202440549

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202440549 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：112146049 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D403/12 (2006.01)* *A61K31/497 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/29 美國 63/385,344

(71)申請人：美商無界生物公司 (美國) BOUNDLESS BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：平克頓 安東尼 B PINKERTON, ANTHONY B. (US)；梅爾 史蒂芬 陶德 MEYER, STEPHEN TODD (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；李允中

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 92 頁

(54)名稱

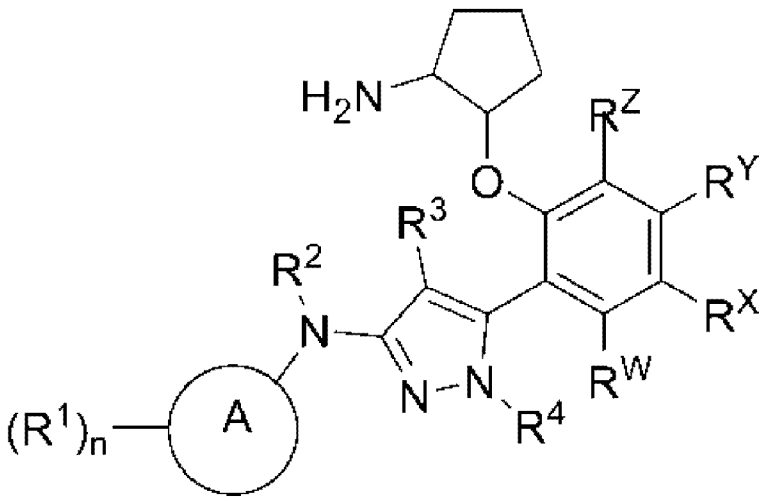
檢查點激酶1（ＣＨＫ１）抑制劑及其用途

(57)摘要

本文中提供用於治療癌症之化合物及方法。該等方法包含向有需要個體投與治療有效量之本文中所揭示之 Chk1 抑制劑。

Provided herein are compounds and methods for the treatment of cancer. The methods include administering to a subject in need a therapeutically effective amount of a Chk1 inhibitor disclosed herein.

特徵化學式：



式(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

檢查點激酶1 (CHK1)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

CHECKPOINT KINASE 1 (CHK1) INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本文中提供用於治療癌症之化合物及方法。該等方法包含向有需要個體投與治療有效量之本文中所揭示之Chk1抑制劑。

【英文】

Provided herein are compounds and methods for the treatment of cancer. The methods include administering to a subject in need a therapeutically effective amount of a Chk1 inhibitor disclosed herein.

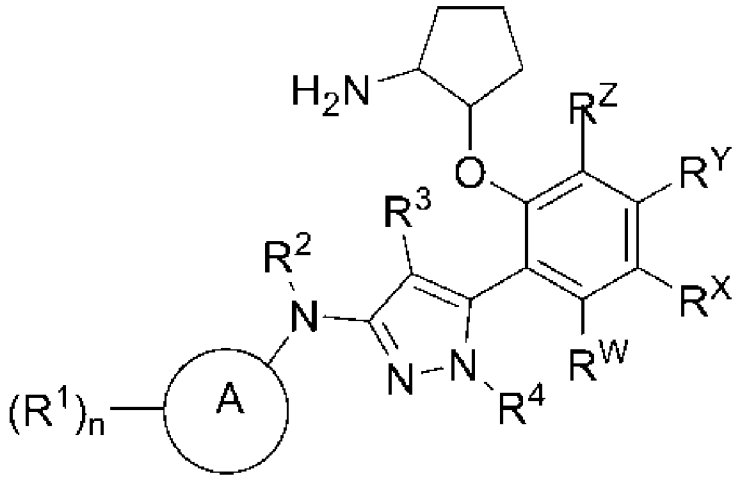
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

檢查點激酶1 (CHK1)抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

CHECKPOINT KINASE 1 (CHK1) INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文中描述化合物、製備此等化合物的方法、包括此等化合物之醫藥組合物及藥物，及使用此等化合物來抑制檢查點激酶1 (Chk1)的方法。

【先前技術】

【0002】 檢查點激酶(Chk)係涉及細胞週期控制之蛋白質激酶。已鑑別兩種檢查點激酶亞型，Chk1及Chk2。Chk1係基因組監測路徑之中心組分且係細胞週期及細胞存活之重要調節劑。Chk1經要求啟動DNA損傷檢查點及最近已顯示在正常(未受干擾)之細胞週期中起作用。Chk1影響細胞週期之各個階段，包含S期、G2/M轉換及M期。除了介導細胞週期檢查點外，Chk1亦促進DNA修復過程、基因轉錄、胚胎發育、對HIV感染之細胞反應及體細胞活力。

【0003】 Chk1對維持基因組完整性係必需的。Chk1在未受干擾細胞週期中監測DNA複製及對基因毒性壓力(若存在)做出反應。Chk1在複製期間識別DNA股不穩定性並可暫停DNA複製以允許DNA修復機制有時間恢復該基因組。最近，已證明Chk1介導DNA修復機制且藉由活化各種修復因子來執行此機制。此外，Chk1與S期之三個特定態樣相關，其包含

調節晚起源擊發、控制伸長過程及維持DNA複製叉穩定性。

【0004】 回應於DNA損傷，Chk1係G2/M檢查點活化之重要信號轉導因子。Chk1之活化將該細胞保持在G2期直至準備進入有絲分裂期。此延遲允許DNA修復或若DNA損傷不可逆，則細胞死亡發生之時間。Chk1必須不活化以使細胞自G2期轉換為有絲分裂，Chk1表現量係由調節蛋白介導。

【0005】 Chk1在紡錘體檢查點中具有調節作用；然而，該關係相較於其他細胞週期階段中之檢查點較不清晰。在該階段期間，不能生成單股DNA (ssDNA)之Chk1活化元件，其表明活化之替代形式。對Chk1缺陷雞淋巴瘤細胞之研究已顯示，在有絲分裂之紡錘體檢查點階段期間基因組不穩定性水平增加及無法中止。此外，單倍體不足乳腺上皮細胞說明染色體錯位及異常分離。此等研究表明，Chk1耗盡可導致該紡錘體檢查點之缺陷，從而導致有絲分裂異常。

【0006】 DNA損傷誘導Chk1之活化，其促進DNA損傷反應(DDR)及細胞週期檢查點之啟動。DNA損傷反應係傳訊路徑之網路，其導致檢查點之活化、DNA修復及細胞凋亡以抑制受損細胞透過該細胞週期發展。

【0007】 Chk1係藉由ATR透過磷酸化來調節，形成ATR-Chk1路徑。該路徑識別ssDNA，其可為UV誘導之損傷、複製壓力及股間交聯之結果。通常ssDNA可為在S期透過複製酶解旋酶及DNA聚合酶之解偶合之異常複製之結果。此等ssDNA結構吸引ATR及最終活化該檢查點路徑。

【0008】 然而，Chk1之活化不單獨依賴於ATR；涉及DNA複製之中間體蛋白通常係必需的。可涉及諸如複製蛋白A、Claspin、

Tim/Tipin、Rad 17、TopBP1之調節蛋白以促進Chk1活化。涉及另外蛋白相互作用以誘導Chk1之最大磷酸化。Chk1活化亦可透過與其他蛋白激酶(諸如PKB/AKT、MAPKAPK及p90/RSK)相互作用而不依賴於ATR。

【0009】 Chk1與許多下游效應子相互作用以誘導細胞週期中止。回應於DNA損傷，Chk1主要使Cdc25磷酸化，此導致其蛋白酶體降解。該降解對細胞週期蛋白依賴性激酶複合物之形成具有抑制效應，該等複合物係該細胞週期之關鍵驅動因子。透過靶向Cdc25，細胞週期中止可在多個時間點(包含G1/S轉換、S期及G2/M轉換)發生。此外，Chk1可透過使Nek11磷酸化間接靶向Cdc25。

