使用，「環烷基(cycloalkyl)」係指完全飽和的（無雙鍵或三鍵）單環或多環烴環系統。當由二或更多個環組成時，環可以稠合、橋聯或螺方式連接在一起。如本文中所使用，用語「稠合的(fused)」係指具有共同的兩個原子及一個鍵之兩個環。如本文中所使用，用語「橋聯環烷基(bridged cycloalkyl)」係指環烷基含有連接非相鄰原子

之一或多個原子之鍵的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指具有共同的一個原子之兩個環且兩個環不藉由橋聯連接。環烷基可在一個（或多個）環中含有3至30個原子，在一個（或多個）環中含有3至20個原子，在一個（或多個）環中含有3至10個原子，在一個（或多個）環中含有3至8個原子，或在一個（或多個）環中含有3至6個原子。環烷基可為未經取代的或經取代。單環烷基之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。稠合環烷基之實例為十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基(dodecahydro-1H-phenalenyl)、及十四氫蒽基；橋聯環烷基之實例為雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基、及降莰烷基；螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

【0020】如本文中所使用，「環烯基(cycloalkenyl)」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；但是，若存在多於一個，則雙鍵不能在所有環中形成完全離域的 π -電子系統（否則該基團將如本文中所定義為「芳基」）。環烯基可在一個（或多個）環中含有3至10個原子，在一個（或多個）環中含有3至8個原子，或在一個（或多個）環中含有3至6個原子。當由二或更多個環組成時，環可以稠合、橋聯或螺方式連接在一起。環烯基可為未經取代的或經取代。

【0021】如本文中所使用，「芳基(aryl)」係指碳環（全碳）單環或多環芳環系統（包括兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統），其在所有環中具有完全離域的 π -電子系統。芳基中碳原子之數目可以變化。例如，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基、或C₆芳基。芳基之實例包括但不限於苯、萘、及蒽。芳基可為經取代的或未經取代。

【0022】如本文中所使用，「雜芳基(heteroaryl)」係指單環或多環

芳環系統（具有完全離域的 π -電子系統之環系統），其含有一或多個雜原子（例如，1、2、或3個雜原子），亦即除碳之外的元素，包括但不限於氮、氧、及硫。雜芳基之（多個）環中之原子數目可變化。例如，雜芳基可在一個（或多個）環中含有4至14個原子，在一個（或多個）環中含有5至10個原子，或在一個（或多個）環中含有5至6個原子，諸如九個碳原子及一個雜原子；八個碳原子及兩個雜原子；七個碳原子及三個雜原子；八個碳原子及一個雜原子；七個碳原子及兩個雜原子；六個碳原子及三個雜原子；五個碳原子及四個雜原子；五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；或兩個碳原子及三個雜原子。此外，用語「雜芳基」包括兩個環（諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環或至少兩個雜芳基環）共用至少一個化學鍵之稠環系統。雜芳基環之實例包括但不限於呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、吡啶、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻吩、噻吩、吡啶、噻吩、蝶啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、及三吡。雜芳基可為經取代的或未經取代。

【0023】 如本文中所使用，「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」係指三、四、五、六、七、八、九、十至18元單環、雙環、及三環環系統，在其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可以可選地含有一或多個以這種方式定位之不飽和鍵，然而，完全離域的 π 電子系統不會發生在所有環中。一個（或多個）雜原子為除碳之外

的元素，包括但不限於氧、硫、及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能性，以使定義包括側氧基系統及硫基系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫醯亞胺、及環狀胺甲酸酯。當由二或更多個環組成時，環可以稠合、橋聯或螺方式連接在一起。如本文中所使用，用語「稠合的(fused)」係指具有共同的兩個原子及一個鍵之兩個環。如本文中所使用，用語「橋聯雜環基(bridged heterocyclyl)」或「橋聯雜脂環基(bridged heteroalicyclyl)」係指雜環基或雜脂環基含有連接非相鄰原子之一或多個原子之鍵的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指具有共同的一個原子之兩個環且兩個環不藉由橋聯連接。雜環基或雜脂環基可在一個（或多個）環中含有3至30個原子，在一個（或多個）環中含有3至20個原子，在一個（或多個）環中含有3至10個原子，在一個（或多個）環中含有3至8個原子，或在一個（或多個）環中含有3至6個原子。例如，五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；兩個碳原子及三個雜原子；一個碳原子及四個雜原子；三個碳原子及一個雜原子；或兩個碳原子及一個雜原子。此外，雜脂環中之任何氮可為四級鉸化的。雜環基或雜脂環基可為未經取代的或經取代。此類「雜環基(heterocyclyl)」或「雜脂環基(heteroalicyclyl)」之實例包括但不限於1,3-戴奧辛、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫雜環己烷、1,4-氧硫雜環己二烯(1,4-oxathiin)、1,3-氧雜硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯(1,3-dithiole)、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫雜環己烷(1,4-oxathiane)、四氫-1,4-噻吡、2H-1,2-噻吡、馬來醯亞胺、琥珀醯亞胺、巴比妥酸、硫巴比妥酸、二氧哌

吡啶、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三嘧啶、六氫-1,3,5-三嘧啶、咪唑啉、咪唑啶、異嘧唑啉、異嘧唑啶、嘧唑啉、嘧唑啶、嘧唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、噻唑啶酮、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌啶、吡咯啶、吡咯庚烷、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧吡咯啶、四氫吡喃、4H-吡喃、四氫噻喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺、及其苯并稠合類似物（例如，苯并咪唑啶酮、四氫噻啉、及/或3,4-亞甲基二氧基苯基）。螺雜環基之實例包括2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧雜螺[3.4]辛烷、及2-氮雜螺[3.4]辛烷。

【0024】 如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之芳基。芳烷基之低級伸烷基及芳基可為經取代的或未經取代。實例包括但不限於苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基、及萘基烷基。

【0025】 如本文中所使用，「雜芳烷基(heteroaralkyl)」及「雜芳基(烷基)(heteroaryl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜芳基。雜芳烷基之低級伸烷基及雜芳基可為經取代的或未經取代。實例包括但不限於2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異嘧唑基烷基、及咪唑基烷基、及其苯并稠合類似物。

【0026】 「雜脂環基(烷基)(heteroalicycyl(alkyl))」及「雜環基(烷基)(heterocycyl(alkyl))」係指經由低級伸烷基連接作為取代基之雜環基或雜脂環基。(雜脂環基)烷基之低級伸烷基及雜環基可為經取代的或未經取代。實例包括但不限於四氫-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌

啖-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)、及1,3-噻吡烷-4-基(甲基)。

【0027】如本文中所使用，「低級伸烷基(lower alkylene groups)」為形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段的直鏈-CH₂-束縛基團。實例包括但不限於亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低級伸烷基可藉由置換低級伸烷基之一或多個氫及/或藉由用環烷基（例如 ) 取代同一碳上之兩個氫來取代。

【0028】如本文中所使用，用語「羥基(hydroxy)」係指-OH基團。

【0029】如本文中所使用，「烷氧基(alkoxy)」係指式-OR，其中R為本文中所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。烷氧基之非限制性列表為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、苯氧基、及苄醯氧基。烷氧基可為經取代的或未經取代。

【0030】如本文中所使用，「醯基(acyl)」係指經由羰基連接作為取代基之氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、及雜環基(烷基)。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苄醯基、及丙烯醯基。醯基可為經取代的或未經取代。

【0031】「氰基(cyano)」基團係指「-CN」基團。

【0032】如本文中所使用之用語「鹵素原子(halogen atom)」或「鹵素(halogen)」意指元素周期表第7欄之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴、及碘。

【0033】「硫羰基(thiocarbonyl)」基團係指「-C(=S)R」基團，其

中R可與關於O-羧基之定義相同。硫羰基可為經取代的或未經取代。

【0034】「O-胺甲醯基(O-carbamyl)」基團係指「-OC(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-胺甲醯基可為經取代的或未經取代。

【0035】「N-胺甲醯基(N-carbamyl)」基團係指「ROC(=O)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-胺甲醯基可為經取代的或未經取代。

【0036】「O-硫胺甲醯基(O-thiocarbamyl)」基團係指「-OC(=S)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-硫胺甲醯基可為經取代的或未經取代。

【0037】「N-硫胺甲醯基(N-thiocarbamyl)」基團係指「ROC(=S)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-硫胺甲醯基可為經取代的或未經取代。

【0038】「C-醯胺基(C-amido)」基團係指「-C(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。C-醯胺基可為經取代的或未經取代。

【0039】「N-醯胺基(N-amido)」基團係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-醯胺基可為經取代的或未經取代。

【0040】「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」基團係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。S-磺醯胺基可為經取代的或未經取代。

【0041】「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」基團係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。N-磺醯胺基可為經取代的或未經取代。

【0042】「O-羧基(O-carboxy)」基團係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基團，其中 R 可如本文中所定義為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。O-羧基可為經取代的或未經取代。

【0043】用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中 R 可與關於O-羧基之定義相同。酯及C-羧基可為經取代的或未經取代。

【0044】「硝基(nitro)」基團係指「 $-\text{NO}_2$ 」基團。

【0045】「次磺醯基(sulfenyl)」基團係指「 $-\text{SR}$ 」基團，其中 R 可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。次磺醯基可為

經取代的或未經取代。

【0046】「亞磺醯基(sulfinyl)」基團係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基之定義相同。亞磺醯基可為經取代的或未經取代。

【0047】「磺醯基(sulfonyl)」基團係指「SO₂R」基團，其中R可與關於次磺醯基之定義相同。磺醯基可為經取代的或未經取代。

【0048】如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷基（例如，單鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、及多鹵烷基）。此類集團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基、及五氟乙基。鹵烷基可為經取代的或未經取代。

【0049】如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基（例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基）。此類集團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可為經取代的或未經取代。

【0050】如本文中所使用之用語「胺基(amino)」係指-NH₂基團。

【0051】「單經取代之胺(mono-substituted amine)」基團係指「-NHR_A」基團，其中R_A可如本文中所定義為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。R_A可為經取代的或未經取代。單經取代之胺基之實例包括但不限於-NH(甲基)、-NH(苯基)、及類似基團。

【0052】「二經取代之胺(di-substituted amine)」基團係指「-NR_AR_B」基團，其中R_A及R_B可如本文中所定義獨立地為氫、烷基、烯

基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基(烷基)、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、或雜環基(烷基)。 R_A 及 R_B 可獨立地為經取代的或未經取代。二經取代之胺基之實例包括但不限於-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)、及類似基團。

【0053】如本文中所使用，「單經取代之胺(烷基)(mono-substituted amine(alkyl))」基團係指如本文所提供之經由低級伸烷基連接作為取代基之單經取代之胺。單經取代之胺(烷基)可為經取代的或未經取代。單經取代之胺(烷基)之實例包括但不限於-CH₂NH(甲基)、-CH₂NH(苯基)、-CH₂CH₂NH(甲基)、-CH₂CH₂NH(苯基)、及類似基團。

【0054】如本文中所使用，「二經取代之胺(烷基)(di-substituted amine(alkyl))」基團係指如本文所提供之經由低級伸烷基連接作為取代基之二經取代之胺。二經取代之胺(烷基)可為經取代的或未經取代。二經取代之胺(烷基)之實例包括但不限於-CH₂N(甲基)₂、-CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂(乙基)(甲基)、-CH₂CH₂N(甲基)₂、-CH₂CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂CH₂(乙基)(甲基)、及類似基團。

【0055】當未指定取代基之數目(例如，鹵代烷基)時，可存在一或多個取代基。例如，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素之一或多者。作為另一實例，「C₁-C₃烷氧基苯基(C₁-C₃ alkoxyphenyl)」可包括含有一、二、或三個原子之相同或不同烷氧基之一或多者。

【0056】如本文中所使用，基團指示具有單個未配對電子之物種，使得含有該基團之該物種可共價鍵結至另一物種。因此，在此情況下，基團不一定為自由基。相反，基團指示較大分子之特定部分。用語「基團(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0057】用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不引起對其所投予之生物體之顯著刺激且不破壞化合物之生物活性及性質之化合物的鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸諸如氫鹵酸（例如鹽酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、及磷酸（諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽）反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸（諸如脂族或芳族羧酸或磺酸例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水楊酸、2-氧戊二酸、或萘磺酸）反應來獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成鹽來獲得，該鹽諸如銨鹽、鹼金屬鹽（諸如鈉鹽、鉀鹽、或鋰鹽）、鹼土金屬鹽（諸如鈣鹽或鎂鹽）、碳酸鹽、碳酸氫鹽、有機鹼（諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺）之鹽、及胺基酸（諸如精胺酸及離胺酸）之鹽。對於式(I)化合物，所屬技術領域中具有通常知識者理解，當藉由基於氮之基團（例如，NH₂）之質子化形成鹽時，基於氮之基團可與正電荷相關（例如，NH₂可變成NH₃⁺），且正電荷可藉由帶負電荷之相對離子（諸如Cl⁻）平衡。

【0058】應理解，在本文所述之具有一或多個掌性中心之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R-組態、或S-組態、或其混合物。因此，本文提供之化合物可為鏡像異構純的、鏡像異構濃化的、外消旋混合物、非鏡像異構上純的、非鏡像異構濃化的、或立體異構混合物。此外，應理解，在本文所述之具有產生可定義為E或Z之幾何異構物的一或多個雙鍵之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E、或Z、其混合物。同樣，應理解，在所述之任何化合物中，亦意欲包括所有

互變異構形式。

【0059】 應理解，在本文中揭示之化合物具有未填滿價數時，則價數應以氫或其同位素填滿，例如氫-1（氕）及氫-2（氘）。

【0060】 應理解，本文所述之化合物可經同位素標示。以諸如氕之同位素取代可得到由較高代謝穩定性帶來的某些治療優點，例如體內半衰期增長或劑量需求降低。在化合物結構中表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。例如，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解成存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子的任何位置處，氫原子可為氫之任何同位素，包括但不限於氫-1（氕）及氫-2（氘）。因此，在本文中參照之化合物涵蓋所有潛在同位素形式，除非上下文清楚另行表明。

【0061】 應理解，本文所述之方法及組合包括結晶形式（亦稱為多形體，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列）、非晶相、鹽、溶劑合物、及水合物。在一些實施例中，本文描述之化合物以與醫藥上可接受之溶劑（諸如水、乙醇、或類似溶劑）之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文描述之化合物以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可與醫藥上可接受的溶劑（例如水、乙醇、或類似物）在結晶製程期間形成。當溶劑係水時形成水合物，或當溶劑係醇時形成醇化物。此外，本文提供之化合物可以非溶劑合物以及溶劑合物形式存在。通常，用於本文提供之化合物及方法之目的，認為溶劑合物形式等同於非溶劑合物形式。

【0062】 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

【0063】 除非另外明確說明，否則本申請案中所使用之用語、及片

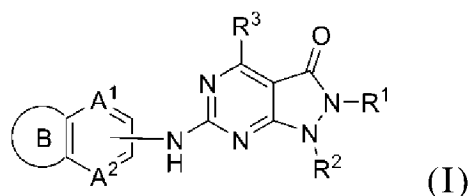
語、及其變化（尤其在隨附申請專利範圍中）應理解為開放式的而非限制性的。作為前述內容之實例，用語「包括(including)」應詮釋成意指「包括但不限於(including, without limitation)」、「包括但不限於(including but not limited to)」、或類似用語；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「特徵在於(characterized by)」同義，且為包括性的或開放式的，且不排除額外的未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解釋為「至少具有(having at least)」；用語「包括(includes)」應解釋為「包括但不限於(includes but is not limited to)」；用語「實例(example)」用於提供討論中之項目之例示性例子，而非其詳盡或限制性列表；且如「較佳地(preferably)」、「較佳的(preferred)」、「所欲的(desired)」、或「所欲(desirable)」之用語以及類似含義之用語之使用不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能係關鍵的、基本的、或甚至重要的，但相反僅僅意欲突出可能或可能不在具體實施例中使用之替代的或額外的特徵。此外，用語「包含(comprising)」應與片語「至少具有(having at least)」或「至少包括(including at least)」同義地解釋。當用於化合物、組成物、或裝置之上下文中時，用語「包含」意指化合物、組成物、或裝置至少包括所列舉特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。同樣地，不應將以連接詞「及(and)」連接之一群項目解讀為每一個該些項目皆必需存在於該群組中，反而應解讀為「及/或(and/or)」，除非另有明確說明。類似地，不應將以連接詞「或(or)」連接之一群項目解讀為該群組之中必需有互相排他性，反而應解讀為「及/或(and/or)」，除非另有明確說明。

【0064】 關於在本文中使用實質上任何複數及/或單數用語，所屬技

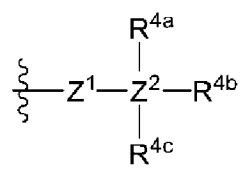
術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。不定冠詞「一(a或an)」並不排除複數。在互不相同的附屬項中列舉某些措施的單純事實，並不表示這些措施之組合無法有益地使用。申請專利範圍中之任何元件符號不應解讀為範圍限制。

化合物

【0065】 本文揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中 R^1 可選自可選地經取代之 C_{1-4} 烷基、可選地經取代之 C_{2-4} 烯基、可選地經取代之 C_{2-4} 炔基、可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基、及可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)，其中當經取代時， C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、及 C_{2-4} 炔基可獨立地經選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺、及二 C_{1-4} 烷基胺，且其中 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)之一個（或多個）環可獨立地經選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺、及二 C_{1-4} 烷基胺； R^2 可為可選地經取代之芳基或可選地經取代之雜芳基，其中當芳基或雜芳基經取代時，芳基及雜芳基可獨立地經選自以下之一或多個取代基取代：未經取



代之C₁₋₄烷基及

；R³可為氫或未經取代之C₁₋₄烷基；A¹可為CR^{6A}或N（氮）；A²可為CR^{6B}或N（氮）；Z¹可為單鍵、-C(=O)-、或可選地經取代之C₁₋₆伸烷基，其中構成可選地經取代之C₁₋₆伸烷基之一或二個更多個亞甲基可獨立地可選地經氧原子或羰基置換，且其中當C₁₋₆伸烷基經取代時，一或多個亞甲基可獨立地經未經取代之C₁₋₆烷基取代；Z²可為N（氮）或C（碳），且當Z²為N時，則R^{4c}不存在；R^{4a}及R^{4b}可獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之羥基(C₁₋₆烷基)、未經取代之烷氧基(C₁₋₆烷基)、未經取代之C₂₋₇醯基、未經取代之具有2至7個碳之-C-羧基、未經取代之-C-醯胺基、及未經取代之C₁₋₇烷基磺醯基；或R^{4a}及R^{4b}一起可形成可選地經取代之C₁₋₆伸烷基，其中構成C₁₋₆伸烷基之一或二個更多個亞甲基可獨立地可選地經以下置換：氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基、羰基、或-(NR⁵)-，且其中當C₁₋₆伸烷基經取代時，一或多個亞甲基可獨立地經選自以下之取代基取代：鹵素及未經取代之C₁₋₆烷基；或R^{4a}及R^{4b}與Z²一起可形成未經取代之單環C₃₋₆環烷基及未經取代之4、5、或6員雜環基；R^{4c}可選自鹵素、羥基、未經取代之C₁₋₆烷基、及未經取代之羥基(C₁₋₆烷基)；R⁵可為氫、未經取代之C₁₋₆烷基、或未經取代之C₁₋₆鹵烷基；R^{6A}及R^{6B}可獨立地為氫、鹵素、或未經取代之C₁₋₄烷基；且環B可為可選地經取代之單環C₅₋₇環烷基、可選地經取代之5至7員單環雜環基、或可選地經取代之7至10員雙環雜環基，其中當B經取代時，環B經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：鹵素、可選地經取代之C₁₋₆烷基、可選地經取代之C₁₋₆鹵烷基、可選地經取代之C₃₋₆環烷基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、可選地經取代之雜