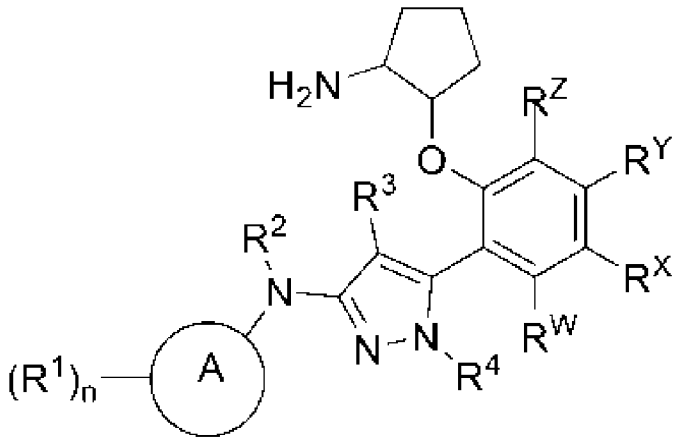
【0010】 已顯示Chk1介導DNA修復機制及藉由活化修復因子，諸如增殖細胞核抗原(PCNA)、FANCE、Rad51及TLK來介導。在DNA複製及修復期間，Chk1促進複製叉穩定，然而，需要更多研究以定義潛在相互作用。

【0011】 需要作為細胞週期檢查點之有效抑制劑之Chk1抑制劑，該等抑制劑可有效作為DNA損傷劑之增效劑以解決對癌症之安全及有效治療之需求。

【發明內容】

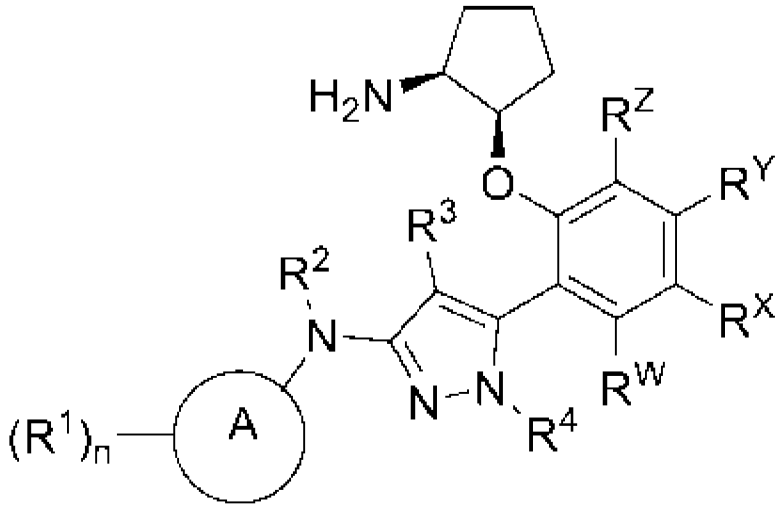
【0012】 本文中描述適用於治療癌症之Chk1抑制劑。

【0013】 本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



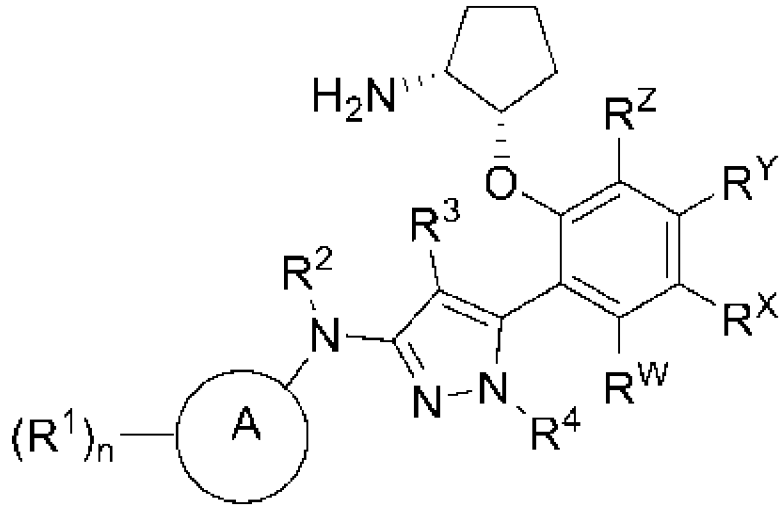
如本文中所揭示之式(I)。

【0014】 在一些實施例中，該化合物係式(Ia)：



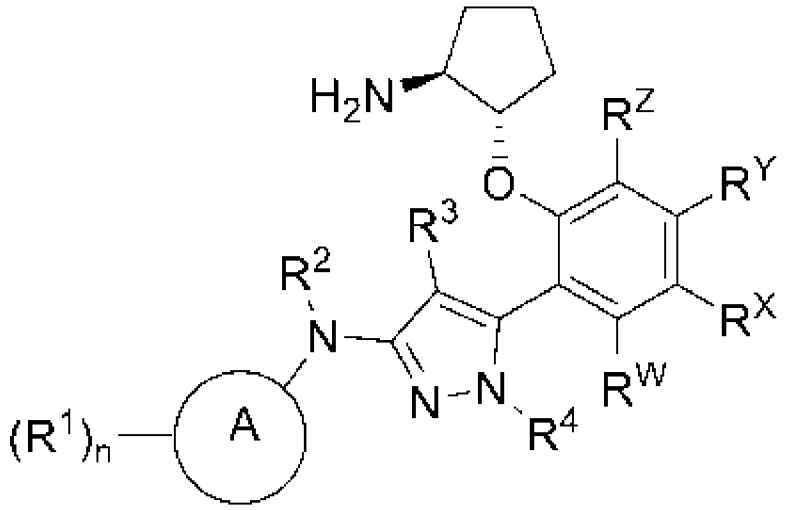
式(Ia)。

【0015】 在一些實施例中，該化合物係式(Ib)：



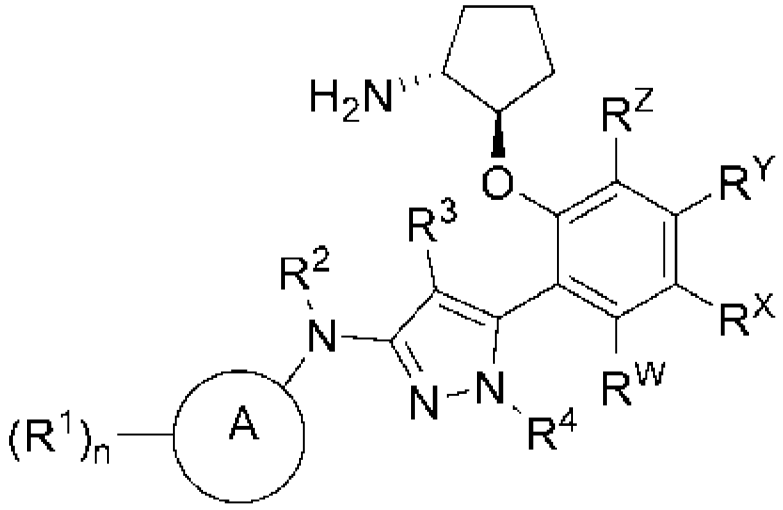
式(Ib)。

【0016】 在一些實施例中，該化合物係式(Ic)：



式(Ic)。

【0017】 在一些實施例中，該化合物係式(Id)：



式(Id)。

【0018】 本文中亦揭示一種醫藥組合物，其包括本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0019】 本文中亦揭示一種治療個體中之癌症之方法，該方法包括向該個體投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，或本文中所揭示之醫藥組合物。

【0020】 在一些實施例中，該癌症係腦瘤。在一些實施例中，該癌症已在大腦中轉移。

【0021】 本文中亦揭示一種治療個體中之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括投與足以在該腫瘤或該等腫瘤細胞中誘發複製壓力之量之本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體；及投與癌症靶向治療劑；其中該腫瘤或該等腫瘤細胞具有ecDNA標誌；且其中該腫瘤之生長減緩或大小減小或腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【0022】 本文中亦揭示一種治療個體中之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體；及投與癌症靶向治療劑；其中該腫瘤或該等腫瘤細胞具有ecDNA標誌；且其中該腫瘤之生長減緩或大小減小或腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【0023】 在一些實施例中，該化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係以足以在該腫瘤或該等腫瘤細胞中誘發複製壓力之量投與。

【0024】 本文中亦揭示一種治療ecDNA相關腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有具有ecDNA之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【0025】 在一些實施例中，該方法另外包括投與癌症靶向治療劑。

【0026】 在一些實施例中，該化合物係CNS滲透劑。

【0027】 本文中亦揭示一種抑制個體中之Chk1之方法，該方法包括向該個體投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，或本文中所揭示之醫藥組合物。

【0028】 本文中亦揭示一種治療具有靶基因之病灶擴增之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有具有病灶擴增之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。在一些實施例中，該方法另外包括投與針對該靶基因之癌症靶向治療劑。在一些實施例中，該病灶擴增存在於ecDNA上。

【0029】 本文中亦揭示一種治療對靶向劑產生抗性之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有對該靶向劑產生抗性之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。在一些實施例中，該方法另外包括投與該靶向劑。在一些實施例中，該靶向劑針對存在於病灶擴增內及/或ecDNA上之靶基因。

以引用之方式併入

【0030】 本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案係出於本文中鑑別之特定目的以引用之方式併入本文中。

【實施方式】

【0031】 交叉參考

本申請案主張2022年11月29日申請之美國臨時申請案序號

63/385,344之權益，該案在此以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0032】在以下描述中，列出某些具體細節以提供對各種實施例之全面理解。然而，熟習此項技術者將瞭解，本發明可在沒有此等細節之情況下實踐。在其他情況下，未詳細顯示或描述熟知結構，以避免不必要地模糊對該等實施例之描述。除非本文另有要求，否則在以下說明書及申請專利範圍全篇中，詞語「包括」及其變體，諸如「包括(comprises/comprising)」應在開放、包容的意義上解釋，即「包括但不限於」。此外，本文中提供之標題僅為方便起見而不解釋所主張之發明之範疇或含義。

【0033】在本說明書全篇中，提及「一些實施例」或「一實施例」意謂所述之與該實施例有關之特定特性、結構或特徵係包含在至少一個實施例中。因此，本說明書全篇中各處中片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」之出現不一定皆指同一實施例。此外，該等特定特性、結構或特徵可以任何合適方式組合在一個或多個實施例中。此外，除非內文另有明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a)」、「一個(an)」及「該」包含複數個指示物。亦應注意，除非內文另有明確規定，否則術語「或」係一般在其包含「及/或」之意義上使用。

【0034】除非另有指示，否則本文中所用之以下術語具有以下含義：

【0035】「側氧基」係指=O。

【0036】「羧基」係指-COOH。

【0037】「氰基」係指-CN。

【0038】「烷基」係指具有1至約10個碳原子，更佳1至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴單基。實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第三丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基，及更長烷基，諸如庚基、辛基及諸如此類。每當其在本文中出現時，數值範圍諸如「C_1-C_6烷基」或「C_1-C_6烷基」意謂該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之出現。在一些實施例中，該烷基係C_{1-10}烷基。在一些實施例中，該烷基係C_{1-6}烷基。在一些實施例中，該烷基係C_{1-5}烷基。在一些實施例中，該烷基係C_{1-4}烷基。在一些實施例中，該烷基係C_{1-3}烷基。除非本說明書中另有具體說明，否則烷基可視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該烷基視需要經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，該烷基視需要經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該烷基視需要經鹵素取代。

【0039】「烯基」係指具有一個或多個碳-碳雙鍵且具有2至約10個碳原子，更佳2至約6個碳原子之直鏈或分支鏈烴單基。該基團可為關於雙鍵之順式或反式構型，且應理解為包含兩種異構體。實例包括但不限於乙

烯基(-CH=CH_2)、1-丙烯基(-CH_2CH=CH_2)、異丙烯基[-C(CH_3)=CH_2]、丁烯基、1,3-丁二烯基及諸如此類。每當其在本文中出現時，數值範圍諸如「C_2-C_6烯基」或「C_2-$_6$烯基」意謂該烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烯基」之出現。除非本說明書中另有具體說明，否則烯基可視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該烯基視需要經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，該烯基視需要經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該烯基視需要經鹵素取代。

【0040】「炔基」係指具有一個或多個碳-碳三鍵且具有2至約10個碳原子，更佳2至約6個碳原子之直鏈或分支鏈烴單基。實例包括但不限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及諸如此類。每當其在本文中出現時，數值範圍諸如「C_2-C_6炔基」或「C_2-C_6炔基」意謂該炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，儘管本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「炔基」之出現。除非本說明書中另有具體說明，否則炔基可視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該炔基視需要經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，該炔基視需要經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該炔基視需要經鹵素取代。

【0041】「伸烷基」係指直鏈或分支鏈二價烴鏈。除非本說明書中另有具體說明，否則伸烷基可視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該伸烷基視需要經側氧基、鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，該伸烷基視需要經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該伸烷基視需要經鹵素取代。

【0042】「烷氧基」係指式$-OR_a$之基團，其中R_a係如定義之烷基。除非本說明書中另有具體說明，否則烷氧基可視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該烷氧基視需要經鹵素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，該烷氧基視需要經鹵素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該等烷氧基視需要經鹵素取代。

【0043】「芳基」係指衍生自包括6至30個碳原子及至少一個芳環之烴環系統的基團。該芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包含稠合(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該芳基係透過芳環原子鍵結)或橋聯環系統。在一些實施例中，該芳基係6至10員芳基。在一些實施例中，該芳基係6員芳基(苯基)。芳基包括但不限於衍生自伸蒽基、伸萘基、伸菲基、蒽、薁、苯、䓛、螢蒽、茀、不對稱苯并二茚、對稱苯并二茚、茚烷、茚、萘、苊、菲、七曜烯、芘及聯伸三苯之烴環系統之芳基。除非本說明書中另有具體說明，否則芳基可視需要經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、

芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該芳基視需要經鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，該芳基視需要經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該芳基視需要經鹵素取代。

【0044】「環烷基」係指部分或完全飽和、單環或多環碳環，其可包含稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該環烷基係透過非芳環原子鍵結)或橋聯環系統。在一些實施例中，該環烷基係完全飽和的。代表性環烷基包括但不限於：具有3至15個碳原子(C_3-C_{15}環烷基或C_3-C_{15}環烯基)、3至10個碳原子(C_3-C_{10}環烷基或C_3-C_{10}環烯基)、3至8個碳原子(C_3-C_8環烷基或C_3-C_8環烯基)、3至6個碳原子(C_3-C_6環烷基或C_3-C_6環烯基)、3至5個碳原子(C_3-C_5環烷基或C_3-C_5環烯基)、或3至4個碳原子(C_3-C_4環烷基或C_3-C_4環烯基)的環烷基。在一些實施例中，該環烷基係3至10員環烷基或3至10員環烯基。在一些實施例中，該環烷基係3至6員環烷基或3至6員環烯基。在一些實施例中，該環烷基係5至6員環烷基或5至6員環烯基。單環環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環烷基包含例如金鋼烷基、降莰基、十氫萘基、雙環[3.3.0]辛烷、雙環[4.3.0]壬烷、順-十氫萘、反-十氫萘、雙環[2.1.1]己烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷及雙環[3.3.2]癸烷及7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基。部分飽和環烷基包含例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。除非本說明書中另有具體說明，否則環烷基視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。