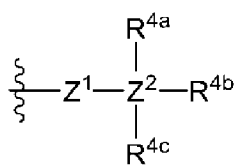
環基、可選地經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之醯基、可選地經取代之-羥基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-C-醯胺基、可選地經取代之-C-醯胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-N-胺基、可選地經取代之-N-胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之單經取代之胺、可選地經取代之二經取代之胺、可選地經取代之單經取代之胺(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之二經取代之胺(C₁₋₆烷基)、及可選地經取代之磺醯基。在一些實施例中，環B經取代，經選自以下之一或多個取代基取代：可選地經取代之C₁₋₆烷基、可選地經取代之C₁₋₆鹵烷基、可選地經取代之C₃₋₆環烷基、可選地經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之醯基、可選地經取代之-C-醯胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-N-醯胺基、可選地經取代之單經取代之胺、可選地經取代之二經取代之胺、可選地經取代之單經取代之胺(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之二經取代之胺(C₁₋₆烷基)、及可選地經取代之磺醯基。

【0066】 在一些實施例中，R¹可為可選地經取代之C₁₋₄烷基，諸如以下之可選地經取代之型式：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、及三級丁基。在一些實施例中，R¹可為未經取代之C₁₋₄烷基。在其他實施例中，R¹可為可選地經取代之C₂₋₄烯基。例如，R¹可為經取代之或未經取代之乙烯基、經取代之或未經取代之丙烯基、或經取代之或未經取代之丁烯基。在又其他實施例中，R¹可為可選地經取代之C₂₋₄炔基，諸如經取代之或未經取代之乙炔基、經取代之或未經取代之丙炔基、或經取代之或未經取代之丁炔基。在又仍其他實施例中，R¹可為可選地經取代之C₃₋₆環烷基。例如，R¹可為可選地經取代之單環環丙基、可選地經取代之單環環丁基、可選地經取代之單環環戊基、可選地經取代之單環環己基、

可選地經取代之雙環（稠合、橋聯、或螺）環戊基、或可選地經取代之雙環（稠合、橋聯、或螺）環己基。在一些實施例中， R^1 可為經取代之或未經取代之雙環[1.1.1]戊基。在一些實施例中， R^1 可為經取代之或未經取代之單環環丙基。在一些實施例中， R^1 可為可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)。可為可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)之一部分的合適之 C_{3-6} 環烷基之實例係在本文中描述，且包括可選地經取代之單環環丙基、可選地經取代之單環環丁基、可選地經取代之單環環戊基、可選地經取代之單環環己基、可選地經取代之雙環（稠合、橋聯、或螺）環戊基、或可選地經取代之雙環（稠合、橋聯、或螺）環己基。對於可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基之(C_{1-4} 烷基)， C_{1-4} 烷基可為亞甲基、伸乙基、伸丙基、或伸丁基，其中各者可以可選地經取代。在一些實施例中，可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基之(C_{1-4} 烷基)可為未經取代之亞甲基、未經取代之伸乙基、未經取代之伸丙基、或未經取代之伸丁基。

【0067】 在一些實施例中， R^2 可為可選地經取代之芳基，例如 R^2 可為可選地經取代之苯基或可選地經取代之萘基。在其他實施例中， R^2 可為可選地經取代之雜芳基。 R^2 之可選地經取代之雜芳基可為單環或雙環。在一些實施例中， R^2 可為可選地經取代之單環雜芳基。各種雜芳基可在 R^2 處存在。在一些實施例中， R^2 可為可選地經取代之單環、含氮雜芳基。在一些實施例中， R^2 可經一個取代基取代。在其他實施例中， R^2 可經二、三、四、或五個取代基取代。當經多個取代基取代時，取代基可為彼此相同的或不同的。

【0068】 在一些實施例中，當 R^2 經取代時， R^2 可經未經取代之 C_{1-4} 烷基取代。 C_{1-4} 烷基之實例係在本文中描述。在其他實施例中，當 R^2 經取

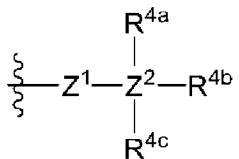
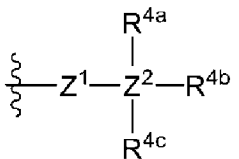


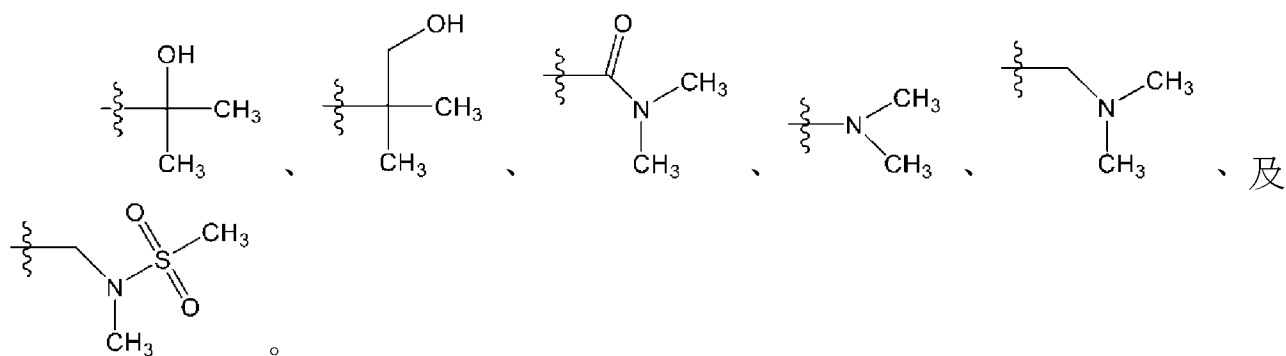
代時， R^2 可經 取代。在一些實施例中， Z^1 可為單鍵。在其他實施例中， Z^1 可為-C(=O)-。在又其他實施例中， Z^1 可為可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基可獨立地可選地經氧原子或羰基置換，且其中當 C_{1-6} 伸烷基經取代時，一或多個亞甲基可獨立地經未經取代之 C_{1-6} 烷基取代。各種 C_{1-6} 伸烷基為所屬技術領域中具有通常知識者已知的，且包括但不限於亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、及伸己基。各種 C_{1-6} 烷基亦為所屬技術領域中具有通常知識者已知的。 C_{1-6} 烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、及己基（直鏈或支鏈）。在仍其他實施例中， Z^1 可為N（氮）。在一些實施例中， Z^2 可為N（氮）。如文本所提供，當 Z^2 為N（氮）時，則 R^{4c} 不存在。在其他實施例中， Z^2 可為C（碳）。

【0069】 在一些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之烷氧基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之 C_{2-7} 醯基、未經取代之具有2至7個碳之-C-羧基、未經取代之-C-醯醯胺基、及未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基。在一些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可獨立地為羥基或未經取代之 C_{1-6} 烷基。例如， R^{4a} 及 R^{4b} 之一者可為羥基，且 R^{4a} 及 R^{4b} 之另一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三級丁基、戊基（直鏈或支鏈）、及己基（直鏈或支鏈）。在一些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 之一者可為羥基，且 R^{4a} 及 R^{4b} 之另一者可為甲基。在其他實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)。在又其他實

施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基。如一個實例， R^{4a} 及 R^{4b} 之一者可為未經取代之 C_{1-6} 烷基（諸如甲基），且 R^{4a} 及 R^{4b} 之另一者可為未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基（諸如未經取代之甲基-次磺醯基）。在又其他實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可各自為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可各自為甲基。在一些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可一起形成可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基可獨立地可選地經以下置換：氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基、羰基、或 $-(NR^5)-$ ，且其中當 C_{1-6} 伸烷基經取代時，一或多個亞甲基可獨立地經選自鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷基之取代基取代。在其他實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 可與 Z^2 一起形成未經取代之單環 C_{3-6} 環烷基及未經取代之4、5、或6員雜環基。單環 C_{3-6} 環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。未經取代之4、5、或6員雜環基之實例包括但不限於三亞甲亞胺基、嗎啉基、哌啶基、及哌啶基。

【0070】 在包括上文段落中之彼等之一些實施例中， R^{4c} 可選自鹵素、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、及未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)。例如，當 R^{4c} 為鹵素時， R^{4c} 可為F、Cl、Br、或I。在包括上文段落中之彼等之一些實施例中， R^{4c} 可為羥基。在包括上文段落中之彼等之其他實施例中， R^{4c} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。 C_{1-6} 烷基之實例係在本文中描述。在包括上文段落中之彼等之一些實施例中， R^{4c} 可為甲基。在包括上文段落中之彼等之又其他實施例中， R^{4c} 可為未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)。

【0071】 如本文所述， R^2 可經  取代。  之實例包括但不限於以下：

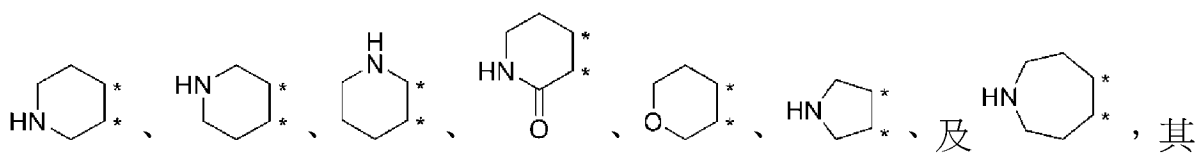


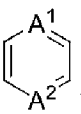
【0072】 在一些實施例中， R^3 可為氫。在其他實施例中， R^3 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。例如， R^3 可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、及三級丁基。

【0073】 在一些實施例中， A^1 可為 CR^{6A} 。在其他實施例中， A^1 可為N（氮）。在此段落中之彼等之一些實施例中， A^2 可為 CR^{6B} 。在其他實施例中， A^2 可為N。在一些實施例中， R^{6A} 可為氫。在其他實施例中， R^{6A} 可為鹵素。在又其他實施例中， R^{6A} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^{6B} 可為氫。在其他實施例中， R^{6B} 可為鹵素。在又其他實施例中， R^{6B} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。合適之鹵素及 C_{1-4} 烷基之實例係在本文中描述。在一些實施例中， A^1 及 A^2 可各自為N。在其他實施例中， A^1 可為CH；且 A^2 可為CH。在又其他實施例中， A^1 可為N；且 A^2 可為 CR^{6B} 。在又仍其他實施例中， A^1 可為 CR^{6A} ；且 A^2 可為N。

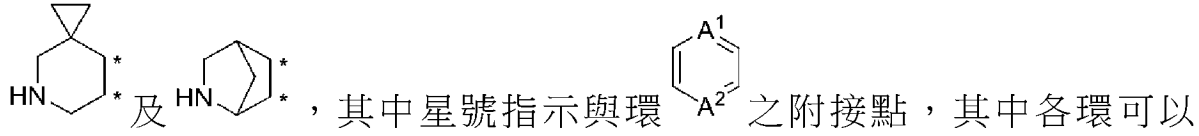
【0074】 在一些實施例中，環B可為可選地經取代之單環 C_{5-7} 環烷基。在其他實施例中，環B可為可選地經取代之5至7員單環雜環基。在又其他實施例中，環B可為可選地經取代之7至10員雙環雜環基。在一些實施例中，環B可為經取代之或未經取代之單環 C_5 環烷基。在其他實施例中，環B可為經取代之或未經取代之單環 C_6 環烷基。

【0075】 環B之環之實例包括以下：



中星號指示與環  之附接點，其中各環可以可選地在環碳處經取代，且其中各環可以可選地在環氮處經取代。當環氮經取代時，環NH基團之氫經取代基置換。

【0076】 環B之環之額外實例包括以下：



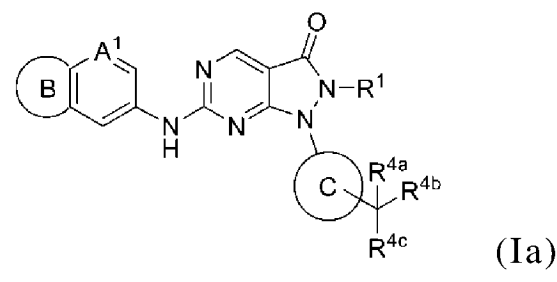
可選地在環碳處經取代，且其中各環可以可選地在環氮處經取代。當環氮經取代時，環NH基團之氫經取代基置換。

【0077】 當環B經取代時，附接至環B之氫之任一者可經用於「可選地經取代之(optionally substituted)」所列之取代基置換，包括附接至氮之任何氫。在一些實施例中，環B之氮可經取代。在一些實施例中，環B之至少一個碳可經取代。在一些實施例中，環B之一個碳可經取代。在一些實施例中，環B可在一個位置處經取代。在其他實施例中，環B可在兩個位置處經取代。在又其他實施例中，環B可在三個位置處經取代。在其他實施例中，環B可未經取代。

【0078】 在一些實施例中，環B經選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、可選地經取代之C₁₋₆烷基、可選地經取代之C₁₋₆鹵烷基、可選地經取代之C₃₋₆環烷基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、可選地經取代之雜環基、可選地經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之醯基、可選地經取代之-羥基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-C-醯胺基、可

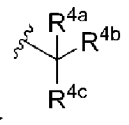
選地經取代之-C-醯胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-N-醯胺基、可選地經取代之-N-醯胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之單經取代之胺、可選地經取代之二經取代之胺、可選地經取代之單經取代之胺(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之二經取代之胺(C₁₋₆烷基)、及可選地經取代之磺醯基。在一些實施例中，環B經取代，經選自以下之一或多個取代基取代：可選地經取代之C₁₋₆烷基、可選地經取代之C₁₋₆鹵烷基、可選地經取代之C₃₋₆環烷基、可選地經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之醯基、可選地經取代之-C-醯胺基(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之-N-醯胺基、可選地經取代之單經取代之胺、可選地經取代之二經取代之胺、可選地經取代之單經取代之胺(C₁₋₆烷基)、可選地經取代之二經取代之胺(C₁₋₆烷基)、及可選地經取代之磺醯基。在一些實施例中，環B經選自以下之一或多個取代基取代：鹵素、未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之C₁₋₆鹵烷基、未經取代之C₃₋₆環烷基、未經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)、未經取代之醯基、未經取代之-C-醯胺基(C₁₋₆烷基)、未經取代之單經取代之胺、未經取代之二經取代之胺、未經取代之羥基(C₁₋₆烷基)、未經取代之單經取代之胺(C₁₋₆烷基)、未經取代之二經取代之胺(C₁₋₆烷基)、經取代之-N-醯胺基（其中經取代之-N-醯胺基可為-NH-C(=O)-(CH₂)₁₋₄-NR^{7A}R^{7B}，且R^{7A}及R^{7B}可獨立地為氫或未經取代之C₁₋₆烷基）、及未經取代之磺醯基（其中未經取代之磺醯基可為-S(=O)₂-未經取代之C₁₋₄烷基）。

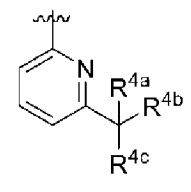
【0079】 在一些實施例中，式(I)化合物可具有式(Ia)或其醫藥上可接受之鹽之結構：

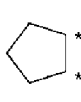
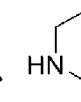
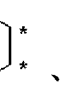


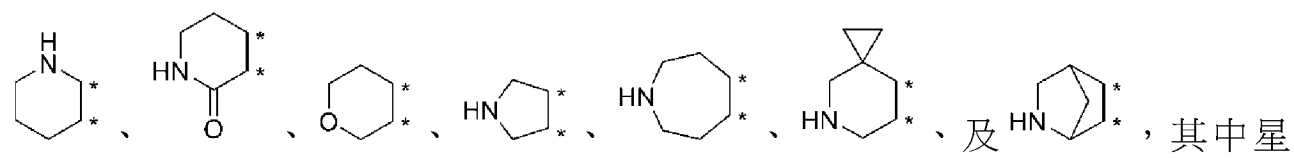
其中： R^1 可為未經取代之烯基；環C可為單環雜芳基； R^{4a} 可為羥基； R^{4b} 及 R^{4c} 可各自為未經取代之 C_{1-4} 烷基； A^1 可為CH或N；且環B可為可選地經取代之單環 C_{5-7} 環烷基、可選地經取代之5至7員單環雜環基、或可選地經取代之7至10員雙環雜環基，其中當環B經取代時，環B經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：鹵素、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、未經取代之 C_{3-6} 環烷基、未經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之醯基、未經取代之-C-醯胺基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之單經取代之胺、未經取代之二經取代之胺、未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之單經取代之胺(C_{1-6} 烷基)、未經取代之二經取代之胺(C_{1-6} 烷基)、經取代之-N-醯胺基，其中經取代之-N-醯胺基為-NH-C(=O)-(CH₂)₁₋₄-NR^{7A}R^{7B}，且 R^{7A} 及 R^{7B} 獨立地為氫或未經取代之 C_{1-6} 烷基、及未經取代之磺醯基，其中未經取代之磺醯基為-S(=O)₂-未經取代之 C_{1-4} 烷基-。

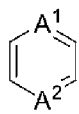
【0080】 在式(Ia)之一些實施例中， A^1 可為CH。在式(Ia)之一些實施例中， R^1 為-CH₂CH=CH₂。在式(Ia)之一些實施例中，環C可為含氮單

環雜芳基，諸如吡啶基。當環C為吡啶基時，環C及  可具有以下結構：

，其中 R^{4a} 可為羥基；且 R^{4b} 及 R^{4c} 可各自為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

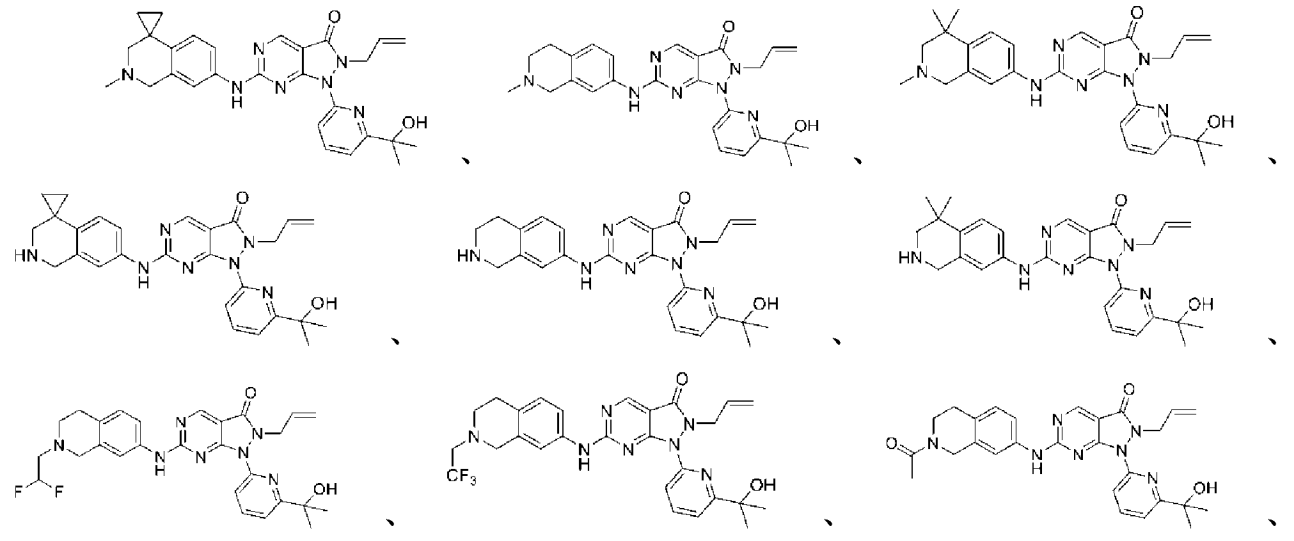
在式(Ia)之一些實施例中，環B可選自 、、、

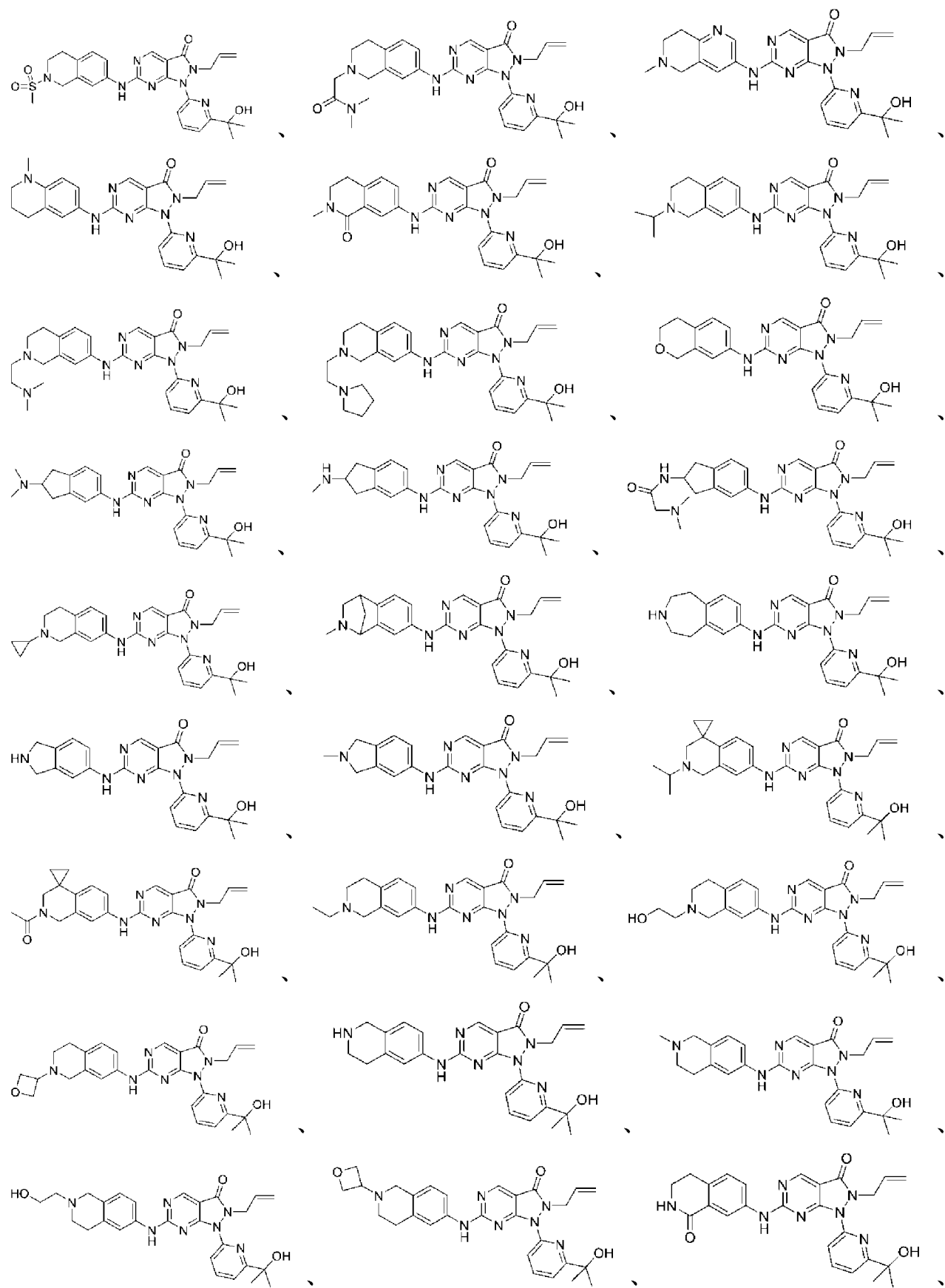


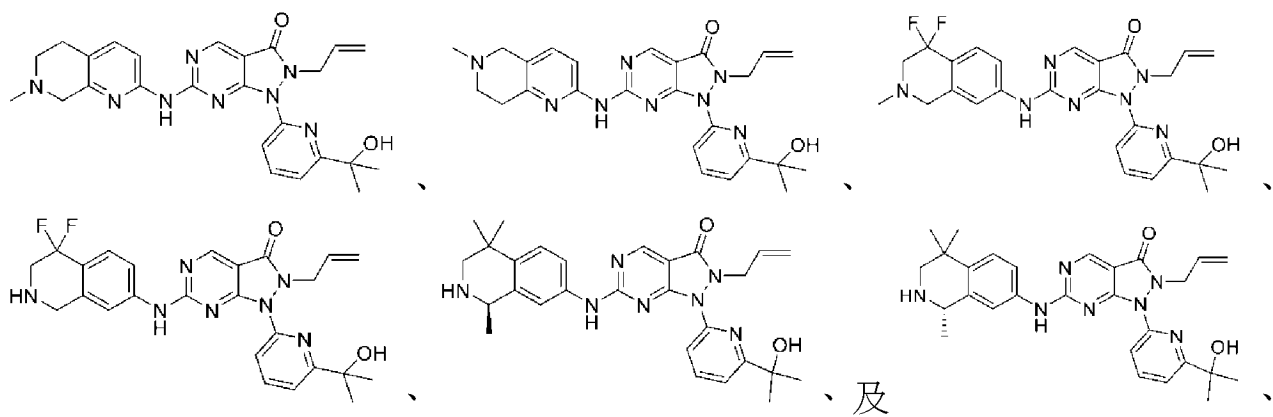
號指示與環  之附接點，其中各環可以可選地在環碳處經取代，且其中各環可以可選地在環氮處經取代。如本文所提供，環B可為未經取代或經一或多個取代基取代。例如，當環B經取代時，環B可經1、2、或3個取代基取代。

【0081】 在一些實施例中，式(I)及(Ia)之環B可經以下取代：氟、氯、甲基、乙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、環丙基、環丁基、氧坦基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ 吡咯啶基、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 吡咯啶基。

【0082】 式(I)化合物之實例包括：

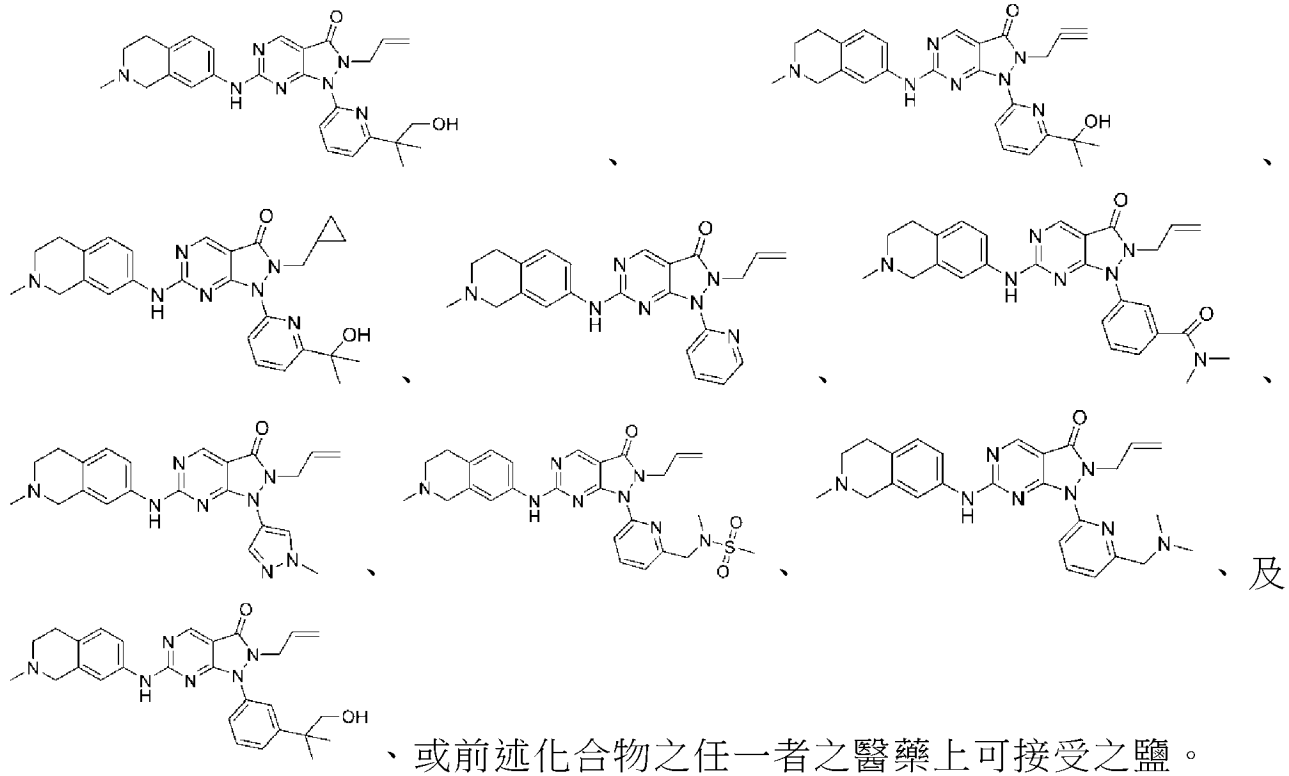






或前述化合物之任一者之醫藥上可接受之鹽。

【0083】 式(I)化合物之實例包括以下：



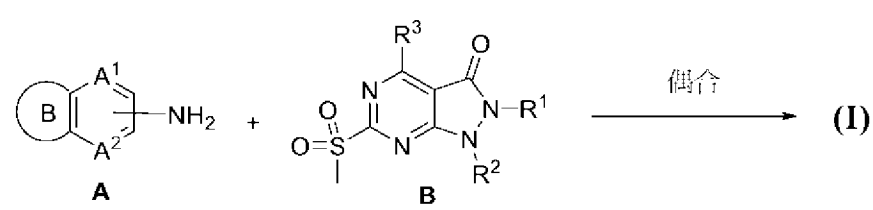
合成

【0084】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以各種方式由所屬技術領域中具有通常知識者使用如本文提供之詳細教導所指導之已知技術來製備。例如，在一個實施例中，式(I)化合物根據如本文所示之一般方案1來製備。

【0085】 通常，形成如一般方案1中所繪示之式(I)化合物的通式A與

B化合物之間之偶合反應可以類似於本文在實例中所述之反應的方式，藉由適當調整實例中描述之試劑及條件來進行。形成通式A及B起始化合物或其他前驅物所需之任何初步反應步驟可由所屬技術領域中具有通常知識者進行。在一般方案1中，A¹、A²、R¹、R²、R³、及環B可如本文所述。

一般方案1



醫藥組成物

【0086】 本文所述之一些實施例係關於一種醫藥組成物，其可包括有效量之一或多種本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【0087】 用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文揭示之一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分（諸如稀釋劑或載劑）之混合物。醫藥組成物促進化合物投予至生物體。醫藥組成物亦可藉由使化合物與無機或有機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸）反應來獲得。醫藥組成物通常將針對特定意圖投予途徑設計。

【0088】 用語「生理上可接受之(physiologically acceptable)」定義載劑、稀釋劑、或賦形劑，其不會消除化合物之生物活性及性質，亦不會對預期遞送組成物之動物引起明顯損傷或損害。

【0089】 如本文中所使用，「載劑(carrier)」係指促進化合物併入

細胞或組織中之化合物。例如（但不限於），二甲亞砜(DMSO)係經常利用的載劑，其促進許多有機化合物被攝入對象的細胞或組織中。

【0090】如本文中所使用，「稀釋劑(diluent)」係指醫藥組成物中缺乏明顯藥理學活性但可能為醫藥上必需或所欲之成分。例如，稀釋劑可用於增加質量過小而無法用於製造及/或投予之有效藥物的體積。其亦可為用於溶解將藉由注射、攝取或吸入投予之藥物的液體。所屬技術領域中常見形式的稀釋劑為緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液之pH及等滲性之磷酸鹽緩衝鹽水。

【0091】如本文中所使用，「賦形劑(excipient)」係指基本上惰性的物質，其經添加至醫藥組成物中以向該組成物提供（但不限於）體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等。例如，諸如抗氧化劑及金屬螯合劑之穩定劑為賦形劑。在一實施例中，醫藥組成物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑(diluent)」為一種類型的賦形劑。

【0092】在本文中描述之醫藥組成物本身可向人類患者投予，或可以其中彼等與其他活性成分（如在組合療法中）、或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合之醫藥組成物向人類患者投予。適當配方取決於選擇的投予途徑。配方及投予在本文中描述之化合物的技術為所屬技術領域中具有通常知識者已知。

【0093】在本文中揭示之醫藥組成物可以本身已知之方式製造，例如藉由習知之混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研調、乳化、囊封、包封、或製錠製程。此外，所含有的活性成分之量可有效達成其意圖目的。在本文中揭示之醫藥組合中使用的許多化合物可提供為含有醫藥上相容的相對離子之鹽。

【0094】 所屬技術領域存在多種投予化合物、鹽、及/或組成物之技術，包括但不限於口服、直腸、肺、局部、氣溶膠、注射、輸注、及非經腸遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、鼻內、及眼內注射。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可經口服投予。

【0095】 亦可以局部而非全身方式投予化合物、鹽、及/或組成物，例如經由將通常呈貯劑或持續釋放配方之化合物直接注射或植入至感染區域中。另外，可以標靶藥物遞送系統（例如塗佈組織特異性抗體之脂質體）投予化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。例如，可能需要鼻內或肺遞送以靶向呼吸疾病或病況。

【0096】 所欲時，組成物可呈現於可含有一或多個（含有活性成分之）單位劑型之包裝或分配裝置中。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，例如泡殼包裝。包裝或分配裝置可伴隨有投予說明。包裝或分配裝置亦可伴隨有與該容器關聯之通知來管理藥品的製造、使用或銷售，形式係由政府機構所規範，該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投予。舉例來說，該通知可為美國食品與藥品管理局批准用於處方藥的標籤或產品仿單。亦可製備可包括在相容醫藥載劑中配製的本文描述之化合物及/或鹽的組成物、置於適當容器中並標示用來治療所指示之病況。

治療用途及方法

【0097】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善及/或治療本文所述之癌症的方法，其可包括向患有本文所述之癌症的對象投予有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥

組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於改善及/或治療本文所述之癌症之藥物中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種用於改善及/或治療本文所述之癌症的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。

【0098】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製的方法，其可包括使該生長或該腫瘤與有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於抑制惡性生長或腫瘤之複製之藥物中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之又其他實施例係關於一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。

【0099】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的方法，其可包括使惡性生長或腫瘤與有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物

物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物接觸。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於改善或治療癌症之藥物中的用途，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。本文所述之仍其他實施例係關於一種用於改善或治療癌症的有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物，其可包括接觸惡性生長或腫瘤，其中該惡性生長或該腫瘤係由本文所述之癌症引起。

【0100】 本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）的方法，其可包括向來自本文所述之癌症的癌細胞提供有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現）之藥物中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性（例如，抑制TP53突變細胞中

WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或减少細胞中WEE1之過表現)的有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物。本文所述之一些實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或减少細胞中WEE1之過表現)的方法,其可包括向來自本文所述之癌症的癌細胞提供有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物。本文所述之其他實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或减少細胞中WEE1之過表現)的方法,其可包括使來自本文所述之癌症之癌細胞與有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物接觸,從而抑制WEE1之活性。

【0101】 本文所述之一些實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的方法,其可包括使用有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物來抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或减少細胞中WEE1之過表

現)。本文所述之其他實施例係關於一種有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物在製造用於藉由抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現)來改善或治療本文所述之癌症之藥物中的用途。本文所述之又其他實施例係關於一種用於藉由抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現)來改善或治療本文所述之癌症的有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物。本文所述之一些實施例係關於一種用於改善或治療本文所述之癌症的方法,其包括使癌細胞與有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物接觸,其中該化合物抑制WEE1之活性(例如,抑制TP53突變細胞中WEE1之活性、抑制TP53野生型細胞中WEE1之活性、抑制WEE1 p53缺陷細胞中之活性、及/或減少細胞中WEE1之過表現)。

【0102】 本文揭示之一些實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性的方法,其可包括向患有本文所述之癌症的對象或來自本文所述之癌症的癌細胞提供有效量之本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)或包括本文所述之化合物(例如,式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽)之醫藥組成物。本文揭示之其他實施例係關於一種有效量之

本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物在製造用於抑制WEE1之活性之藥物中的用途。本文揭示之又其他實施例係關於一種用於抑制WEE1之活性的本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物。

【0103】 合適之癌症之實例包括但不限於：腦癌、顱頸癌(cervicocerebral cancer)、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌（例如，非小細胞肺癌及小細胞肺癌）、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯(Wilm)氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英(Ewing)氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【0104】 如本文所述，癌症可對一或多種抗癌劑變得有抗性。在一些實施例中，本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）或包括本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）之醫藥組成物可用於治療及/或改善對一或多種抗癌劑（諸如，一或多種WEE1抑制劑）變得有抗性之癌症。對象可能已經產生抗性之抗癌劑之實例包括但不限於WEE1抑制劑（諸如AZD1775）。在一些實施例中，已經對一或多種抗癌劑變得有抗性之癌症可為本文所述之癌症。

【0105】 若干已知的WEE1抑制劑可能在所治療之對象中引起一或

多種非所欲副作用。非所欲副作用之實例包括但不限於血小板減少症、嗜中性球減少症、貧血症、腹瀉、嘔吐、噁心、腹痛、及便秘。在一些實施例中，本文所述之化合物（例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽）可降低與已知WEE1抑制劑相關之一或多種副作用之數目及/或嚴重性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可導致副作用（諸如本文所述之彼等之一者）之嚴重性與接受已知WEE1抑制劑（諸如AZD1775，正式名稱為MK1775（CAS No.: 955365-80-7，2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基胺基)-1,2-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮））之對象所經歷之相同副作用之嚴重性相比小25%。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽導致副作用之數目與接受已知WEE1抑制劑（例如，AZD1775）之對象所經歷之副作用之數目相比小25%。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽導致副作用（諸如本文所述之彼等之一者）之嚴重性與接受已知WEE1抑制劑（諸如，AZD1775）之對象所經歷之相同副作用之嚴重性相比小的範圍為約10%至約30%。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽導致副作用之數目與接受已知WEE1抑制劑（例如，AZD1775）之對象所經歷之副作用之數目相比小的範圍為約10%至約30%。