在一些實施例中，環烷基視需要經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，環烷基視需要經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該環烷基視需要經鹵素取代。

【0045】 術語「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。在一些實施例中，鹵素係氟或氯。在一些實施例中，鹵素係氟。

【0046】 「鹵烷基」係指經一個或多個如上定義之鹵基取代之如上定義的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及諸如此類。

【0047】 術語「羥基烷基」係指經一個或多個羥基取代之如上定義的烷基。在一些實施例中，該烷基係經一個羥基取代。在一些實施例中，該烷基係經一個、兩個或三個羥基取代。羥基烷基包含例如，羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基或羥戊基。在一些實施例中，該羥基烷基係羥甲基。

【0048】 術語「胺基烷基」係指經一個或多個胺取代之如上定義的烷基。在一些實施例中，該烷基係經一個胺取代。在一些實施例中，該烷基係經一個、兩個或三個胺取代。胺基烷基包含例如胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基或胺基戊基。在一些實施例中，該胺基烷基係胺基甲基。

【0049】 術語「氘烷基」係指經一個或多個氘取代之如上定義的烷基。在一些實施例中，該烷基係經一個氘取代。在一些實施例中，該烷基係經一個、兩個或三個氘取代。在一些實施例中，該烷基係經一個、兩

個、三個、四個、五個或六個氘取代。氘烷基包含例如CD_3、CH_2D、CHD_2、CH_2CD_3、CD_2CD_3、$CHDCD_3$、CH_2CH_2D或CH_2CHD_2。在一些實施例中，該氘烷基係CD_3。

【0050】「雜烷基」係指其中該烷基之一個或多個主鏈原子係選自除碳以外之原子，例如，氧、氮(例如，-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合之烷基。雜烷基在該雜烷基之碳原子處與該分子之其餘部分連接。在一個態樣中，雜烷基係C_1-C_6雜烷基，其中該雜烷基包括1至6個碳原子及除碳以外之一個或多個原子(例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫、磷或其組合)，其中該雜烷基在該雜烷基之碳原子處與該分子之其餘部分連接。此雜烷基之實例係例如$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、$-CH(CH_3)OCH_3$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2NHCH_3$或$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$。除非本說明書中另有具體說明，否則雜烷基視需要經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，雜烷基視需要經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，雜烷基視需要經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該雜烷基視需要經鹵素取代。

【0051】「雜環烷基」係指包括2至23個碳原子及選自由氮、氧、磷及硫所組成之群之1至8個雜原子之3至24員部分或完全飽和環基團。在一些實施例中，該雜環烷基係完全飽和的。在一些實施例中，該雜環烷基包括選自由氮、氧及硫所組成之群之一個至三個雜原子。在一些實施例中，該雜環烷基包括選自由氮及氧所組成之群之一個至三個雜原子。在一

些實施例中，該雜環烷基包括一個至三個氮。在一些實施例中，該雜環烷基包括一個或兩個氮。在一些實施例中，該雜環烷基包括一個氮。在一些實施例中，該雜環烷基包括一個氮及一個氧。除非本說明書中另有具體說明，否則該雜環烷基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包含稠合(當與芳基或雜芳基環稠合時，該雜環烷基係透過非芳環原子鍵結)或橋聯環系統；及該雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視需要經氧化；該氮原子可視需要經四級化。代表性雜環烷基包括但不限於具有2至15個碳原子(C_2-C_{15}雜環烷基或C_2-C_{15}雜環烯基)、2至10個碳原子(C_2-C_{10}雜環烷基或C_2-C_{10}雜環烯基)、2至8個碳原子(C_2-C_8雜環烷基或C_2-C_8雜環烯基)、2至7個碳原子(C_2-C_7雜環烷基或C_2-C_7雜環烯基)、2至6個碳原子(C_2-C_6雜環烷基或C_2-C_6雜環烯基)、2至5個碳原子(C_2-C_5雜環烷基或C_2-C_5雜環烯基)或2至4個碳原子(C_2-C_4雜環烷基或C_2-C_4雜環烯基)的雜環烷基。此等雜環烷基之實例包括但不限於吖丙啶基、吖丁啶基、氧雜環丁烷基、二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫嗎啉基、硫雜嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基、1,1-二側氧基-硫嗎啉基、1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、3-側氧基-1,3-二氫異苯并呋喃-1-基、甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基及2-側氧基-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基。該術語雜環烷基亦包含碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、二醣及寡糖。除非另有說明，否則雜環烷基在該環上具有2至10個碳。應瞭解，當提及雜環烷基中之碳原子之數量

時，該雜環烷基中之碳原子之數量與組成該雜環烷基(即，該雜環烷基環之主鏈原子)之原子(包含該等雜原子)之總數量不同。在一些實施例中，該雜環烷基係3至8員雜環烷基。在一些實施例中，該雜環烷基係3至7員雜環烷基。在一些實施例中，該雜環烷基係3至6員雜環烷基。在一些實施例中，該雜環烷基係4至6員雜環烷基。在一些實施例中，該雜環烷基係5至6員雜環烷基。在一些實施例中，該雜環烷基係3至8員雜環烯基。在一些實施例中，該雜環烷基係3至7員雜環烯基。在一些實施例中，該雜環烷基係3至6員雜環烯基。在一些實施例中，該雜環烷基係4至6員雜環烯基。在一些實施例中，該雜環烷基係5至6員雜環烯基。除非本說明書中另有具體說明，否則雜環烷基可視需要如下所述經例如側氧基、鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該雜環烷基視需要經側氧基、鹵素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、$-CF_3$、-OH、-OMe、$-NH_2$或$-NO_2$取代。在一些實施例中，該雜環烷基視需要經鹵素、甲基、乙基、-CN、$-CF_3$、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該雜環烷基視需要經鹵素取代。

【0052】「雜芳基」係指包括1至13個碳原子、選自由氮、氧、磷及硫所組成之群之1至6個雜原子及至少一個芳環之5至14員環系統基團。在一些實施例中，該雜芳基包括選自由氮、氧及硫所組成之群之一個至三個雜原子。在一些實施例中，該雜芳基包括選自由氮及氧所組成之群之一個至三個雜原子。在一些實施例中，該雜芳基包括一個至三個氮。在一些實施例中，該雜芳基包括一個或兩個氮。在一些實施例中，該雜芳基包括一個氮。該雜芳基可為單環、雙環、三環或四環環系統，其可包含稠合

(當與環烷基或雜環烷基環稠合時，該雜芳基係透過芳環原子鍵結)或橋聯環系統；及該雜芳基中之氮、碳或硫原子可視需要經氧化；該氮原子可視需要經四級化。在一些實施例中，該雜芳基係5至10員雜芳基。在一些實施例中，該雜芳基係5至6員雜芳基。在一些實施例中，該雜芳基係6員雜芳基。在一些實施例中，該雜芳基係5員雜芳基。實例包括但不限於氮呯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧雜環庚基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲嗪基、異噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-側氧基氮呯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧負離子基吡啶基、1-氧負離子基嘧啶基、1-氧負離子基吡嗪基、1-氧負離子基嗒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、奎寧環基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基及噻吩基(即，(噻吩基thienyl))。除非本說明書中另有具體說明，否則雜芳基可視需要經例如鹵素、胺基、腈、硝基、羥基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羧基、羧酸根、芳基、環烷基、雜環烷基、雜芳基及諸如此類取代。在一些實施例中，該雜芳基視需要經鹵素、甲

基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF_3、-OH、-OMe、-NH_2或-NO_2取代。在一些實施例中，該雜芳基視需要經鹵素、甲基、乙基、-CN、-CF_3、-OH或-OMe取代。在一些實施例中，該雜芳基視需要經鹵素取代。