【0106】 在標題為「化合物(Compound)」之標題下，在第[0064]段至第[0079]段中描述之實施例之任一者中提供一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其可用於治療、改善癌症、及/或抑制癌症之生長，在該癌症中抑制WEE1之活性為有益的。

【0107】 如本文中所使用，「對象(subject)」係指作為治療、觀察或實驗目標的動物。「動物(Animal)」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎

動物，例如魚、甲殼類動物、爬蟲類及特別是哺乳動物。「哺乳動物(Mammal)」包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、犬、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴、黑猩猩及猿、及特別是人類。在一些實施例中，對象可以是人。在一些實施例中，對象可以是兒童及/或嬰兒，例如患有發燒的兒童或嬰兒。在其他實施例中，對象可為成人。

【0108】 如本文中所使用，用語「治療(treat)」、「治療(treating)」、「治療(treatment)」、「治療性(therapeutic)」及「療法(therapy)」不一定意指完全治愈或消除疾病或病況。可將疾病或病況之任何非所欲的徵象或症狀有任何程度的任何減輕視為治療及/或療法。另外，治療可包括可使對象對福祉或外觀的整體感覺惡化之行動。

【0109】 用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」及「有效量(effective amount)」用於指示引發指示生物或藥物反應之活性化化合物或醫藥製劑的量。例如，治療有效量之化合物、鹽、或組成物可為預防、減輕、或改善疾病或病況之症狀、或延長所治療對象之存活所需的量。此反應可以在組織、系統、動物、或人類中發生，且包括減輕所治療疾病或病況之徵象或症狀。鑒於在本文中提供之揭露，有效量之判定完全在所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍以內。在本文中揭示之化合物作為劑量所需之治療有效量將視投予途徑、所治療動物（包括人類）類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。劑量可經設計以達成所欲效應，但將視例如體重、飲食、併用藥物及醫學技術領域中具有通常知識者將認可之其他因素之因素而定。

【0110】 例如，有效量之化合物或輻射為導致以下結果之量：(a)由癌症引起之一或多種症狀減少、減輕、或消除，(b)腫瘤大小減小，(c)腫

瘤消除，及/或(d)腫瘤之長期疾病穩定（生長停滯）。在肺癌（諸如非小細胞肺癌）之治療中，治療有效量為減輕或消除咳嗽、呼吸短促、及/或疼痛之量。作為另一個實例，有效量或治療有效量之WEE1抑制劑為導致WEE1活性及/或磷酸化（諸如CDC2之磷酸化）降低之量。WEE1活性之降低為所屬技術領域中具有通常知識者已知的，且可以藉由分析WEE1內在激酶活性及下游受質磷酸化來判定。

【0111】 在治療中使用所需的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的量不僅隨所選特定化合物或鹽而變化，而且亦隨投予途徑、所治療疾病或病況之性質及/或症狀、及患者之年齡及狀況而變化，且將最終由主治醫師或臨床醫師裁量。在投予醫藥上可接受的鹽之情況下，劑量可以游離鹼形式計算。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，在某些情況下，可能需要以超過或甚至遠超過本文所述劑量範圍之量投予本文揭示之化合物，以有效及積極地治療特別是侵襲性疾病或病況。

【0112】 然而，通常，合適之劑量將常常在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg之範圍內。例如，合適之劑量可在約0.10 mg/kg至約7.5 mg/kg體重/天，諸如約0.15 mg/kg至約5.0 mg/kg/接受者體重/天、約0.2 mg/kg至約4.0 mg/kg/接受者體重/天、或介於其間之任何量的範圍內。化合物可以單位劑型投予；例如，每單位劑型含有1至500 mg、10至100 mg、5至50 mg、或介於其間之任何量的活性成分。

【0113】 化合物可方便地以單一劑量或以在合適間隔下投予之劃分劑量來呈現，例如，以每天兩個、三個、四個或更多個亞劑量。亞劑量本身可進一步劃分成例如多次不連續的寬鬆間隔開投予。

【0114】 如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知的，欲投予

之有用體內劑量及特定投予模式將視年齡、體重、病痛嚴重性及所治療哺乳動物物種、所採用之特定化合物及所採用之這些化合物的特定用途而變化。有效劑量水準，即達成所欲結果所需的劑量水準之判定，可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法，例如人類臨床試驗、體內研究、及體外研究來完成。例如，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之適用劑量可藉由比較其體外活性及動物模型中之體內活性來判定。這種比較可藉由與已建立之藥物（諸如順鉑及/或吉西他濱）比較來進行

【0115】 劑量及時間間隔可經個別地調節，以提供足以維持調節效應之活性部份之血漿水準或最小有效濃度(MEC)。各化合物之MEC將有所不同，但可自體內及/或體外資料估計。達成MEC所需之劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，可使用HPLC檢定或生物檢定來判定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來判定。組成物應使用維持血漿水準高於MEC達10至90%的時間、較佳地介於30至90%之間的時間且最佳的是介於50至90%之間的時間的方案投予。在局部投予或選擇性吸收之情況下，藥物之局部有效濃度可能與血漿濃度無關。

【0116】 應注意，主治醫師會瞭解如何及何時因毒性或器官功能異常而終止、中斷或調整投予。相反地，主治醫師亦瞭解若臨床反應不充足（排除毒性），則將治療調整至較高水準。管理所關注病症時投予劑量之量值將隨所治療疾病或病況之嚴重性及投予途徑而異。疾病或病況之嚴重程度可例如部分地依據標準預後評估方法來評估。另外，劑量及可能的給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而異。與以上討論之計畫類似的計畫可用於獸醫學。

【0117】 可使用已知方法評估本文揭示之化合物、鹽、及組成物之

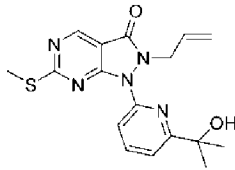
功效及毒性。例如，特定化合物或共用某些化學部份之化合物亞組之毒物學可藉由判定對細胞系（例如哺乳動物且較佳人類細胞系）之體外毒性來建立。此類研究之結果通常可預測在動物（例如哺乳動物）或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型（諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴）中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法（例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗）來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

實例

【0118】 額外實施例在下列實例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意圖限制申請專利範圍之範圍。

中間物1

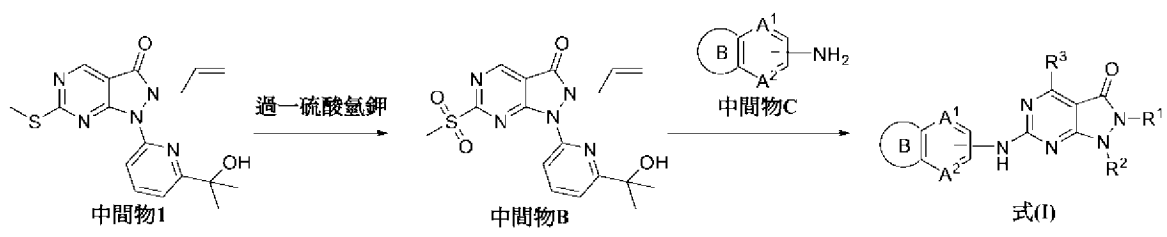
2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲基硫)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0119】 根據 WO 2008/133866 及 Matheson 等人，ACS Chemical Biology (2016) 11(4):921-930 製備中間物1，該等文獻出於合成中間物1之有限目的特此以引用方式併入。

一般程序A

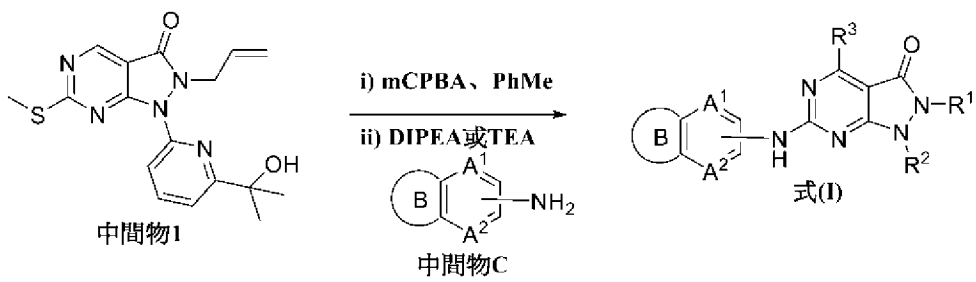
兩步偶合方法



【0120】 在RT（室溫）下向**中間物1**（1當量）於THF/水（0.2至0.5 M）中之溶液中添加過一硫酸氫鉀(oxone)（3當量），且將反應物攪拌1 h。將反應物用水稀釋且用EA萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈淡黃色半固體狀之**中間物B**。向攪拌之**中間物B**（1當量）於甲苯（0.3至0.5 M）中之溶液中添加DIPEA（3當量）及**中間物C**（1當量）。將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物用水稀釋，用EA萃取，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析法或逆相HPLC純化，得到產物**式(I)**。

一般程序B

一鍋偶合方法

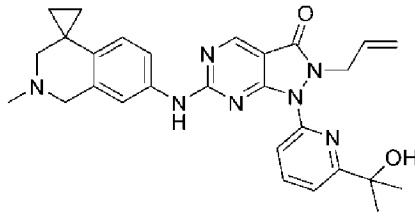


【0121】 向**中間物1**（1當量）於甲苯（0.2至0.5 M）中之溶液中添加mCPBA（2.0當量）。將反應物在室溫下攪拌1 h。添加DIPEA（5.0當量）及相應的胺（1.0當量）。將反應物在室溫下攪拌24 h。添加

NaHCO₃，且將混合物用EA萃取3次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析法或逆相HPLC純化，得到產物式(I)。

實例1

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺-[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0122】 將2-(2-碘苯基)乙酸（100 g，381.67 mmol）溶於MeOH（400 mL）中。在室溫下在攪拌之情況下添加SOCl₂（34 mL，458.01 mmol），且將反應混合物在60℃加熱1 h。將溶劑在真空中去除。將所得粗材料溶解於乙酸乙酯（250 mL），用飽和NaHCO₃（1 × 100 mL）、鹽水（1 × 100 mL）洗滌且乾燥(Na₂SO₄)。將溶劑去除，得到呈棕色油狀之2-(2-碘苯基)乙酸甲酯（100 g，95%）。MS (ESI) m/z 276.9 [M+H]⁺。

【0123】 向2-碘苯甲酸甲酯（100 g，362.31 mmol）於DMF（350 mL）中之溶液中添加氰化銅(I)（35.6 g，398.55 mmol）。將所得混合物在130℃下攪拌5 h。將反應物用5% NH₄OH水溶液（350 mL）稀釋。在攪拌30 min後，將混合物用CH₂Cl₂（3 × 200 mL）萃取。將有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，且在減壓下濃縮。將所得粗混合物藉由急速層析法（SiO₂，7% EA/石油醚）純化，得到呈棕色油狀之2-(2-氰基苯基)乙酸甲酯（56

g, 86%)。MS (ESI) m/z 176.0 $[M+H]^+$ 。

【0124】將氫化鈉 (14.5 g, 604.20 mmol) 懸浮於無水DMF (500 mL)中。將混合物在 N_2 下冷卻至 $0^\circ C$ 。在 $0^\circ C$ 下向此溶液中添加DMF (50 mL)中之2-(2-氰基苯基)乙酸甲酯 (53 g, 302.87 mmol)，且在室溫下攪拌20 min。接著在 $0^\circ C$ 下向反應混合物中添加1,2-二溴乙烷 (52.4 mL, 605.7 mmol)。將反應物在 $0^\circ C$ 下攪拌30 min，且在室溫下攪拌1 h。反應完成後，添加冷水(300 mL)，且將混合物用乙酸乙酯(3×750 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌且濃縮。將所得粗混合物藉由急速層析法 (SiO_2 , 5% Ea/石油醚)純化，得到呈黃色油狀之1-(2-氰基苯基)環丙烷-1-羧酸甲酯 (40 g, 65%)。MS (ESI) m/z 202.1 $[M+H]^+$ 。

【0125】向鋼彈(steel bomb)中添加1-(2-氰基苯基)環丙烷羧酸甲酯 (38 g, 56.18 mmol)、MeOH (500 mL)及雷氏鎳(19 g)。將混合物在室溫下在50 PSI氫下攪拌15 h。反應完成後，將反應混合物透過矽藻土墊過濾，且用30% MeOH:DCM洗滌。將溶劑去除，且將所得粗產物藉由急速層析法 (SiO_2 , 30% EA/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-3'-酮 (25 g, 78%)。MS (ESI) m/z 174.0 $[M+H]^+$ 。

【0126】向1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-3'-酮 (25 g, 144.51 mmol)之硫酸溶液(650 mL)中添加硝酸鉀 (15.4 g, 152.48 mmol)達5 min。將反應物攪拌10 min，且接著傾至冷水中。將沉澱物經由過濾去除，且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-3'(2'H)-酮 (20 g, 63%)。MS (ESI) m/z 219.0 $[M+H]^+$ 。

【0127】向 $NaBH_4$ (10.4 g, 275.3 mmol)於THF (40 mL)中之 $0^\circ C$

懸浮液中添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (47.3 mL, 366.4 mmol), 接著攪拌1 h。向該反應物中添加7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-3'(2'H)-酮 (20 g, 91.74 mmol) 於THF (400 mL)中之溶液。將混合物在回流下加熱2 h。將反應物冷卻, 且用飽和 NaHCO_3 中和。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物溶於EtOH中且添加HCl (5N)。將混合物在回流下加熱1 h。將反應物冷卻, 接著將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用飽和 NaHCO_3 中和, 且將水層用氯仿萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮, 得到7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (14.6 g, 78%)。MS (ESI) m/z 205.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0128】向7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (14.6 g, 71.57 mmol) 於MeOH (400 mL)中之溶液中添加 NaCNBH_3 (9.8 g, 157.45 mmol)。添加甲醛 (37%水溶液, 5.8 mL, 213.10 mmol)及乙酸 (4.0 mL, 71.57 mmol)。將反應物在室溫下攪拌4 h。將反應物用飽和 NaHCO_3 中和。將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物用水稀釋, 且用5% MeOH:DCM (3 $\times$ 200 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮。將所得粗混合物藉由急速層析法 (SiO_2 , 3% MeOH/DCM)純化, 得到呈灰白色固體狀之2'-甲基-7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (11.5 g, 73%)。MS (ESI) m/z 219.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

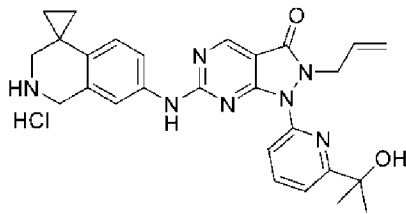
【0129】向鋼彈中添加2'-甲基-7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (1.5 g, 6.88 mmol), 隨後添加MeOH (50 mL)及雷氏鎳 (0.75 g)。將反應混合物在室溫下在 H_2 氣氛下攪拌3 h。完成後, 將反應混合物透過矽藻土墊過濾, 且用30% MeOH:DCM洗滌。將濾液濃縮且乾燥, 得到呈淡黃色固體狀之2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹

啉]-7'-胺 (0.78 g, 63%)。MS (ESI) m/z 189.2 $[M + H]^+$ 。

【0130】根據一般程序B使用2'-甲基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺製備實例1。熔點：115至117°C； 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.68 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 0.93-0.79 (m, 4H); MS (ESI) m/z 498.2 $[M+H]^+$ 。

實例2

2-丙烯基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮鹽酸鹽



【0131】在0°C下向經攪拌之7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (3 g, 14.63 mmol) 於1,4-二噁烷： H_2O (45 mL, 2:1) 中之溶液中添加1 N NaOH (15 mL)。5 min後，在0°C下添加二碳酸二三級丁酯 (3.7 mL, 16.91 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物用 $KHSO_4$ (pH：2至3) 酸化，接著將混合物用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。將所得粗混合物藉由管柱層析法 (SiO_2 , 20% EA/石油醚) 純化，得到呈淡黃色固

體狀之7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯 (2.5 g, 56%)。MS (ESI) m/z 249.0 $[M-C_4H_8+H]^+$ 。

【0132】在室溫下向經攪拌之7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯 (1.0 g, 3.28 mmol) 於EtOH (50 mL)中之溶液中添加氯化亞錫 (3.74 g, 19.67 mmol)，隨後添加氯化銨 (1.04 g, 19.672 mmol)。將反應物在70℃下攪拌1 h。反應完成後，將粗反應物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，且將pH用飽和NaHCO₃調整至pH 8至9。將混合物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH: DCM (3 × 100 mL)洗滌且濃縮，得到呈灰白色固體狀之7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯 (615 mg, 93%)。MS (ESI) m/z 275.4 $[M+H]^+$ 。

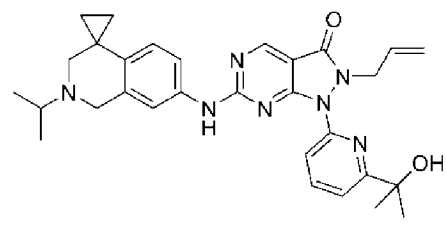
【0133】根據一般程序B使用7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯製備7'-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯。MS (ESI) m/z 584.6 $[M+H]^+$ 。

【0134】在0℃下向經攪拌之7'-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基胺基)-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯 (110 mg, 0.22 mmol) 於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(2 mL)中之4.0 M HCl。將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物在減壓下濃縮且用二乙醚(2×)共蒸餾，得到呈灰白色固體狀之**實例2** (110 mg, 88%)。熔點：246至248℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.30 (br s, 1H), 9.29 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H),

5.72-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.11-1.05 (d, J=5.6 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 484.2 [M+H]⁺。

實例3

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2'-異丙基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0135】 向經攪拌之7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (0.7 g, 3.41 mmol) 於DMF (6 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.88 g, 13.66 mmol)，隨後添加2-碘丙烷 (0.68 mL, 6.83 mmol)。將反應物在室溫下攪拌6 h。添加水(50 mL)，且將混合物用EA (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。將粗反應物藉由管柱層析法 (SiO₂, 30% EA/石油醚純化，得到呈淡黃色液體狀之2'-異丙基-7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (0.45 g, 53%)。MS (ESI) m/z 247.3 [M+H]⁺。

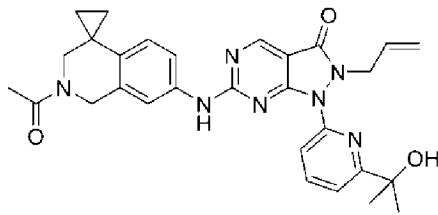
【0136】 在室溫下向經攪拌之2'-異丙基-7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (0.38, 1.54 mmol) 於乙醇(12 mL)中之溶液中添加SnCl₂ (1.75 g, 9.27 mmol)，隨後添加NH₄Cl (0.48 g, 9.23 mmol)。將反應物在70℃下攪拌1 h。完成後，將粗反應物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，且將pH用飽和NaHCO₃調整至pH 8至9。將混合

物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH: DCM (3 × 100 mL)洗滌且濃縮，得到呈黃色固體狀之2'-異丙基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺 (0.18 g, 54%)。MS (ESI) m/z 217.2 [M+H]⁺。

【0137】根據一般程序B使用2'-異丙基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-胺製備**實例3**。熔點：118至120℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.17 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=18.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.00-0.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 [M+H]⁺。

實例4

6-((2'-乙醯基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0138】在0℃下向經攪拌之7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (500 mg, 2.45 mmol) 於THF (10 mL)中之溶液中添加Et₃N (0.825 mL, 6.13 mmol)。5 min後，在0℃下添加乙醯氯 (0.19 mL, 2.69 mmol)。將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物用水稀釋且用EA (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用水(15 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)