【0053】 術語「可選」或「視需要」意謂隨後描述之事件或情況可發生或可不發生，且該描述包含該事件或情況發生之例子及不發生之例子。例如，「視需要經取代之烷基」意謂如上定義之「烷基」或「經取代之烷基」。此外，視需要經取代之基團可為未經取代(例如，-CH_2CH_3)、經完全取代(例如，-CF_2CF_3)、經單取代(例如，-CH_2CH_2F)或在經完全取代及經單取代之間之任何程度上經取代(例如，-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CFHCHF_2$等)。熟習此項技術者將瞭解，對於含有一個或多個取代基之任何基團，此等基團無意於引入任何取代或取代模式(例如，經取代之烷基包含視需要經取代之環烷基，其進一步經定義為包含視需要經取代之烷基，可能無限)，其在空間上不切實際及/或合成上不可行。因此，所描述之任何取代基一般應理解為具有約1000道爾頓，且更典型地高達約500道爾頓之最大分子量。

【0054】 當提及可選取代基時，術語「一個或多個」意謂該標的基團視需要經一個、兩個、三個、四個或更多個取代基取代。在一些實施例中，該標的基團視需要經一個、兩個、三個或四個取代基取代。在一些實施例中，該標的基團視需要經一個、兩個或三個取代基取代。在一些實施例中，該標的基團視需要經一個或兩個取代基取代。在一些實施例中，該標的基團視需要經一個取代基取代。在一些實施例中，該標的基團視需要經兩個取代基取代。

【0055】 如本文中所用，術語「治療

(treat/treated/treatment/treating)」係指治療性治療，其中目標係預防或減緩(減少)非所期望之生理學病症、疾患或疾病，或獲得有益或所期望之臨床結果。出於本文中所述之目的，有益或所期望之臨床結果包括但不限於症狀之減輕；該病症、疾患或疾病之程度之減少；該病症、疾患或疾病之狀態之穩定(即，不惡化)；該病症、疾患或疾病之發作之延遲或進展減慢；該病症、疾患或疾病狀態之改善(amelioration)；及該病症、疾患或疾病之緩解(無論部分或全部)，無論為可偵測或不可偵測，或增強或改善(improvement)。治療包含引起臨床顯著反應而無過量程度之副作用。治療亦包含如與若不接受治療之期望存活期相比延長存活期。如本文中所用之術語「治療(treat/treated/treatment/treating)」以及由此衍生之詞語並不一定暗示100%或完全治療。而是，存在一般技術人員識別為具有潛在效益或治療效應之變化程度之治療。就此而言，所揭示之方法可提供哺乳動物中之疾患之任何治療程度之任何量。例如，疾患(包含其症狀或病症)可減少例如約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%或約10%。

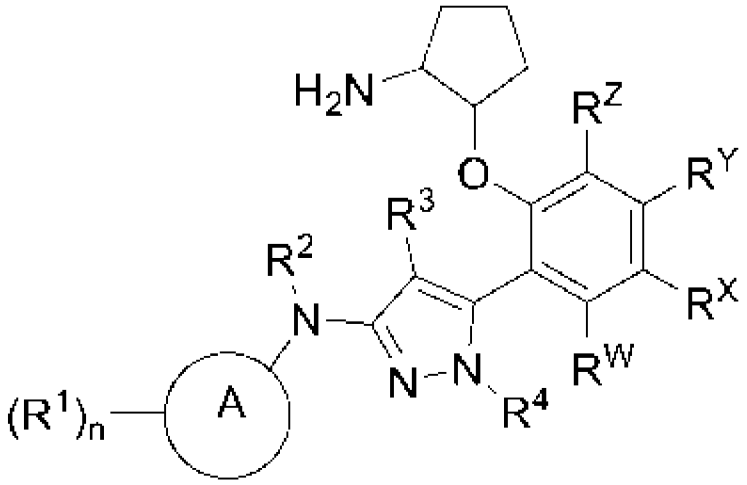
【0056】 如本文中所用，術語「有效量」或「治療有效量」係指將足以在一定程度上減輕治療中之疾病或病症(例如，癌症或發炎性疾病)之症狀中之一者或多者之所投與之本文中所揭示之化合物的量。在一些實施例中，該結果係減輕及/或緩和疾病之病徵、症狀或病因、或生物系統之任何其他所希望之改變。例如，用於治療用途之「有效量」係提供疾病症狀臨床上顯著減輕所需之包括如本文中所揭示之化合物之組合物的量。在一些實施例中，使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。

【0057】 如本文中所用，術語「ecDNA標誌」一般係指ecDNA+的腫瘤或腫瘤細胞共同之一個或多個特徵。在一些情況下，該ecDNA標誌係選自由基因擴增；p53功能喪失型突變；不存在微衛星不穩定性(MSI-H)；低PD-L1表現程度；低腫瘤發炎標誌(TIS)水準；低腫瘤突變負荷(TMB)水準；對偶基因取代、插入或缺失(indel)之頻率增加；及其任何組合所組成之群。在一些情況下，ecDNA標誌包含使用成像技術之ecDNA偵測或鑑別。在一些情況下，ecDNA標誌不包含ecDNA之任何成像或直接偵測。

化合物

【0058】 本文中描述適用於癌症之治療之Chk1抑制劑。在一些實施例中，該癌症係腦瘤或已轉移至大腦中之癌症。

【0059】 本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



式(I)，

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-

$S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或相同原子上之兩個R^1一起形成側氧基；

n係0至4；

R^2係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3係氫、氘、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^4係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^W係氫、氘、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OH、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、-SH、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bS(=O)_2R^a$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^X係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Y係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Z係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、

芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；及

各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

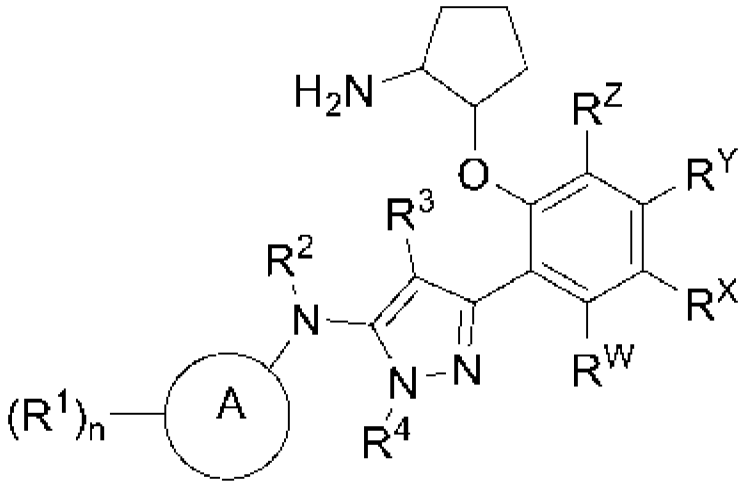
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視需要經一個或多個R取代之雜環烷基；

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、-SC_1-C_3烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-

N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3氘烷基、C_1-C_3羥基烷基、C_1-C_3胺基烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0060】 本文中亦揭示式(I')化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



式(I')，

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或相同原子上之兩個R^1一起形成側氧基；

n係0至4；

R^2係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^4係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^W係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^X係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷

基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Y係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Z係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環

烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；及

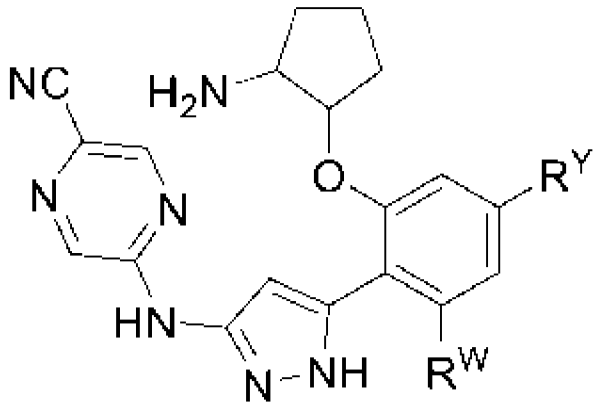
各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視需要經一個或多個R取代之雜環烷基；