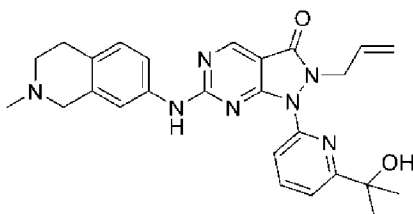
且濃縮。將殘餘物用戊烷研製，得到呈淡黃色固體狀之1-(7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮 (386 mg, 63%)。MS (ESI) m/z 247.3 $[M+H]^+$ 。

【0139】在室溫下向經攪拌之1-(7'-硝基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮 (380 mg, 1.54 mmol) 於EtOH (20 mL)中之溶液中添加SnCl₂ (1.76 g, 9.27 mmol)，隨後添加NH₄Cl (0.49 g, 9.27 mmol)。將反應物在70℃下攪拌1 h。完成後，將粗反應物在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋，且將pH用飽和NaHCO₃調整至pH 8至9。將反應物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH:DCM (3 × 100 mL)洗滌且濃縮，得到呈淺黃色液體狀之1-(7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮(305 mg, 91%)。MS (ESI) m/z 217.3 $[M+H]^+$ 。

【0140】根據一般程序B使用1-(7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-基)乙酮製備**實例4**。熔點：181至183℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, VT NMR at 80℃) δ 10.27 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 7.76 (d, J=10 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62 (d, J=10 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.04-4.83 (m, 3H), 4.70-4.66 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 0.99-0.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 526.3 $[M+H]^+$ 。

實例5

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0141】 在4℃下向濃H₂SO₄溶液(62 mL)中滴加1,2,3,4-四氫異喹啉 (15 g, 112.78 mmol), 使溫度保持低於15℃。在4℃下向攪拌之混合物中添加NaNO₃ (12.5, 148.80 mmol), 使內部溫度低於10℃。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物添加至NH₄OH (185 mL)至最終pH = 8。將混合物用DCM (3 × 150 mL)萃取, 用鹽水(75 mL)洗滌且乾燥(Na₂SO₄)。將溶劑去除。將所得粗品溶於EtOH(50 mL)中, 且添加濃HCl (14 mL)。將所得固體過濾, 且用二乙醚洗滌, 得到7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (13 g, 86%) 作為異構物混合物。MS (ESI) m/z : 179.1 [M+H]⁺。

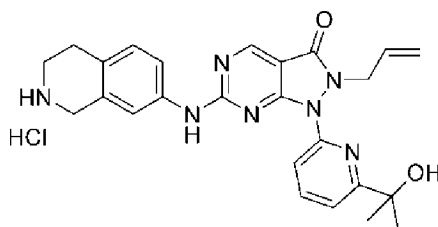
【0142】 向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (10 g, 56.18 mmol) 於無水1,2-二氯乙烷(200 mL)中之溶液中添加福馬林 (2.3 mL, 61.80 mmol, 37% 甲醛水溶液), 隨後添加NaCNBH₃ (52 g, 245.35 mmol)。將反應物在室溫下劇烈攪拌24 h。將溶劑在真空中去除, 且將混合物用EA (200 mL)稀釋。在劇烈攪拌之情況下添加飽和NaHCO₃ (200 mL)。將各層分離, 且將水層用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將合并之有機層乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮, 得到棕色油。將粗產物藉由層析法 (SiO₂, MeOH/DCM) 純化, 得到3-位向異構物之混合物 (5 g, 26.041 mmol)。將位向異構物之混合物(4 g)藉由SFC-Prep (Lux直鏈澱粉-2, (4.6 × 250 mm), 90% CO₂:10% 0.5% DEA於乙醇中) 純化, 得到2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.5 g)。MS (ESI) m/z 193.0 [M+H]⁺。

【0143】 向經攪拌之2-甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（700 mg，3.64 mmol）於EtOH（75 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（350 mg）。將反應物在H₂氣氛下在室溫下攪拌3 h。完成後，將粗反應物透過矽藻土墊過濾，且用30% MeOH: DCM（3 × 10 mL）洗滌。將溶劑去除，得到呈淡黃色固體狀之2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺（560 mg，94%）。MS (ESI) m/z 163.2 [M+H]⁺。

【0144】 根據一般程序B使用2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備實例5。熔點：213至215℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.77 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 472.5 [M+H]⁺。

實例6

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮鹽酸鹽



【0145】 在0℃下向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（4 g，22.41 mmol）於1,4-二噁烷：H₂O（2:1，60 mL）中之溶液中添加1 N

NaOH (20 mL)。5 min後，在0℃下添加二碳酸二三級丁酯 (5.66 mL, 24.68 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物用KHSO₄ (pH：2至3) 酸化，接著將混合物用EA (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(25 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。將所得粗品藉由管柱層析法 (SiO₂, 20% EA/石油醚) 純化，得到呈淡黃色固體狀之7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (4.8 g, 77%)。MS (ESI) m/z 223.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0146】 向經攪拌之7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (3.5 g, 12.59 mmol) 於EtOH (50 mL)中之溶液中添加濕10% Pd/C (3 g)，且將反應物在H₂氣氛下在室溫下攪拌3 h。反應完成後，將粗反應物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH:DCM (3 × 100 mL)洗滌且濃縮，得到呈淺黃色液體狀之7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (2.6 g, 83%)。MS (ESI) m/z 193.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

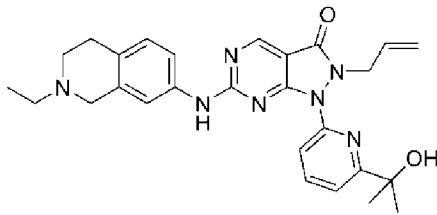
【0147】 根據一般程序B使用7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯製備7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯。MS (ESI) m/z 558.3 [M+H]⁺。

【0148】 在0℃下向經攪拌之7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (130 mg, 0.23 mmol) 於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(2 mL)中之4.0 M HCl。將混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物在減壓下濃縮且用二乙醚(2x)共蒸餾，得到呈灰白色固體狀之**實例6** (92 mg, 83%)。熔點：234至236℃；¹H NMR (DMSO-d₆,

400 MHz) δ 10.24 (br s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.39 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.5 [M+H]⁺。

實例7

2-烯丙基-6-((2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0149】向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（5 g，28.09 mmol）於DMF（20 mL）中之溶液中添加K₂CO₃（15.5 g，112.36 mmol），隨後添加乙基碘（4.4 mL，56.18 mmol）。將反應物在室溫下攪拌3 h。添加水（50 mL），且將混合物用乙酸乙酯（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（25 mL）洗滌，乾燥（Na₂SO₄）且在真空中濃縮。將所得粗殘餘物藉由管柱層析法（SiO₂，30% EA/石油醚）純化，得到呈淡黃色液體狀之2-乙基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（3.1 g，54%）。MS (ESI) m/z 207.1 [M+H]⁺。

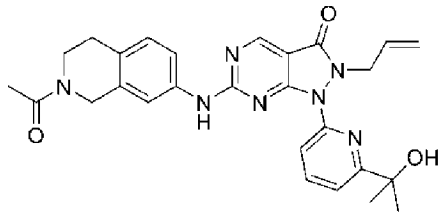
【0150】向經攪拌之2-乙基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（3.1 g，15.05 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加濕10% Pd/C（3 g），且將

反應物在室溫下在H₂氣氛下攪拌3 h。完成後，將反應物透過矽藻土墊過濾，且用30% MeOH:DCM (3 × 100 mL)洗滌且濃縮，得到呈黃色液體狀之2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺 (2.1 g, 79%)。MS (ESI) m/z 177.0 [M+H]⁺。

【0151】 根據一般程序B使用2-乙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備實例7。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.98 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.75 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.12 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 486.5 [M+H]⁺。

實例8

6-((2-乙醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0152】 在0℃下向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1 g, 5.62 mmol) 於THF (15 mL)中之溶液中添加Et₃N (1.6 mL, 14.04)。5 min後，在0℃下添加乙醯氯 (0.35 mL, 5.62 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物用水(15 mL)稀釋，且用EA (2 × 50 mL)萃取。將

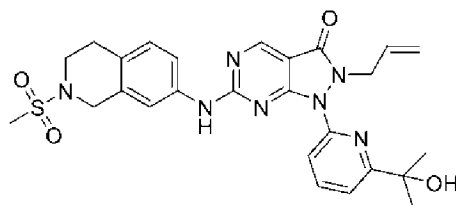
合併之有機層用水(15 mL)、鹽水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。將粗混合物用戊烷研製，得到呈淡黃色固體狀之1-(7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酮 (600 mg, 50%)。MS (ESI) m/z 221.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0153】 向經攪拌之1-(7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酮 (600 mg, 2.72 mmol) 於EtOH (30 mL)中之溶液中添加濕10% Pd/C (600 mg)，且將反應物在 H_2 氣氛下攪拌3 h。完成後，將粗反應物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH:DCM (3 × 30 mL)洗滌且濃縮，得到呈淺黃色液體狀之1-(7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酮 (320 mg, 62%)。MS (ESI) m/z 191.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0154】 根據一般程序B使用1-(7-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)乙酮製備**實例8**。熔點：222至224°C； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.26 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.61 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.0$ Hz, 1 Hz), 2.10 (s 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 500.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例9

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0155】 在0℃下向經攪拌之7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (500 mg, 2.45 mmol) 於DMF (5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.55 g, 11.23 mmol)。5 min後，在0℃下添加甲磺醯氯 (0.4 mL, 5.62 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌3 h。將反應物用水稀釋，且用EA (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用水(15 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。將粗品用戊烷研製，得到呈淡黃色固體狀之2-(甲基磺醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (505 mg, 70%)。MS (ESI) m/z 257.3 [M+H]⁺。

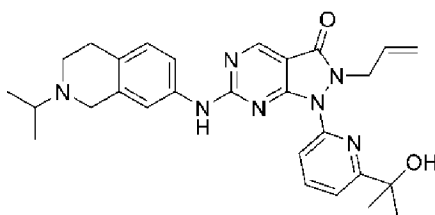
【0156】 在室溫下向經攪拌之2-(甲基磺醯基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (500 mg, 1.95 mmol) 於EtOH (20 mL)中之溶液中添加氯化亞錫 (2.26 g, 11.72 mmol)，隨後添加NH₄Cl (0.621 g, 11.72 mmol)。將反應物在70℃下攪拌1 h。完成後，將反應物在減壓下濃縮，用水稀釋，用飽和NaHCO₃水溶液鹼化 (pH 8至9)，透過矽藻土墊過濾且用30% MeOH:DCM (3 × 100 mL)洗滌。將濾液濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺 (356 mg, 80%)。MS (ESI) m/z 227.2 [M+H]⁺。

【0157】 根據一般程序B使用2-(甲基磺醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備實例9。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.28 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m,

1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.44 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 536.2 $[M+H]^+$ 。

實例10

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



【0158】向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（4 g，22.47 mmol）於DMF（20 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3 （12.42 g，89.88 mmol），隨後添加2-碘丙烷（11.23 mL，112.35 mmol）。將反應物在室溫下攪拌6 h。向反應物中添加水（50 mL），且將反應物用EA（2 × 100 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（25 mL）洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法（ SiO_2 ，30% EA/石油醚）純化，得到呈淡黃色液體狀之2-異丙基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（3.2 g，65%）。MS (ESI) m/z 221.0 $[M+H]^+$ 。

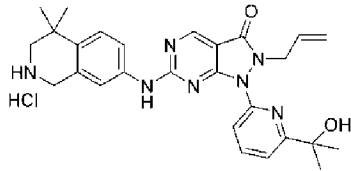
【0159】向經攪拌之2-異丙基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.4 g，1.81 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加濕10% Pd/C（0.3 g），且將反應物在 H_2 氣氛下攪拌3 h。反應完成後，將粗反應物透過矽藻土墊過濾，用30% MeOH:DCM（3 × 100 mL）洗滌且濃縮，得到呈棕色油狀之2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺（0.280 g，81%）。MS (ESI) m/z 191.2

$[M+H]^+$ 。

【0160】 根據一般程序B使用2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備實例10。熔點：159至161°C； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.97 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.87 (sep, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 1.08 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.5 $[M+H]^+$ 。

實例11

2-烯丙基-6-((4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮鹽酸鹽



【0161】 根據U.S. 7,507,748合成4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉，該文獻出於合成4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉之有限目的特此以引用方式併入。

【0162】 在0°C下向經攪拌4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (750 mg, 3.66 mmol) 於1,4-二噁烷： H_2O (2:1, 12 mL) 中之溶液中添加1N NaOH溶液(4 mL)。將反應物攪拌5 min且添加 Boc_2O (0.92 mL, 4.02 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物用 KHSO_4 (pH：2至3) 酸化，且用EA (2 $\times$ 50 mL)萃取。將合併之有

機層用水(25 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法(SiO_2 ，20% EA/石油醚)純化，得到呈淡黃色液體狀之4,4-二甲基-7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(700 mg，63%)。MS (ESI) m/z 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0163】在室溫下向經攪拌之4,4-二甲基-7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(0.7 g，2.29 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加 SnCl_2 (2.6 g，13.72 mmol)，隨後添加 NH_4Cl (0.72 g，13.72 mmol)。將反應物在70°C加熱1 h。在藉由TLC之反應完成後，將反應物在真空中濃縮。將殘餘物溶於水中，用飽和 NaHCO_3 (pH：8至9)鹼化，且透過矽藻土過濾。將濾液用30% MeOH: DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(500 mg，79%)。MS (ESI) m/z 277.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

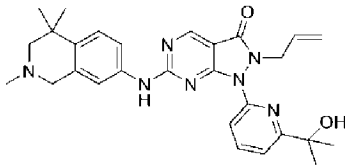
【0164】根據一般程序A使用7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯製備7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯。將粗殘餘物藉由逆相HPLC(水/ CH_3CN ，0.1%甲酸)純化，得到呈灰白色固體狀之(170 mg，22%)標題物；MS (ESI) m/z 586.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0165】在0°C下向7-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基-胺基)-4,4-二甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(170 mg，0.290 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(10 mL)中之4 N HCl。將冰浴去除，且

將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物在減壓下濃縮，且將殘餘物用二乙醚共蒸餾，得到呈灰白色固體狀之**實例11** (160 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.32 (br s, 1H), 9.12 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.05 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.0 (d, J=4.8 Hz, 1H) 4.69 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (m, 6H); MS (LCMS) m/z 486.3 [M+H]⁺。

實例12

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0166】 在0℃下將經攪拌之4,4-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1.0 g, 4.85 mmol) 之溶液溶於DCE (20 mL)中，添加甲醛 (37%水溶液) (0.8 mL, 7.28 mmol)，隨後添加NaCNBH₃ (4.46 g, 21.36 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物用1N NaOH淬滅，用水(50 mL)稀釋，且用EA (2 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用冷水、鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由管柱層析法 (SiO₂, 15% EA/石油醚) 純化，得到呈黃色固體狀之2,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (900 mg, 84%)；MS (ESI) m/z 221.1 [M+H]⁺。

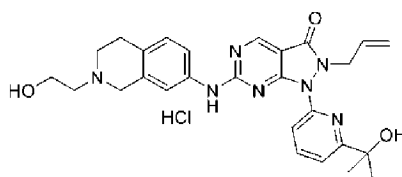
【0167】 在室溫下向經攪拌之2,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異

喹啉 (500 mg , 2.26 mmol) 於 EtOH (30 mL) 中之溶液中添加 SnCl₂ (2.58 g , 13.57 mmol) 及 NH₄Cl (0.72 g , 13.57 mmol) 。將反應物在 70℃ 加熱 1 h 。在藉由 TLC 之反應完成後，將反應物在真空中濃縮，用水稀釋，且用飽和 NaHCO₃ (pH : 8 至 9) 鹼化。將混合物透過矽藻土墊過濾，且將濾液用 30% MeOH:DCM (3 × 100 mL) 萃取。將合併之有機層乾燥 (Na₂SO₄) ，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺 (400 mg , 92%) 。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.15 (s, 6H) 。

【0168】 根據一般程序 A 使用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺合成實例 12 。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.22 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.23 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 500.3 [M+H]⁺ 。

實例 13

2-烯丙基-6-((2-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮鹽酸鹽



【0169】向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（3.0 g，16.85 mmol）於DMF（80 mL）中之溶液中添加 K_2CO_3 （9.3 g，67.42 mmol），隨後添加(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷（8.0 g，33.71 mmol）。將反應物在室溫下攪拌6 h。添加水（200 mL），且將混合物用 Et_2O （2 × 200 mL）萃取。將合併之有機層用鹽水（100 mL）洗滌，乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法（ SiO_2 ，15% EA/石油醚）純化，得到呈棕色油狀之2-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（2.0 g，35%）；MS (LCMS) m/z 337.2 $[M+H]^+$ 。

【0170】在室溫下向經攪拌之2-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)乙基)-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（1.0 g，2.98 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加 $SnCl_2$ （3.38 g，17.86 mmol），隨後添加 NH_4Cl （0.946 g，17.86 mmol）。將反應物在70°C下攪拌1 h。完成後，將溶劑在真空中去除，用水稀釋，用飽和 $NaHCO_3$ 溶液鹼化（pH 8至9），且透過矽藻土墊過濾。將混合物用30% MeOH:DCM（3 × 100 mL）萃取，乾燥（ Na_2SO_4 ）且濃縮，得到呈棕色半固體狀之2-(2-(三級丁基二甲基-矽基氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺（750 mg，82%）；MS (LCMS) m/z 307.2 $[M+H]^+$ 。

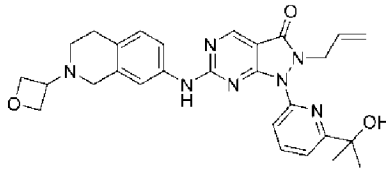
【0171】根據一般程序A使用2-(2-(三級丁基二甲基-矽基氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備2-烯丙基-6-(2-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮；MS (LCMS) m/z 616.4 $[M+H]^+$ 。

【0172】在0°C下向經攪拌之2-烯丙基-6-(2-(2-(三級丁基二甲基矽基氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-

基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮 (130 mg, 0.21 mmol) 於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(2 mL)中之4.0 M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物在真空中濃縮且用二乙醚共蒸餾(2x)，得到呈灰白色固體狀之**實例13** (103 mg, 97%)。mp：210至212℃；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.47 (brs, 1H), 10.35 (brs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.46 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 502.3 [M+H]⁺。

實例14

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(氧坦-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0173】 在0℃下向經攪拌之7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (850 mg, 4.77 mmol) 於MeOH (10 mL)中之溶液中添加氧坦-3-酮 (152 mg, 0.77 mmol) 及ZnCl₂ (1.7 g, 23.87 mmol)，隨後添加NaCNBH₃ (3.2 g, 23.87 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌3 h。將反應物用水(25 mL)稀釋，且用EA (3 × 20 mL)萃取。將有機層乾燥

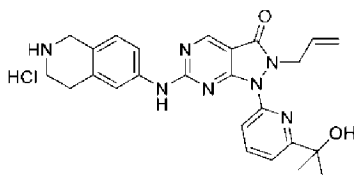
(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮。將粗化合物藉由管柱層析法（中性氧化鋁）純化，得到呈灰白色固體狀之7-硝基-2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（750 mg，68%）。MS (ESI) m/z 235.3 [M+H]⁺。

【0174】向經攪拌之7-硝基-2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉（750 mg，3.20 mmol）於MeOH（5 mL）中之溶液中添加10%濕Pd/C（150 mg，20% w/w）。將反應物在H₂下攪拌16 h。將反應物透過矽藻土墊過濾，且將濾液在真空中濃縮，得到2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺（600 mg，91%）；MS (ESI) m/z 205.3 [M+H]⁺。

【0175】根據一般程序A使用2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-胺製備實例14。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 4H), 4.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 514.2 [M+H]⁺。

實例15

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫

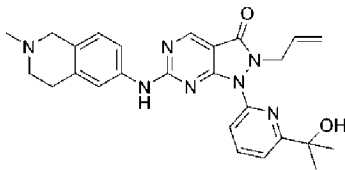


【0176】 根據一般程序A使用6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯製備6-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯；MS (ESI) m/z 558.3 [M+H]⁺。

【0177】 在0℃下向6-(2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基-胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (120 mg, 0.22 mmol) 於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(10 mL)中之4M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物在減壓下濃縮。添加二乙醚，且將反應物濃縮。重複此過程，隨後在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之**實例15** (114 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.16 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74-4.68 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.00 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.3 [M+H]⁺。

實例16

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

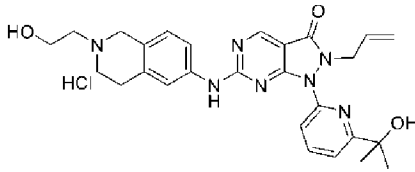


【0178】 在0℃下向經攪拌之6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (500 mg, 2.01 mmol) 於THF (10 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (382 mg, 10.07 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在60℃下攪拌16 h。將反應物用飽和Na₂SO₄淬滅，且接著將反應物透過矽藻土墊過濾。將濾液乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色半固體狀之2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺 (350 mg)。MS (ESI) m/z 163.0 [M+H]⁺。

【0179】 根據一般程序A使用2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺合成實例16。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 472.2 [M+H]⁺。

實例17

2-烯丙基-6-((2-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫



【0180】 向經攪拌之6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (4 g, 16.13 mmol) 於甲苯(40 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.82 mL, 16.13 mmol)，隨後添加鄰苯二甲酸酐 (2.63 g, 17.74 mmol)。將反應

物在回流下攪拌16 h。完成後，將反應物冷卻至室溫，用EA (200 mL)稀釋，且用飽和 NaHCO_3 (2 × 50 mL)、水(50 mL)、及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空下蒸發，得到呈淺棕色固體狀之6-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (5.1 g, 85%產率)；MS (ESI) m/z 401.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0181】 在0℃下向經攪拌之6-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (2 g, 5.29 mmol) 於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中添加二噁烷(20 mL)中之4 M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。在藉由TCL之反應完成後，將溶劑在減壓下蒸發。將粗殘餘物用正戊烷研製，得到呈灰白色固體狀之2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)異吡啶啉-1,3-二酮鹽酸鹽 (1.6 g, 94%)。MS (ESI) m/z 279.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0182】 向室溫的2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)異吡啶啉-1,3-二酮鹽酸鹽 (2 g, 7.19 mmol) 於丙酮(20 mL)中之溶液中添加(2-溴乙氧基)(三級丁基)二甲基矽烷 (2.58 g, 10.79 mmol)，隨後添加 K_2CO_3 (2.98 g, 21.58 mmol)。將反應物在50℃下攪拌24 h。完成後，將反應物用EA (200 mL)稀釋且用飽和 NaHCO_3 (100 mL)、水(100 mL)、及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在真空下蒸發。將粗品藉由管柱層析法 (SiO_2 , 5% EA/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之2-(2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)異吡啶啉-1,3-二酮 (1.1 g, 35%)；MS (ESI) m/z 437.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0183】 向經攪拌之2-(2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)異吡啶啉-1,3-二酮 (500 mg, 1.14 mmol) 於

EtOH:H₂O (9:1, 10 mL) 中之溶液中添加NH₂NH₂ (0.07 mL, 2.29 mmol)。將反應物在室溫下攪拌1 h。在藉由TLC之反應完成後，將反應物濃縮，溶於DCM (10 mL)中且攪拌10 min。接著將反應混合物過濾以分離沉澱固體。將濾液在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺 (240 mg, 68%)；MS (ESI) m/z 307.4 [M+H]⁺。

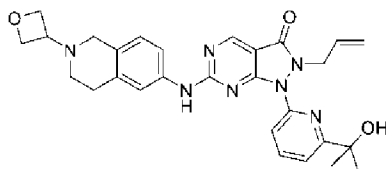
【0184】根據一般程序A使用2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺合成2-烯丙基-6-((2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮；MS (ESI) m/z 617.1 [M+H]⁺。

【0185】向0°C經攪拌之2-烯丙基-6-((2-(2-((三級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (300 mg, 0.49 mmol) 於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加二噁烷(1 mL)中之4 M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。在藉由TLC之反應完成後，將溶劑在減壓下去除，且將殘餘物用二乙醚研製，得到呈黃色固體狀之**實例17** (233 mg, 95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.78 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.99 (dd, J=10.0, 0.8 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=17.2, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.86 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.44-3.19

(m, 4H), 3.05-2.97 (m, 1H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 502.5 $[M+H]^+$ 。

實例18

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0186】 向經攪拌之0℃ 6-胺基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (1 g, 4.02 mmol) 於DCM (15 mL)中之溶液中添加Et₃N (1.7 mL, 12.07 mmol)，隨後添加(CF₃CO)₂O (0.85 mL, 6.03 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。反應完成後，將反應物用DCM (20 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃ (2×20 mL)、水(20 mL)、及鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空下蒸發，得到呈棕色固體狀之6-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (1.2 g, 81%)；MS (ESI) m/z 289.4 $[(M-tBu)+H]^+$ 。

【0187】 向經攪拌之0℃ 6-(2,2,2-三氟乙醯胺基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (5.7 g, 16.56 mmol) 於DCM (30 mL)中之溶液中添加二噁烷(30 mL)中之4 M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將溶劑去除，且將殘餘物用飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)處理，且用DCM (3 × 100 mL)萃取。將合併之有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空下蒸發，得到2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)乙醯胺 (3.8 g, 94%)。MS (ESI) m/z 245.3 $[M+H]^+$ 。

【0188】 向2,2,2-三氟-N-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)乙醯胺 (3.8

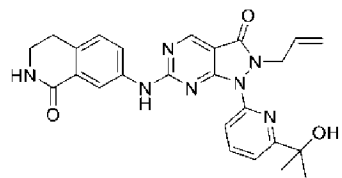
g, 15.57 mmol) 於DCM (38 mL)中之溶液中添加氧呔-3-酮 (1.12 g, 15.57 mmol) 及催化量之 AcOH。將反應物在室溫下攪拌 1 h。添加 Na(OAc)₃BH (9.9 g, 46.72 mmol), 且將反應物在室溫下攪拌 16 h。在藉由 TLC 之反應完成後, 將反應物用 DCM (100 mL) 稀釋, 且用飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌。將經分離之有機層用水 (100 mL) 及鹽水 (100 mL) 洗滌, 乾燥 (Na₂SO₄) 且在真空下蒸發, 得到 2,2,2-三氟-N-(2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)乙醯胺 (2.8 g, 60%) ; MS (ESI) m/z 301.3 [M+H]⁺。

【0189】 向經攪拌之室溫的 2,2,2-三氟-N-(2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)乙醯胺 (450 mg, 1.50 mmol) 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (0.62 g, 4.50 mmol)。將反應物在 70°C 下攪拌 32 h。將反應物過濾, 且將濾液蒸發。將粗材料藉由管柱層析法 (SiO₂, 30% EA/石油醚) 純化, 得到 2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺 (220 mg, 72%) ; MS (ESI) m/z 205.2 [M+H]⁺。

【0190】 根據一般程序 A 使用 2-(氧呔-3-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺製備 **實例18**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 514.5。

實例19

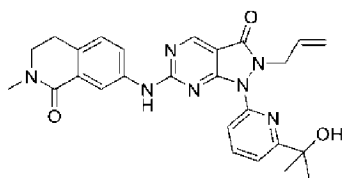
7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-侧氧基-2,3-二氢-1H-吡
啉并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



【0191】 根據一般程序B使用可商購之7-胺基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮製備**實例19**。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.43 (brs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.06 (t, J=10.8 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.89 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.99 (d, J=14.0 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.72 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.86 (t, J=8.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 472.2 [M+H]⁺。

實例20

7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-侧氧基-2,3-二氢-1H-吡
啉并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



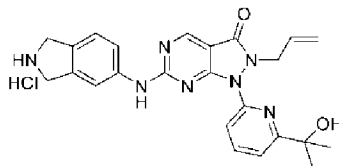
【0192】 根據WO 2016/086200製備7-胺基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮，該文獻出於合成7-胺基-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮之有

限目的特此以引用方式併入。

【0193】 根據一般程序A使用7-胺基-2-甲基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮製備實例20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.00 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.94 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 486.3 [M+H]⁺。

實例21

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-(異吲哚啉-5-基胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫



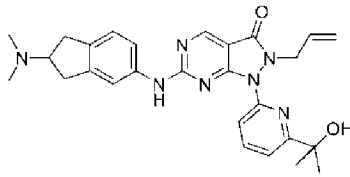
【0194】 根據一般程序A使用5-胺基異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯製備5-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯；MS (ESI) m/z 544.3 [M+H]⁺。

【0195】 向經攪拌之0°C 5-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)異吲哚啉-2-羧酸三級丁酯 (105 mg, 0.19 mmol) 於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加於1,4-二噁烷(3 mL)中之4M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪

拌2 h。將反應混合物在減壓下濃縮且用Et₂O共蒸餾，得到呈灰白色固體狀之**實例21** (90 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆,) δ 10.42 (br s, 1H), 9.58 (br s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.73-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.54-4.46 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 444.2 [M+H]⁺。

實例22

2-烯丙基-6-((2-(二甲基氨基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



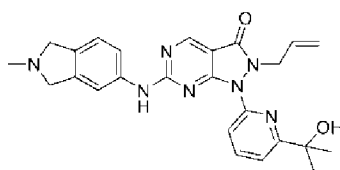
【0196】 在0℃下向經攪拌之5-硝基-1H-茚-2(3H)-酮 (1 g, 5.65 mmol) 於DCM (15 mL) 中之溶液中添加AcOH (1.6 mL, 28.25 mmol)，隨後添加N,N-二甲胺 (2M於THF中) (5.6 mL, 11.30 mmol)。15 min後，添加NaCNBH₃ (4.79 g, 22.60 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物濃縮，用水稀釋，且將pH用1N NaOH調整至11。將混合物用5% MeOH:DCM (2 × 300 mL)萃取。將合併之有機層用水(15 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮，得到呈深色油狀之N,N-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺 (1.1 g, 94%)；MS (LCMS) m/z 207.0。

【0197】 向經攪拌之室溫的N,N-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺 (1.09 g, 5.27 mmol) 於EtOH (50 mL)中之溶液中添加SnCl₂ (5.5 g, 28.98 mmol), 隨後添加NH₄Cl (1.54 g, 28.98 mmol)。將反應物在70°C下攪拌1 h。完成後, 將反應物在減壓下濃縮, 用水稀釋, 且將pH用飽和NaHCO₃調整 (pH 8至9)。將反應物透過矽藻土墊過濾, 用30% MeOH: DCM (3 × 100 mL)萃取且濃縮, 得到呈棕色固體狀之N,N-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺 (550 mg, 59%) ; MS (LCMS) m/z 177.1 [M+H]⁺。

【0198】 根據一般程序A使用N,N-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-2,5-二胺製備**實例22**。mp : 186至188°C ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.18 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.04-2.89 (m, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.46 (s, 6H); MS (LCMS) m/z 486.3 [M+H]⁺。

實例23

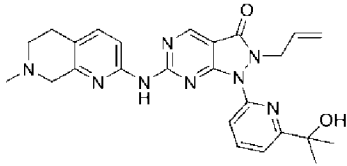
2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((2-甲基異吲哚啉-5-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0199】 根據一般程序A使用可商購之2-甲基異吲哚啉-5-胺製備實例23。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 458.2 [M+H]⁺。

實例24

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0200】 在壓力管中，向經攪拌之4-碘吡啶-3-胺（12 g，54.54 mmol）於DMF（50 mL）中之溶液中添加TEA（11.01 g，109.08 mmol）、Pd(OAc)₂（3.67 g，5.45 mmol）、及(鄰甲苯基)₃P（3.32 g，10.90 mmol）。將溶液用氬氣脫氣，隨後添加丙烯酸乙酯（6.544 g，65.44 mmol）。將反應混合物在80℃加熱16 h。將反應物用EA（200 mL）稀釋，用水(2 × 100 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法（SiO₂，EA/石油醚）純化，得到呈半固體狀之(E)-3-(3-胺基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯（6.0 g，57%）；MS (ESI) m/z 193.0 [M+H]⁺。

【0201】 在室溫下向經攪拌之(E)-3-(3-胺基吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (5.0 g, 26.04 mmol) 於EtOH (60 mL)中之溶液中添加NaOEt (21%於EtOH w/v中, 42 mL, 130.2 mmol)。將反應物在80°C下攪拌2 h。將反應物在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法 (SiO₂, 3% MeOH/DCM) 純化, 得到呈灰白色固體狀之1,7-噻啉-2(1H)-酮 (900 mg, 23%) ; MS (ESI) m/z 147.0[M+H]⁺。

【0202】 將1,7-噻啉-2(1H)-酮 (900 mg, 6.16 mmol) 懸浮於EtOH (6 mL)中且在70°C加熱10 min。添加苄基溴(6 mL)。將混合物回流16 h且接著冷卻至室溫。將沉澱固體過濾, 用EtOH洗滌, 且在真空下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之7-苄基-2-側氧基-1,2-二氫-1,7-噻啉-7-鎘 (1.3 g, 89%)。MS (ESI) m/z 237.1 [M+H]⁺。

【0203】 向經攪拌之0°C 7-苄基-2-側氧基-1,2-二氫-1,7-噻啉-7-鎘 (1.3 g, 5.49 mmol) 於EtOH (10 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (1.037 g, 27.42 mmol)。將反應物在0°C下攪拌30 min。將反應物溫熱至室溫, 且添加6N HCl (3 mL)。將混合物在室溫下攪拌90 min。將pH使用2N NaOH溶液調整至10, 且接著用EA (2 × 100 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)乾燥, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之7-苄基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (850 mg) ; MS (ESI) m/z 241.1 [M+H]⁺。

【0204】 在鋼彈中, 向經攪拌之7-苄基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (900 mg, 3.75 mmol) 於MeOH (8.0 mL)中之溶液中添加Pd/C (300 mg)及TFA (0.5 mL)。將反應物在室溫下在H₂氣氛(50 psi)下攪拌5 h。將反應物透過矽藻土墊過濾, 且將濾液在減壓下濃縮, 得到呈半固體

狀之5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (TFA鹽) (700 mg, 66%) ; MS (ESI) m/z 151.0 $[M+H]^+$ 。

【0205】 向經攪拌之5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (TFA鹽) (700 mg, 4.66 mmol) 於MeOH (10 mL)中之溶液中添加多聚甲醛 (1.4 g, 46.6 mmol) 及Pd/C (500 mg)。將反應物在H₂下攪拌16 h。將反應混合物透過矽藻土墊過濾，且將濾液在減壓下濃縮，得到呈半固體狀之7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (600 mg, 78%) ; MS (ESI) m/z 165.1 $[M+H]^+$ 。

【0206】 將POCl₃ (4 mL)及7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2(1H)-酮 (600 mg, 3.65 mmol) 之混合物回流48 h。將反應混合物在減壓下濃縮，且將殘餘物溶於水中。將pH用飽和NaHCO₃調整至8，且將混合物用DCM中之10% MeOH (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之2-氯-7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉 (250 mg, 37%) ; MS (ESI) m/z 183.1 $[M+H]^+$ 。

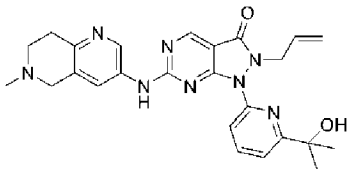
【0207】 在壓力管中，向經攪拌之2-氯-7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉 (250 mg, 1.37 mmol) 於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加二苯甲酮亞胺 (495 mg, 2.74 mmol) 及Cs₂CO₃ (1.113 g, 3.42 mmol)。將混合物用氬氣脫氣10 min，接著向反應混合物中添加Xantphos (79 mg, 0.14 mmol) 及Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0.07 mmol)。將反應物加熱至100°C達16 h。將反應物冷卻至室溫，透過矽藻土墊過濾，且用10% MeOH/DCM洗滌。將濾液在減壓下濃縮，得到呈半固體狀之粗品N-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噻啉-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺(1.0 g)。MS (ESI) m/z 328.1 $[M+H]^+$ 。

【0208】 向經攪拌之N-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噁啉-2-基)-1,1-二苯基甲亞胺 (1.0 g, 3.05 mmol) 於MeOH (10 mL)中之溶液中添加NH₂OH·HCl (1.059 g, 15.25 mmol)。將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物在減壓下濃縮，且將殘餘物溶於水(30 mL)中且用EA (1 × 20 mL)萃取。將水層之pH使用飽和NaHCO₃調整至8，且將混合物用10% MeOH/DCM (3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噁啉-2-胺 (120 mg, 79%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 164.1 [M+H]⁺。

【0209】 根據一般程序A製備中間物B (120 mg)。在0°C下向經攪拌之7-甲基-5,6,7,8-四氫-1,7-噁啉-2-胺 (120 mg, 0.74 mmol) 於THF (4 mL)中之溶液中添加1M THF LiHMDS (2.2 mL, 2.20 mmol)，隨後添加中間物B (290 mg, 0.74 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物用飽和NH₄Cl (20 mL)淬滅，且用EA (2 × 15 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由逆相HPLC (乙腈, 10 mM NH₄HCO₃) 純化，得到呈灰白色固體狀之實例24 (22 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.4 [M+H]⁺。

實例25

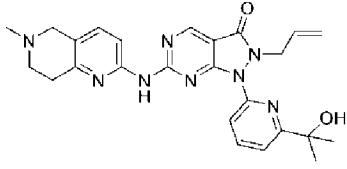
2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0210】 根據一般程序A使用可商購之6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-3-胺製備實例25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.99 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=18.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.2 [M+H]⁺。

實例26

2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-2-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

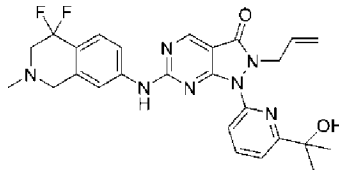


【0211】 根據一般程序A製備粗品中間物B (170 mg)。向經攪拌之6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-噻啶-2-胺 (170 mg, 1.04 mmol) 於THF (5

mL)中之溶液中添加LiHMDS (1M於THF中) (3.2 mL, 3.13 mmol)。將反應物攪拌10 min且冷卻至0°C。添加THF (5 mL)中之**中間物B** (447 mg, 1.15 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌1 h。將反應物用飽和NH₄Cl (5 mL)淬滅，且用EA (2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在減壓下濃縮。將所得粗化合物用乙腈研製，得到呈灰白色固體狀之**實例26** (70 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 473.4 [M+H]⁺。