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、-SC_1-C_3烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3氘烷基、C_1-C_3羥基烷基、C_1-C_3胺基烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0061】本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



式(I)，

其中：

R^W係鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基；

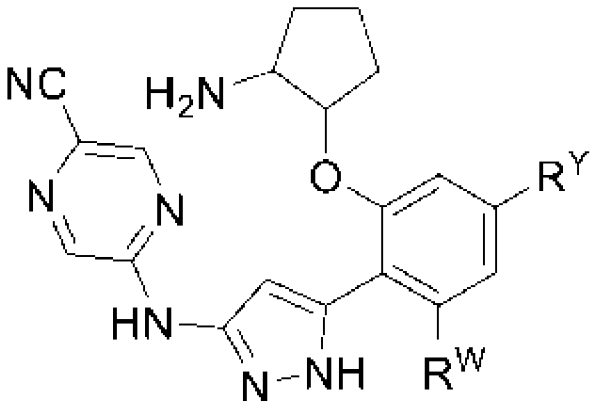
R^Y係C_1-C_6烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代；

各R^a獨立地係C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0062】本文中揭示式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



式(I)，

其中：

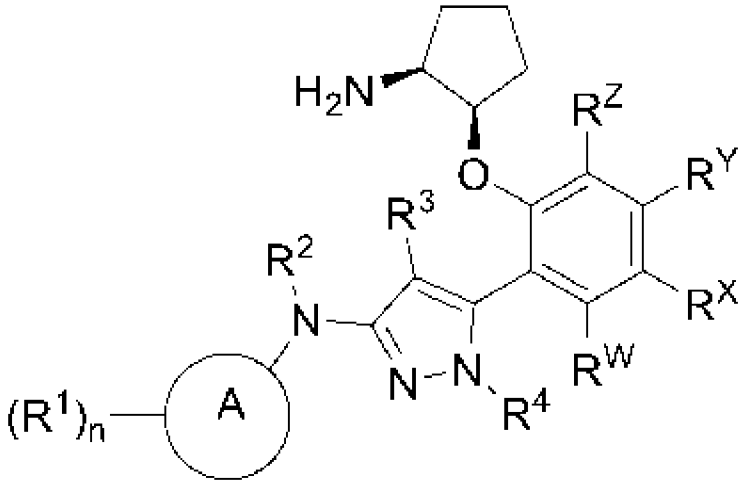
R^W係鹵素；

R^Y係C_1-C_6烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代；

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

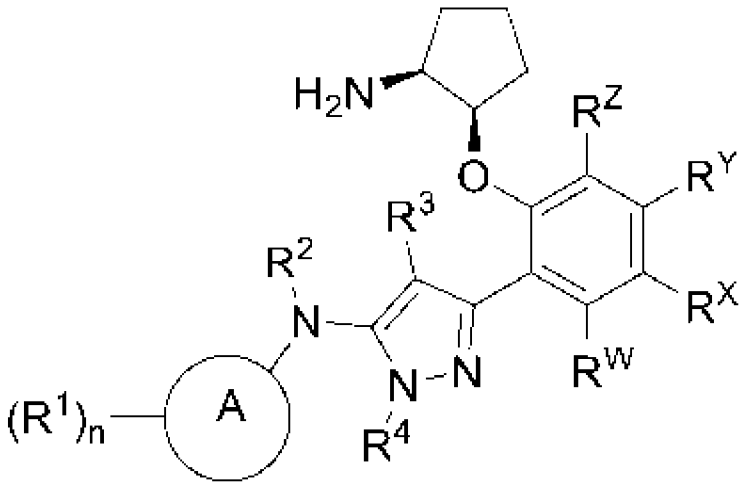
或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0063】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ia)：



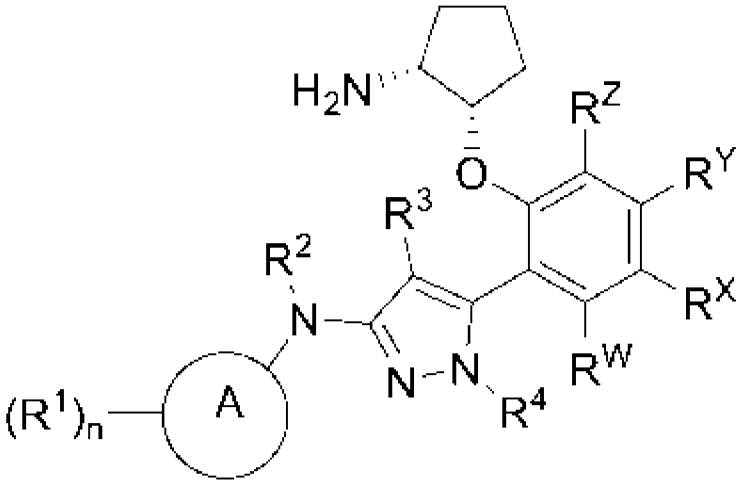
式(Ia)。

【0064】 在式(I')化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ia')：



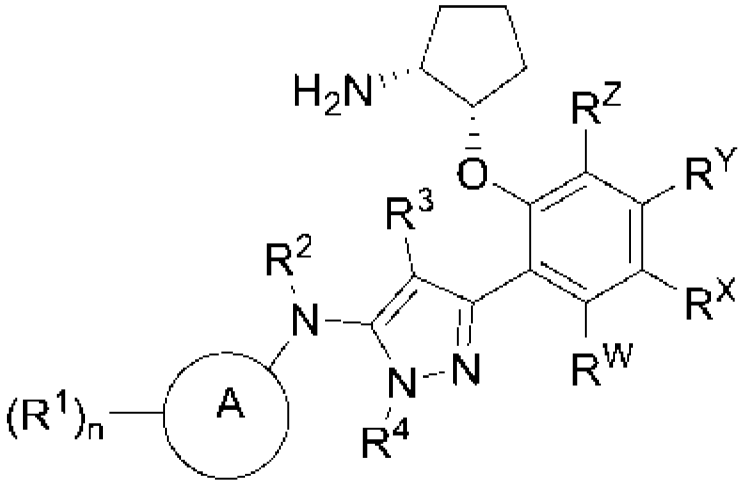
式(Ia')。

【0065】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ib)：



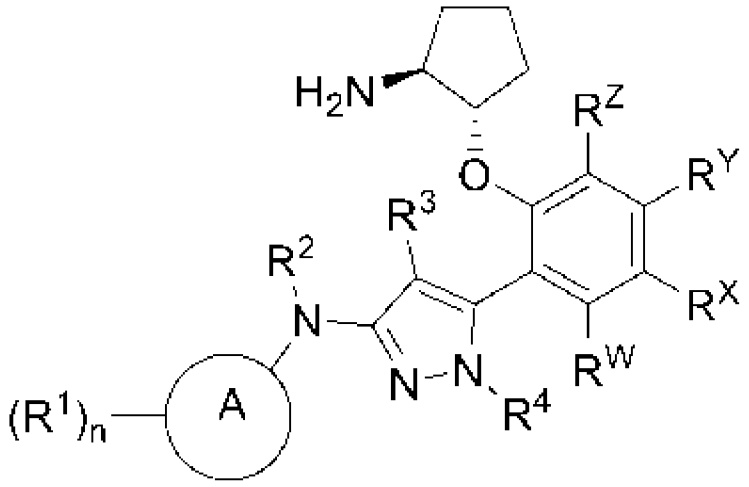
式(Ib)。

【0066】 在式(I')化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ib')：



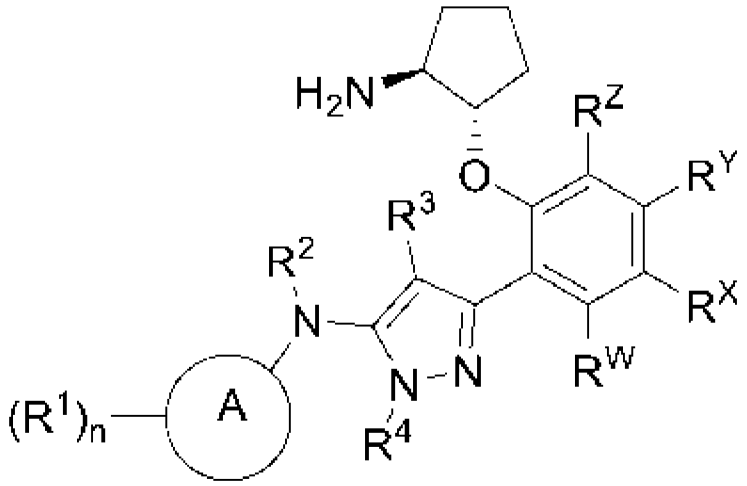
式(Ib')。

【0067】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ic)：



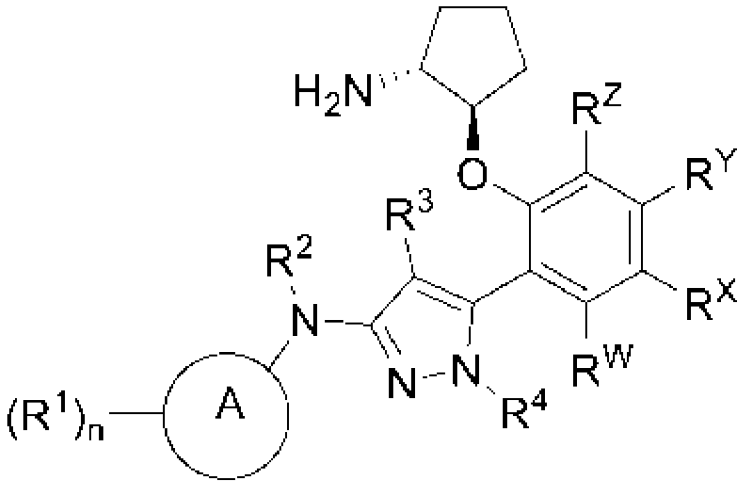
式(Ic)。

【0068】 在式(I')化合物之一些實施例中，該化合物係式(Ic')：



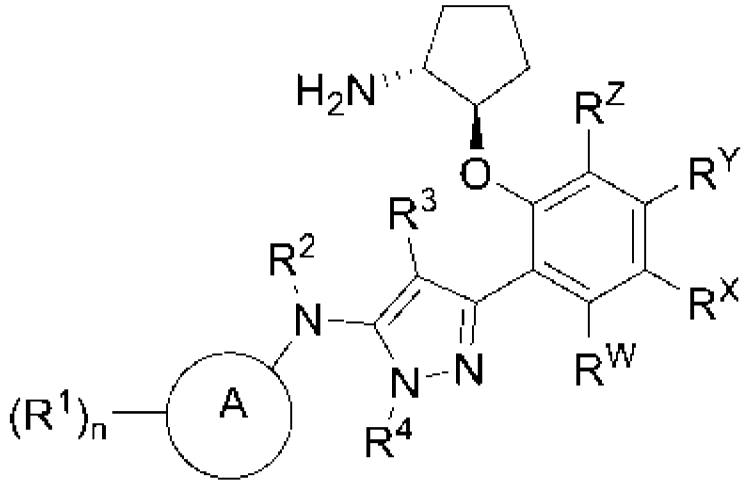
式(Ic')。

【0069】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(Id)：



式(Id)。

【0070】 在式(I)化合物之一些實施例中，該化合物係式(Id')：



式(Id')。

【0071】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，環A係芳基或雜芳基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，環A係雜芳基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，環A係6員雜芳基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，環A係吡嗪基。

【0072】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^1獨立地係氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、

C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^1獨立地係氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。

【0073】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係0至2。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係1或2。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係0或1。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係0。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係1。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係2。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，n係3。

【0074】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^2係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^2係氫。

【0075】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^3係氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^3係氫。

【0076】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^4係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^4係氫。

【0077】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-

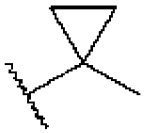
$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氫、氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^W係氫、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式

(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^W係鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^W係鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^W係鹵素。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^W係氟。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^W係-OR^a。

【0078】在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫、氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫、鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫或鹵素。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、

(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^X係氫。

【0079】 在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係氘、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係鹵素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係C_1-C_6烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係視需要經一個或多個R取代之C_1-C_6烷基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)化合物之一些實施例中，R^Y係甲基。在式(I)、(I’)、(Ia)至(Id)或(Ia’)至(Id’)

化合物之一些實施例中，R^Y係視需要經一個或多個R取代之環烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Y係環烷基或雜環烷基；其中該環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Y係視需要經一個或多個R取代之環丙基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Y係。

【0080】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫、氘、鹵素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫、氘、鹵素、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基或環烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫、氘、鹵素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫、鹵素或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫或鹵素。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)

至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^Z係氫。

【0081】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)或C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基或C_1-C_6胺基烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^a獨立地係C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^a獨立地係C_1-C_6烷基。

【0082】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)或C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b

獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基或C_1-C_6胺基烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係氫。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^b獨立地係C_1-C_6烷基。

【0083】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)或C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、環烷基、雜環烷基；其中各烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基獨立地係視需要經一個或多個R取代。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基或C_1-C_6胺基烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係氫或C_1-C_6烷基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d係氫。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R^c及R^d獨立地係C_1-C_6烷基。

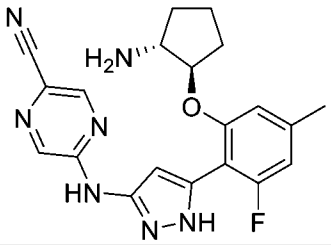
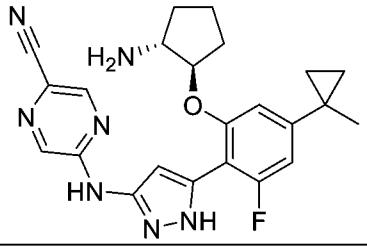
【0084】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視需要經一個或多個R取代之雜環烷基。

【0085】 在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3氘烷基、C_1-C_3羥基烷基、C_1-C_3胺基烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-$N(C_1$-C_3烷基$)_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3氘烷基、C_1-C_3羥基烷基、C_1-C_3胺基烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-NH_2、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、-OH、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、-OH、-NH_2、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。在式(I)、(I')、(Ia)至(Id)或

(Ia')至(Id')化合物之一些實施例中，各R獨立地係鹵素或C_1-C_3烷基；或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【0086】 在本文中所揭示之化合物之一些實施例中，該化合物係選自表1之化合物：

表1

實例	結構	名稱
1-1		5-((5-(2-(((1R,2R)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-甲腈
1-2		5-((5-(2-(((1R,2R)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-(1-甲基環丙基)苯基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-甲腈

【0087】 在一些實施例中，該Chk1抑制劑係CNS滲透劑。在一些實施例中，該CNS滲透劑化合物係具有大於約1之腦:血漿比率之化合物。在一些實施例中，該腦:血漿比率係在約1與約5之間。在一些實施例中，該腦:血漿比率係在約1與約4之間。在一些實施例中，該腦:血漿比率係在約1與約3之間。在一些實施例中，該腦:血漿比率係在約1與約2之間。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.1。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.2。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.3。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.4。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.5。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.6。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.7。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.8。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約1.9。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約

2。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.1。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.2。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.3。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.4。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.5。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.6。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.7。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.8。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約2.9。在一些實施例中，該腦:血漿比率係等於約3。