實例27

2-烯丙基-6-((4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



【0212】 在室溫下向經攪拌之2-溴-5-氯苯甲腈 (15 g, 69.76 mmol) 於DMSO (150 mL)中之溶液中添加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯 (35.22 g, 174.4 mmol) 及銅粉 (23.05 g, 362.75 mmol)。將反應物加熱至65°C，且攪拌16 h。將反應物傾至10% KH₂PO₄水溶液中，且在室

溫下攪拌30 min。將反應物用EA (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀之2-(4-氯-2-氰基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (17 g，粗品)。將濃 H_2SO_4 (50 mL)及2-(4-氯-2-氰基苯基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (17 g，65.63 mmol)之混合物在室溫下攪拌20 h。將反應混合物傾至冰水中且用EA (2 × 200 mL)萃取。將合併之有機層用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法 (SiO_2 ，EA/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之7-氯-4,4-二氟異喹啉-1,3(2H,4H)-二酮 (2.5 g，15%)。MS (ESI) m/z 230.40 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0213】 在0°C下將 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (6.14 g，43.28 mmol)滴加至經攪拌之 NaBH_4 (1.23 g，32.46 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌1 h。添加於THF (10 mL)中之7-氯-4,4-二氟異喹啉-1,3(2H,4H)-二酮 (2.5 g，10.82 mmol)，且將反應物回流2 h。將pH使用飽和 NaHCO_3 調整至8，且接著將混合物在減壓下濃縮。將混合物溶於EtOH (30 mL)中。添加6N HCl (1 mL)，且將混合物回流1 h。將反應物在減壓下濃縮，且將殘餘物溶於水(20 mL)中。將pH使用飽和 NaHCO_3 溶液調整至8，且用EA (2 × 20 mL)萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉 (2.2 g，98%)；MS (ESI) m/z 204.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0214】 向經攪拌之7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉 (2.2 g，10.83 mmol)於甲酸(30 mL)中之溶液中添加多聚甲醛 (3.24 g，108.3 mmol)，且將混合物在100°C加熱16 h。將反應物在減壓下濃縮，且將殘餘物溶於水(15 mL)中。將pH使用飽和 NaHCO_3 調整至8，且將混合物用

EA (2 × 10 mL)萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法(SiO_2 ，EA/石油醚)純化，得到呈灰白色固體狀之7-氯-4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.2 g, 51%)；MS (ESI) m/z 218.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

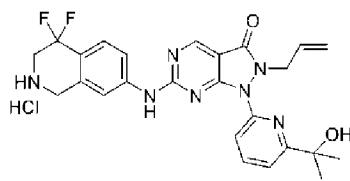
【0215】根據一般程序A製備中間物B (2.2 g)。在0°C下向經攪拌之中間物B (2.2 g, 5.65 mmol)於異丙醇(25 mL)中之溶液中滴加 NH_3 水溶液(10 mL)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌30 min。將混合物用DCM (2 × 10 mL)萃取，且將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。將粗化合物用二乙醚研製，得到呈灰白色固體狀之2-烯丙基-6-胺基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(530 mg, 29%)；MS (ESI) m/z 327.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0216】向經攪拌之2-烯丙基-6-胺基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(1.0 g, 3.07 mmol)及7-氯-4,4-二氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.665 g, 3.07 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加NaOtBu (0.588 g, 6.13 mmol)。將所得溶液用氬氣脫氣10 min。添加Brettphos (65 mg, 0.122 mmol)及G3預催化劑(27 mg, 0.03 mmol)，且將混合物在微波中在100°C加熱2 h。將反應混合物透過矽藻土墊過濾，且用DCM中之10% MeOH洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法(SiO_2 ，EA/石油醚)純化。將化合物藉由逆相HPLC(水/乙腈，0.1%甲酸)進一步純化，得到呈白色固體狀之實例27 (35 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 6.07-5.94 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.19 (d,

$J=17.6$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.07 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.43 (s, 6H); MS (ESI) m/z 508.13 $[M+H]^+$ 。

實例28

2-烯丙基-6-((4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫



【0217】 在 0°C 下向經攪拌之7-氯-4,4-二氟-1,2,3,4-四氫異喹啉 (3.8 g, 18.71 mmol) 於DCM (40 mL)中之溶液中添加DIPEA (9.78 mL, 56.13 mmol) 二碳酸二三級丁酯 (6.24 mL, 28.06 mmol)。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌16 h。將反應物用DCM (150 mL)稀釋，且用水(200 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法 (SiO_2 , 20% EA/石油醚) 純化，得到呈灰白色固體狀之7-氯-4,4-二氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (3.5 g, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.0 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0218】 向經攪拌之2-烯丙基-6-胺基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (1.0 g, 3.07 mmol) 及7-氯-4,4-二氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (0.929 g, 3.07 mmol) 於

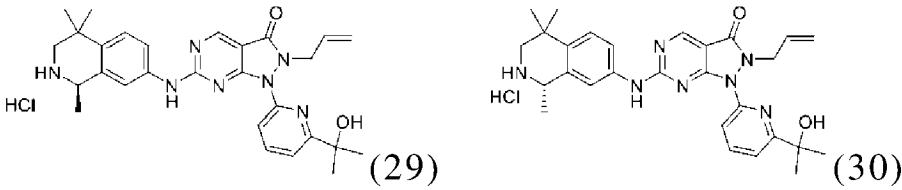
1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液中添加NaOtBu (0.588 g, 6.13 mmol)。將所得溶液用氬氣脫氣。添加Brettphos (65 mg, 0.122 mmol) 及G₃預催化劑 (27 mg, 0.03 mmol)。將所得混合物在微波中在100℃加熱2 h。將反應物透過矽藻土墊過濾，且用DCM中之10% MeOH洗滌。將濾液在減壓下濃縮。將粗化合物藉由逆相HPLC (乙腈, 10 mM NH₄HCO₃) 純化，得到呈白色固體狀之7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-4,4-二氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(100 mg)；MS (ESI) m/z 594.2 [M+H]⁺。

【0219】 在0℃下向經攪拌之7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-4,4-二氟-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (100 mg, 0.17 mmol) 於Et₂O (4 mL)中之溶液中滴加Et₂O (3 mL)中之2M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。將反應物在減壓下濃縮，且將殘餘物用戊烷及二乙醚研製，得到呈淡黃色固體狀之**實例28** (73 mg, mmol, 82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (br s, 1H), 10.13 (br s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.08 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (t, J=11.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) m/z 494.2 [M+H]⁺。

實例29及30

(R)-2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫(29)
(S)-2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-6-((1,4,4-三甲基-1,2,3,4-

四氫異喹啉-7-(基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮氯化氫(30)



【0220】 向經攪拌之室溫的2-甲基-2-苯基丙-1-胺（3 g，20.10 mmol）於吡啶（1.78 mL，22.11 mmol）中之溶液中添加Ac₂O（2.28 mL，24.12 mmol）。將反應物加熱至90℃達2 h。完成後，將反應物傾至冰中，且添加濃HCl（20 mL）。將水層用EA（2 × 20 mL）萃取。將合併之萃取物用飽和NaHCO₃（30 mL）洗滌，乾燥（Na₂SO₄）且在減壓下蒸發。將粗混合物藉由管柱層析法（SiO₂，20% EA/己烷）純化，得到N-(2-甲基-2-苯基丙基)乙醯胺（2.7 g，70%）；MS (ESI) m/z 192.4 [M+H]⁺。

【0221】 將於PPA（200 mL，10體積）中之N-(2-甲基-2-苯基丙基)乙醯胺（20 g，104.5 mmol）加熱至200℃達3 h。完成後，將混合物傾至冰上，且用NH₃水溶液鹼化。將混合物用EA（3 × 100 mL）萃取。將合併之萃取物用鹽水（200 mL）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），且在減壓下蒸發，得到1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉（15 g，83%）；MS (ESI) m/z 174.2 [M+H]⁺。

【0222】 在0℃下向經攪拌之1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉（8 g，46.17 mmol）於MeOH（10 mL）中之溶液中添加NaBH₄（2.07 g，55.40 mmol）。將反應物在室溫下攪拌2 h。完成後，將反應物濃縮，且將混合物分配在飽和NH₄Cl與EA之間。將有機層分離，乾燥（Na₂SO₄）且在減壓下蒸發。將粗混合物藉由管柱層析法（SiO₂，3% MeOH/DCM）純化，得

到化合物1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（4.8 g，59%）；MS (ESI) m/z 176.2 $[M+H]^+$ 。

【0223】在-10℃下向經攪拌之1,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（400 mg，2.71 mmol）於H₂SO₄（4 mL）中之溶液中滴加HNO₃（0.1 mL，2.44 mmol）。將反應物在-10℃下攪拌2 h。完成後，將反應物傾至碎冰上，用飽和NaHCO₃溶液（200 mL）鹼化，且用EA（2 × 300 mL）萃取。將有機層用鹽水（300 mL）洗滌，乾燥（Na₂SO₄），且在減壓下蒸發，得到呈油狀之1,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（420 mg）；MS (ESI) m/z 221.1 $[M+H]^+$ 。

【0224】向經攪拌之室溫的粗品1,4,4-三甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氫異喹啉（420 mg，1.91 mmol）於DCM（6 mL）中之溶液中添加TEA（0.4 mL，2.86 mmol）及二碳酸二三級丁酯（0.52 mL，2.29 mmol）。將反應物在室溫下攪拌1 h。完成後，將反應物用DCM（20 mL）稀釋且用水（20 mL）洗滌。將有機層乾燥（Na₂SO₄）且在減壓下蒸發。將粗混合物藉由管柱層析法（SiO₂，3% MeOH/DCM）純化，得到呈棕色油狀之1,4,4-三甲基-7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯（430 mg，70%）；MS (ESI) m/z 265.2 $[M-tBu+H]^+$ 。

【0225】向經攪拌之1,4,4-三甲基-7-硝基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯（4 g，12.48 mmol）於MeOH（40 mL）中之溶液中添加Pd/C（400 mg，10% w/w），且將反應混合物在H₂下在室溫下攪拌16 h。在藉由TLC完成後，將反應物透過矽藻土墊過濾，且將濾液蒸發。將粗混合物藉由管柱層析法（SiO₂，30% EA/hex）純化，得到呈油狀之7-胺基-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯（2.1 g，58%）；MS

(ESI) m/z 291.5 $[M+H]^+$ 。

【0226】 根據一般程序A製備粗品中間物B (800 mg)。在微波小瓶中，在室溫下向經攪拌之中間物B (800 mg, 2.06 mmol) 於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加7-胺基-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (596 mg, 2.06 mmol) 及DIPEA (1.07 mL, 6.165 mmol)。將反應物在微波中在90℃下攪拌2 h。完成後，將反應物在減壓下濃縮。將粗混合物藉由管柱層析法 (SiO_2 , 50% EA/Hex) 純化，得到600 mg，將其藉由逆相HPLC (乙腈, 10 mM NH_4HCO_3) 進一步純化，得到呈灰白色固體狀之外消旋的7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(250 mg)。將該等鏡像異構物藉由掌性SFC層析法 (Chiralpak AD-H (30 × 250 mm), CO_2 , MeOH) 分離，得到峰1 ((R)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯, 85 mg)，MS (ESI) m/z 600.7 $[M+H]^+$ ；及峰2 ((S)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯, 105 mg)；MS (ESI) m/z 600.7 $[M+H]^+$ 。請注意峰1及峰2之立體化學係任意定義的。

【0227】 在0℃下向經攪拌之(R)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯 (峰1) (85 mg, 0.141 mmol) 於二噁烷(0.9 mL)中之溶液中添加於二噁烷(0.9 mL)中之4

M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。完成後，將溶劑在減壓下蒸發。將粗殘餘物用正戊烷/二乙醚研製，得到呈灰白色固體狀之**實例29**（50 mg，66%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (d, J=14.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.6 [M+H]⁺。

【0228】在0℃下向經攪拌之(S)-7-((2-烯丙基-1-(6-(2-羥基丙-2-基)吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基)-1,4,4-三甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯（峰2）（105 mg，0.175 mmol）於二噁烷(1 mL)中之溶液中添加於二噁烷(1 mL)中之4 M HCl。將冰浴去除，且將反應物在室溫下攪拌2 h。完成後，將溶劑在減壓下蒸發。將粗殘餘物用正戊烷/二乙醚研製，得到呈灰白色固體狀之**實例30**（61 mg，65%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.34 (d, J=14.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 500.6 [M+H]⁺。**實例29**及**30**之立體化學係任意定義的。

程序A

Wee1結合檢定

【0229】藉由使用螢光共振能量轉移(FRET)檢定判定Wee 1激酶。在384孔板中，將Wee1激酶（2 nM最終濃度）與經AlexaFluor標記之示踪物178（50 nM最終濃度， $K_d = 24$ nM）、Eu抗GST抗體（2 nM最終濃度）、及接著抑制劑（0.003至10微莫耳）在16 μ l最終體積之激酶緩衝液（50 mM HEPES pH 7.5，0.01% BRIJ-35，10 mM MgCl₂，1 mM EGTA）中混合。將板振盪30秒，在室溫下培養60 min，且在螢光讀板器上記錄。結果示於表1中。

程序B

SW480細胞增生檢定

【0230】使SW480 [ATCC (CRL-228™)]細胞生長，且維持在具有10% FBS（熱失活）及1%青黴素-鏈黴素之1:4 RPMI-1640培養基中。用在DMSO中稀釋之化合物及10點3倍連續稀釋液處理細胞。將板置於37℃、5% CO₂中培養4天。在藉由向檢定板中添加100 μ L CellTiter-Glo試劑(Promega)使該等細胞發育之前，將板短暫振盪2 min且使其在室溫下培養60 min。將板之底部黏貼有白色背密封，且用Enspire或Envision記錄發光。結果示於表1中。

程序C

H23細胞增生檢定

【0231】使H23[ATCC (CRL-5800™)]細胞生長，且維持在具有10% FBS及1%青黴素-鏈黴素之RPMI-1640培養基中。用在DMSO中稀釋之化合物及9點5倍連續稀釋液處理細胞。將板置於37℃、5% CO₂中培養4天。在藉由向檢定板中添加100 μ L CellTiter-Glo試劑(Promega)使該等

細胞發育之前，將板短暫振盪2 min且使其在室溫下培養10 min。根據CellTiter-Glo方案用M5e讀板器讀板。GraphPad Prism軟體用於獲得IC₅₀值。室溫下達60 min之結果示於表1中。將板之底部黏貼有白色背密封，且用Enspire或Envision記錄發光。結果示於表1中。

表1. Wee1酶促及細胞資料

實例#	Wee1酶促IC ₅₀ (nM)	SW480 IC ₅₀ (nM)	H23 IC ₅₀ (nM)
AZD1775	A	B	B
1	A	B	A
2	A	C	A
3	A	-	-
4	A	-	-
5	A	B	A
6	A	B	B
7	A	-	B
8	A	B	C
9	A	B	-
10	A	-	-
11	A	-	A
12	A	C	A
13	A	C	B
14	-	-	B
15	A	C	B
16	A	C	A
17	-	-	B
18	A	-	B
19	A	C	C
20	A	B	B
21	A	-	B

實例#	Wee1酶促IC ₅₀ (nM)	SW480 IC ₅₀ (nM)	H23 IC ₅₀ (nM)
22	A	C	B
23	A	-	B
24	B	-	-
25	A	-	-
26	B	-	-
27	-	-	C
28	A	-	B
29	A	-	B
30	A	-	A

對於Wee1酶促IC₅₀：A =單個IC₅₀ ≤10 nM；B =單個IC₅₀ >10 nM且 < 100 nM；C =單個IC₅₀ ≥100 nM。對於SW480 IC₅₀：A =單個IC₅₀ ≤ 100 nM；B =單個IC₅₀ >100 nM且< 1000 nM；C =單個IC₅₀ ≥1000 nM。對於H23 IC₅₀：A =單個IC₅₀ ≤ 100 nM；B =單個IC₅₀ >100 nM且< 1000 nM；C =單個IC₅₀ ≥1000 nM。

【0232】 此外，雖然前述已藉由說明和示例之方式稍微詳細地描述以達清晰及理解之目的，所屬技術領域中具有通常知識者將理解可進行各式各樣的改良而不背離本揭露之精神。因此，應清楚理解在本文中揭示之形式僅為示範，且並非意圖限制本揭露之範圍，而是亦涵蓋伴隨本發明之真實範圍及精神而來的所有改良及替代方案。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮類似物

【英文發明名稱】

1,2-DIHYDRO-3H-PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN-3-ONE

ANALOGS

【中文】

本文提供式(I)化合物。此類化合物以及其醫藥上可接受之鹽及組成物可用於治療包括特徵在於過度細胞增生之病況的疾病或病況，諸如乳癌。

【英文】

Compounds of Formula (I) are provided herein. Such compounds, as well as pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, are useful for treating diseases or conditions, including conditions characterized by excessive cellular proliferation, such as breast cancer.

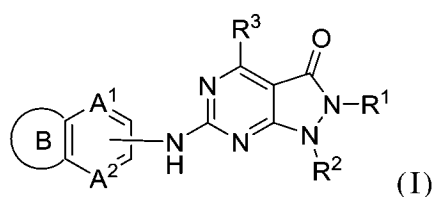
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

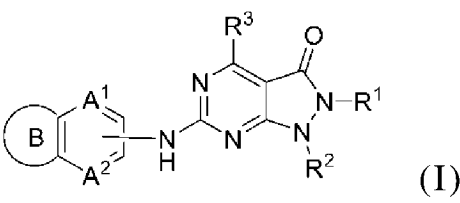
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

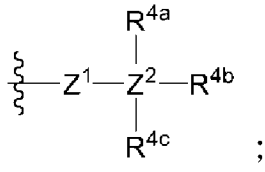
一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中：

R^1 係選自由以下所組成之群組：可選地經取代之 C_{1-4} 烷基、可選地經取代之 C_{2-4} 烯基、可選地經取代之 C_{2-4} 炔基、可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基、及可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)，其中當經取代時，該 C_{1-4} 烷基、該 C_{2-4} 烯基、及該 C_{2-4} 炔基獨立地經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺、及二 C_{1-4} 烷基胺，且其中該 C_{3-6} 環烷基及該 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)之一個（或多個）環獨立地經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、氰基、胺基、單 C_{1-4} 烷基胺、及二 C_{1-4} 烷基胺；

R^2 為可選地經取代之芳基或可選地經取代之雜芳基，其中當該芳基或該雜芳基經取代時，該芳基及該雜芳基獨立地經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：未經取代之 C_{1-4} 烷基及



R^3 為氫或未經取代之 C_{1-4} 烷基；

A^1 為 CR^{6A} 或 N ；

A^2 為 CR^{6B} 或 N ；

Z^1 為單鍵、 $-C(=O)-$ 、或可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成該可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基獨立地可選地經氧原子或羰基置換，且其中當該 C_{1-6} 伸烷基經取代時，一或多個亞甲基獨立地經未經取代之 C_{1-6} 烷基取代；

Z^2 為 N 或 C ，且當 Z^2 為 N 時，則 R^{4c} 不存在；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地選自由以下所組成之群組：氫、鹵素、氰基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之烷氧基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之 C_{2-7} 醯基、未經取代之具有 2 至 7 個碳之 $-C-$ 羧基、未經取代之 $-C-$ 醯胺基、及未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基；或

R^{4a} 及 R^{4b} 一起形成可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成該 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基獨立地可選地經以下置換：氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基、羰基、或 $-(NR^5)-$ ，且其中當該 C_{1-6} 伸烷基經取代時，一或多個亞甲基獨立地經選自由以下所組成之群組之取代基取代：鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷基；或

R^{4a} 及 R^{4b} 與 Z^2 一起形成未經取代之單環 C_{3-6} 環烷基及未經取代之 4、5、或 6 員雜環基；

R^{4c} 係選自由以下所組成之群組：鹵素、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、及未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)；

R^5 為氫、未經取代之 C_{1-6} 烷基、或未經取代之 C_{1-6} 鹵烷基；

R^{6A} 及 R^{6B} 獨立地為氫、鹵素、或未經取代之 C_{1-4} 烷基；且

環B為可選地經取代之單環 C_{5-7} 環烷基、可選地經取代之5至7員單環雜環基、或可選地經取代之7至10員雙環雜環基，其中當環B經取代時，環B經選自由以下所組成之群組之一或多個取代基取代：鹵素、可選地經取代之 C_{1-6} 烷基、可選地經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基、可選地經取代之芳基、可選地經取代之雜芳基、可選地經取代之雜環基、可選地經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之醯基、可選地經取代之-羥基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之-C-醯胺基、可選地經取代之-C-醯胺基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之-N-醯胺基、可選地經取代之-N-醯胺基(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之單經取代之胺、可選地經取代之二經取代之胺、可選地經取代之單經取代之胺(C_{1-6} 烷基)、可選地經取代之二經取代之胺(C_{1-6} 烷基)、及可選地經取代之磺醯基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為可選地經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為可選地經取代之 C_{2-4} 烯基。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為可選地經取代之 C_{2-4} 炔基。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 為可選地經取代之 C_{3-6} 環烷基(C_{1-4} 烷基)。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^2 為可選地經取代之芳基。

【第8項】

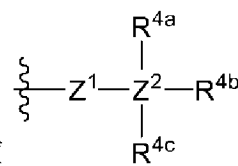
如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^2 為可選地經取代之雜芳基。

【第9項】

如請求項7至8中任一項之化合物，其中 R^2 經未經取代之 C_{1-4} 烷基取代。

【第10項】

如請求項7至8中任一項之化合物，其中 R^2 經



取代。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中 Z^1 為單鍵。

【第12項】

如請求項10之化合物，其中 Z^1 為 $-C(=O)-$ 。

【第13項】

如請求項10之化合物，其中 Z^1 為可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成該可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基獨立地可選地經氧原子或羰基置換，且其中當該 C_{1-6} 伸烷基經取代時，一或多個亞甲基獨立地經未經取代之 C_{1-6} 烷基取代。

【第14項】

如請求項10至13中任一項之化合物，其中 Z^2 為N。

【第15項】

如請求項10至13中任一項之化合物，其中 Z^2 為C。

【第16項】

如請求項10至16中任一項之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地選自由以下所組成之群組：氫、鹵素、氰基、羥基、未經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之烷氧基(C_{1-6} 烷基)、未經取代之 C_{2-7} 醯基、未經取代之具有2至7個碳之-C-羧基、未經取代之-C-醯胺基、及未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基。

【第17項】

如請求項16之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地為羥基或未經取代之 C_{1-6} 烷基。

【第18項】

如請求項16之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代之羥基(C_{1-6} 烷基)。

【第19項】

如請求項16之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地為未經取代之 C_{1-6} 烷基或未經取代之 C_{1-7} 烷基磺醯基。

【第20項】

如請求項16之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 各自為未經取代之 C_{1-6} 烷基。

【第21項】

如請求項10至16中任一項之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 一起形成可選地經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中構成該 C_{1-6} 伸烷基之一或二個更多個亞甲基獨

立地可選地經以下置換：氧原子、硫原子、亞磺醯基、磺醯基、羰基、或 $-(NR^5)-$ ，且其中當該 C_{1-6} 烷基經取代時，一或多個亞甲基獨立地經選自鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷基之取代基取代。

【第22項】

如請求項10至16中任一項之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 與 Z^2 一起形成未經取代之單環 C_{3-6} 環烷基及未經取代之4、5、或6員雜環基。

【第23項】

如請求項10至13或15至22中任一項之化合物，其中 R^{4c} 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中 R^3 為氫。

【第25項】

如請求項1至23中任一項之化合物，其中 R^3 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 A^1 為 CR^{6A} 。

【第27項】

如請求項26之化合物，其中 R^{6A} 為氫。

【第28項】

如請求項26之化合物，其中 R^{6A} 為鹵素。

【第29項】

如請求項26之化合物，其中 R^{6A} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第30項】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中 A^1 為N。

【第31項】

如請求項1至30中任一項之化合物，其中 A^2 為 CR^{6B} 。

【第32項】

如請求項31之化合物，其中 R^{6B} 為氫。

【第33項】

如請求項31之化合物，其中 R^{6B} 為鹵素。

【第34項】

如請求項31之化合物，其中 R^{6B} 為未經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第35項】

如請求項1至30中任一項之化合物，其中 A^2 為N。

【第36項】

如請求項1至35中任一項之化合物，其中環B為可選地經取代之單環 C_{5-7} 環烷基。

【第37項】

如請求項36之化合物，其中環B為可選地經取代之單環 C_5 環烷基。

【第38項】

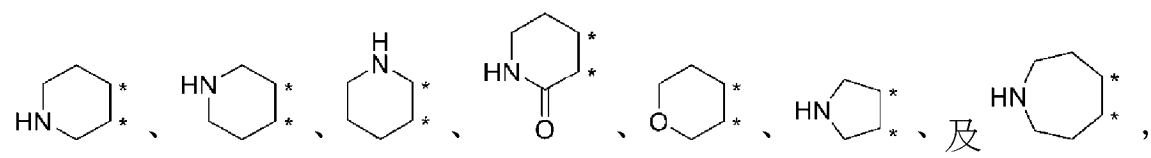
如請求項36之化合物，其中環B為可選地經取代之單環 C_6 環烷基。

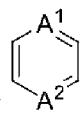
【第39項】

如請求項1至35中任一項之化合物，其中環B為可選地經取代之5至7員單環雜環基。

【第40項】

如請求項39之化合物，其中環B係選自由以下所組成之群組：



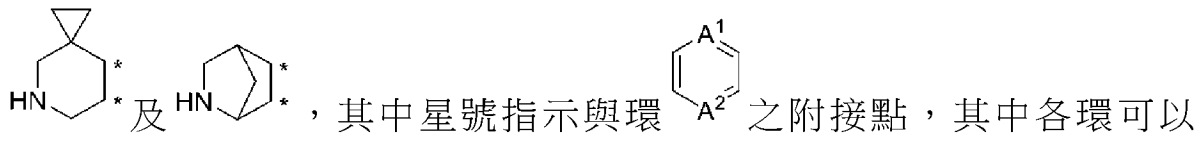
其中星號指示與環  之附接點，其中各環可以可選地在環碳處經取代，且其中各環可以可選地在環氮處經取代。

【第41項】

如請求項1至35中任一項之化合物，其中環B為可選地經取代之7至10員雙環雜環基。

【第42項】

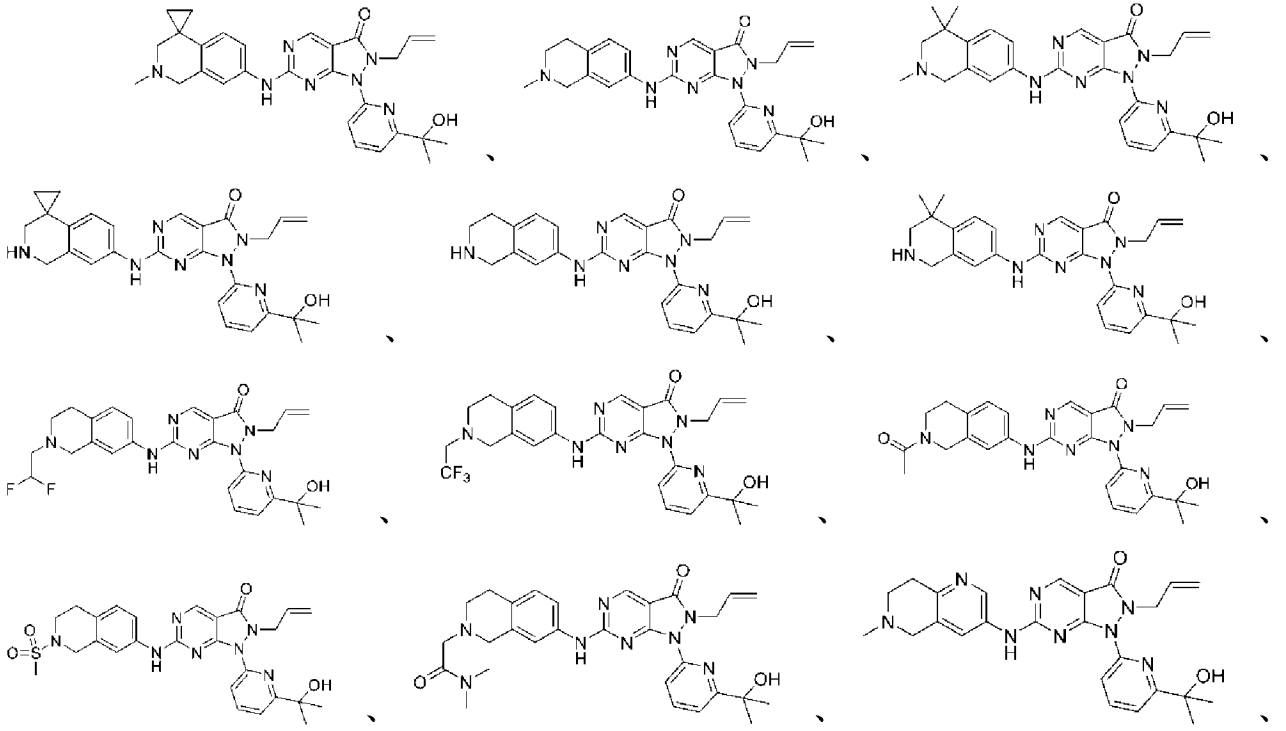
如請求項41之化合物，其中環B係選自由以下所組成之群組：

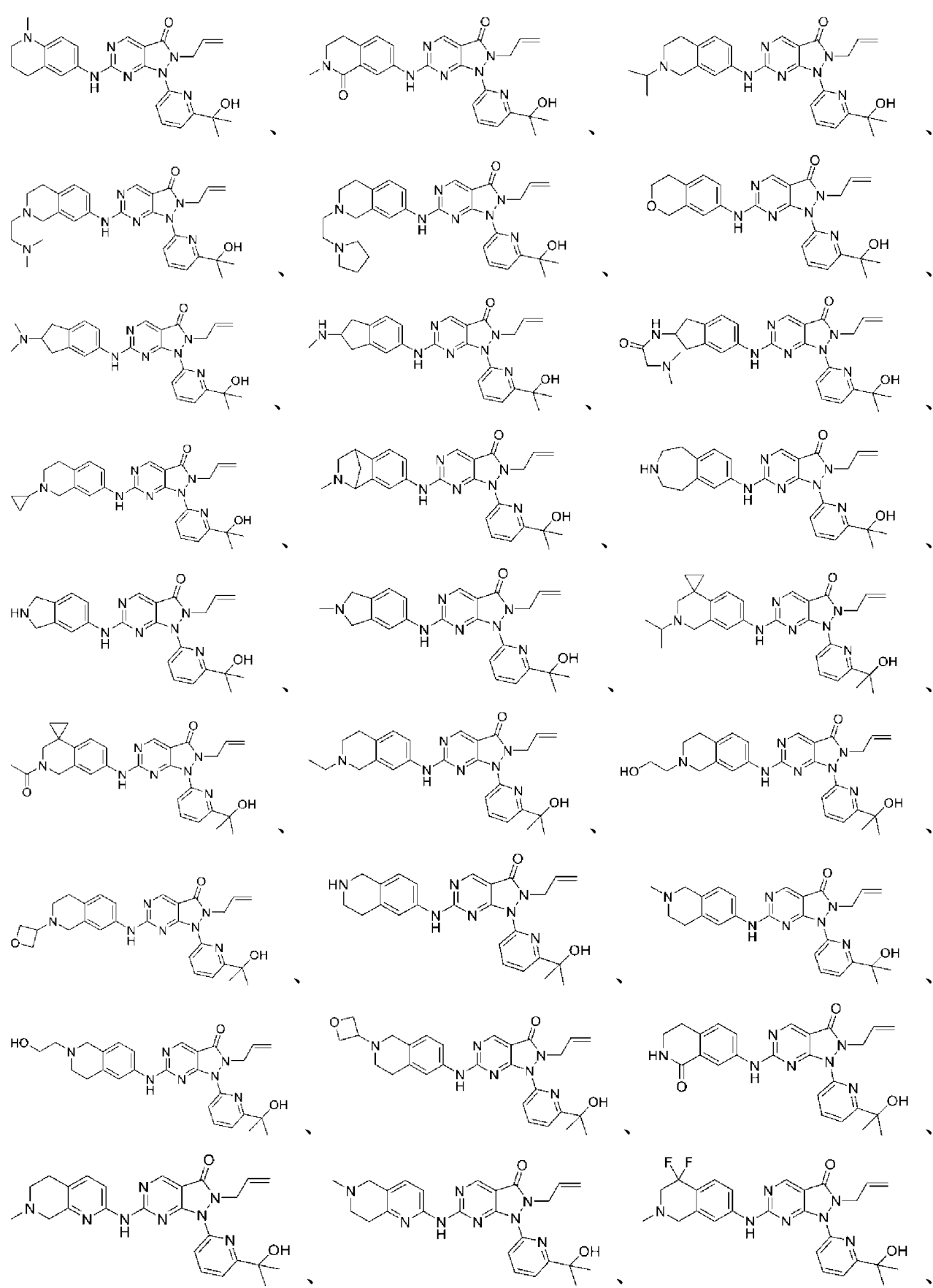


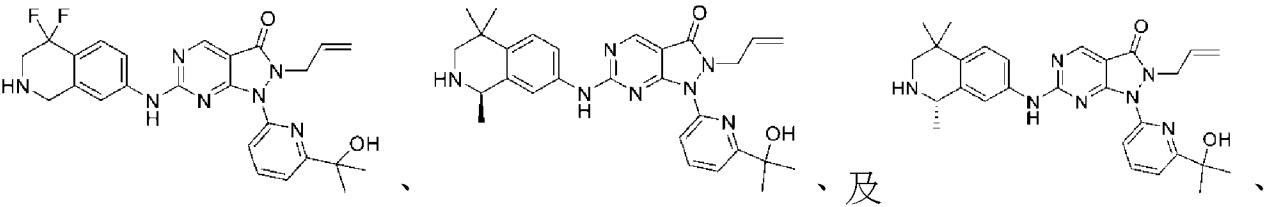
可選地在環碳處經取代，且其中各環可以可選地在環氮處經取代。

【第43項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：



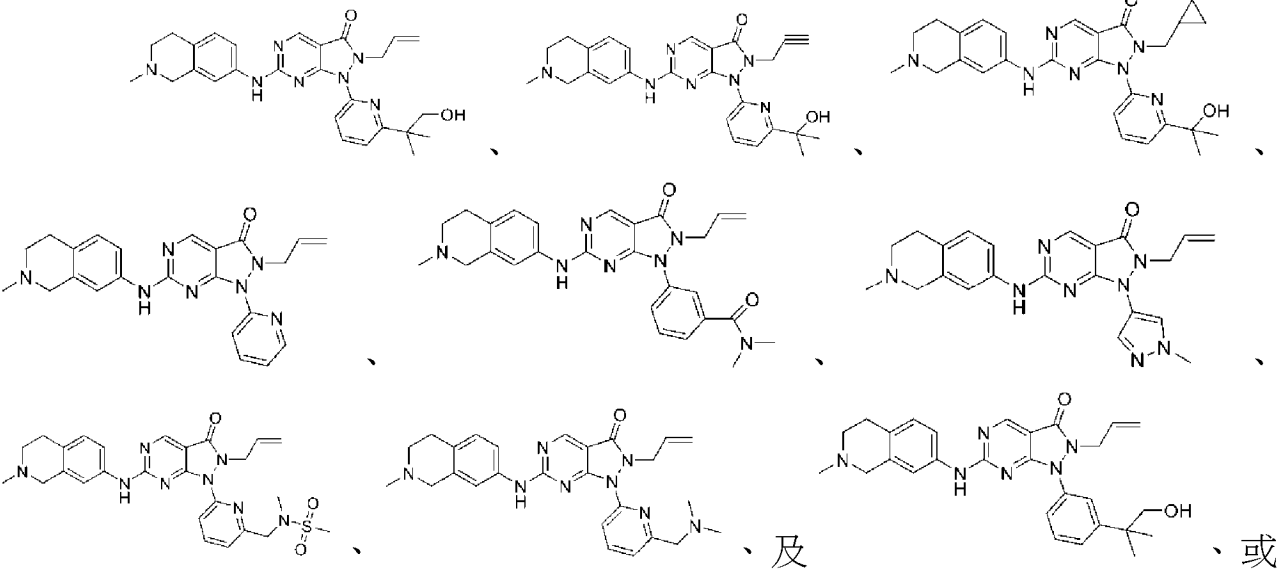




或前述化合物之任一者之醫藥上可接受之鹽。

【第44項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：



前述化合物之任一者之醫藥上可接受之鹽。

【第45項】

一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【第46項】

一種用於改善或治療癌症之方法，其包含向患有該癌症之對象投予有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物，其中該癌症係選自腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝

癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯(Wilm)氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英(Ewing)氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第47項】

一種用於抑制惡性生長或腫瘤之複製的方法，其包含使該生長或該腫瘤與有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或該腫瘤係由選自以下之癌症引起：腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第48項】

一種用於改善或治療癌症之方法，其包含使惡性生長或腫瘤與有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物接觸，其中該惡性生長或腫瘤係由選自以下之癌症引起：腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、

絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第49項】

一種用於抑制WEE1之活性的方法，其包含向癌細胞提供有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物，其中該癌細胞來自選自以下之癌症：腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第50項】

一種用於抑制WEE1之活性的方法，其包含向患有癌症或癌細胞之對象提供有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物，其中該癌症係選自腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒

癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第51項】

一種有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物在製造用於改善或治療癌症之藥物中的用途，其中該癌症係選自腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性白血病、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第52項】

一種有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物在製造用於抑制惡性生長或腫瘤之複製之藥物中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由選自以下之癌症引起：腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細

胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血症、慢性淋巴球性白血症、慢性髓細胞性白血症、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。

【第53項】

一種有效量之如請求項1至44中任一項之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項45之醫藥組成物在製造用於改善或治療惡性生長或腫瘤之藥物中的用途，其中該惡性生長或該腫瘤係由選自以下之癌症引起：腦癌、顱頸癌、食道癌、甲狀腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、膽囊/膽管癌、肝癌、胰腺癌、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、絨毛膜癌、子宮體癌、子宮頸癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、陰莖癌、睪丸癌、胎兒癌、維爾姆斯氏癌、皮膚癌、惡性黑色素瘤、神經胚細胞瘤、骨肉瘤、尤英氏瘤、軟組織肉瘤、急性白血症、慢性淋巴球性白血症、慢性髓細胞性白血症、真性紅血球增多症、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、及非霍奇金氏淋巴瘤。