本文中所揭示之化合物之另外形式

異構體/立體異構體

【0088】在一些實施例中，本文中所述之化合物呈幾何異構體存在。在一些實施例中，本文中所述之化合物具有一或多個雙鍵。本文中所呈現之化合物包含所有順式、反式、同、逆、異側(E)及同側(Z)異構體以及其對應混合物。在一些情況下，本文中所述之化合物具有一或多個對掌性中心及各中心以R構型或S構型存在。本文中所述之化合物包含所有非鏡像異構體、鏡像異構體及差向異構體形式以及其對應混合物。在本文中所提供之化合物及方法之另外實施例中，自單個製備步驟、組合或互變產生之鏡像異構體及/或非鏡像異構體之混合物係適用於本文中所述之應用。在一些實施例中，本文中所述之化合物係以其個別立體異構體藉由使該化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成一對非鏡像異構體化合物，將該等非鏡像異構體分離且回收該等光學純鏡像異構體來製備。在一些實施例中，可離解錯合物係較佳。在一些實施例中，非鏡像異構體具有不同物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)及利用此等不同分離。在一些實施例中，將該等非鏡像異構體藉由對掌性層析法，或較

佳地藉由基於溶解度差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，然後回收該光學純鏡像異構體連同該解析劑。

經標記之化合物

【0089】 在一些實施例中，本文中所述之化合物以其經同位素標記形式存在。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含藉由投與此等經同位素標記化合物來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含藉由投與呈醫藥組合物形式之此等經同位素標記化合物來治療疾病之方法。因此，在一些實施例中，本文中所揭示之化合物包含經同位素標記化合物，其與彼等本文中詳述者相同，但是事實上一個或多個原子係經具有不同於自然中通常發現之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。可併入本文中所述之化合物或其溶劑化物、互變異構體或立體異構體中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素之本文中所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物或立體異構體係在本發明之範疇內。某些經同位素標記化合物，例如，彼等併入放射性同位素(諸如^{3}H及^{14}C)者適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚(即，^{3}H)及碳-14 (即，^{14}C)同位素由於其易於製備及可偵測性而特別佳。此外，經重同位素(諸如氘，即，^{2}H)取代產生自更大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如，增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。在一些實施例中，經同位素標記化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係藉由任何合適方法製備。

【0090】 在一些實施例中，本文中所述之化合物係藉由其他方法，

包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記來標記。

醫藥上可接受之鹽

【0091】 在一些實施例中，本文中所述之化合物以其醫藥上可接受之鹽存在。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含藉由投與此等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含藉由投與呈醫藥組合物形式之此等醫藥上可接受之鹽來治療疾病之方法。

【0092】 在一些實施例中，本文中所述之化合物具有酸性或鹼性基團及因此與許多無機或有機鹼，及無機及有機酸中之任一者反應，以形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本文中所揭示之化合物之最後分離及純化期間原位製備，或藉由使經純化之化合物以其游離形式與適合酸或鹼單獨反應，及分離因此形成之鹽來製備。

【0093】 醫藥上可接受之鹽之實例包含彼等藉由使本文中所述之化合物與礦物酸、有機酸或無機鹼反應製備之鹽，此等鹽包含乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、

甲磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸一氫鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、酞酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙磺酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

【0094】 此外，本文中所述之化合物可呈藉由該化合物之游離鹼形式與醫藥上可接受之無機酸或有機酸反應所形成之醫藥上可接受之鹽製備，包括但不限於無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及諸如此類；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖甲酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸及己二烯二酸。

【0095】 在一些實施例中，包括游離酸基之本文中所述之彼等化合物與適宜鹼，諸如醫藥上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或硫酸鹽，與氨水，或與醫藥上可接受之有機一級、二級、三級或四級胺反應。代表性鹽包含鹼式鹽或鹼土鹽，例如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂及鋁鹽及諸如此類。鹼之說明性實例包含氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$及諸如此類。代表性鹽包含該等鹼式鹽或鹼土鹽，

例如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂及鋁鹽及類似於四唑者。

【0096】 適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及諸如此類。應瞭解，本文中所述之化合物亦包含其含有之任何含鹼性氮基團之四級化。在一些實施例中，水或油溶性或可分散產品係藉由此四級化獲得。

溶劑化物

【0097】 在一些實施例中，本文中所述之化合物以溶劑化物存在。本發明提供藉由投與此等溶劑化物來治療疾病之方法。本發明另外提供藉由投與呈醫藥組合物形式之此等溶劑化物來治療疾病之方法。

【0098】 溶劑化物含有化學計量或非化學計量之溶劑，諸如水、乙醇及諸如此類。當該溶劑係水時，形成水合物，當該溶劑係醇時，形成醇化物。本文中所述之化合物之溶劑化物可在本文中所述之製程期間方便地製備或形成。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文中所提供之化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

互變異構體

【0099】 在一些情況下，化合物以互變異構體存在。本文中所述之化合物包含本文中所述之式內之所有可能互變異構體。互變異構體係可藉由氫原子遷移，伴隨單鍵及相鄰雙鍵之切換而相互轉化的化合物。在互變異構化係可能之連接排列中，互變異構體之化學平衡將存在。考慮本文中所揭示之化合物之所有互變異構形式。該等互變異構體之精確比率取決於若干因素，包含溫度、溶劑及pH。

化合物之製備

【0100】 用於本文中所述之反應中之化合物係根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，自市售化學品及/或化學文獻中所述之化合物開始製備。

【0101】 詳述適用於本文中所述之化合物之製備之反應物之合成，或提供描述該製備之文章之參考的合適參考書籍及論文包含例如「Synthetic Organic Chemistry」，John Wiley & Sons, Inc., New York；S. R. Sandler 等人，「Organic Functional Group Preparations」，第2版，Academic Press, New York, 1983；H. O. House，「Modern Synthetic Reactions」，第2版，W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist，「Heterocyclic Chemistry」，第2版，John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March，「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」，第4版，Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於本文中所述之化合物之製備之反應物之合成，或提供描述該製備之文章之參考的另外合適參考書籍及論文包含例如Fuhrhop, J.及Penzlin G.「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」，第二次修訂及擴展編輯(1994) John Wiley & Sons ISBN：3-527-29074-5；Hoffman, R.V.「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5；Larock, R. C.「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN：0-471-19031-4；March, J.「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN：0-471-60180-2；

Otera, J. (編輯) 「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN：3-527-29871-1；Patai, S.「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN：0-471-93022-9；Solomons, T. W. G.「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN：0-471-19095-0；Stowell, J.C.,「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN：0-471-57456-2；「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN：3-527-29645-X，分8卷；「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons，分超過55卷；及「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons，分73卷。

【0102】特定及類似反應物視需要透過藉由於大多數公共及大學圖書館中可得之美國化學會化學文摘服務(Chemical Abstract Service of the American Chemical Society)製備之已知化學品指數以及透過在線來鑑別。目錄中已知但是非市售之化學品係視需要藉由委託化學品合成機構(custom chemical synthesis house)來製備，其中許多標準化學品供應機構(例如，彼等以上所列者)提供委託合成服務。本文中所述之化合物之醫藥鹽之製備及選擇之參考文獻係P. H. Stahl & C. G. Wermuth「Handbook of Pharmaceutical Salts」，Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

醫藥組合物

【0103】在某些實施例中，本文中所述之化合物將以純化學品投與。在一些實施例中，將本文中所述之化合物與基於所選投與途徑及例

如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro，第21版，Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所述之標準醫藥實踐所選的醫藥上合適或可接受之載劑(本文中亦稱為醫藥上合適(或可接受之)賦形劑、生理上合適(或可接受之)賦形劑或生理上合適(或可接受之)載劑)組合。

【0104】 因此，本文中提供一種醫藥組合物，其包括本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，及醫藥上可接受之賦形劑。

【0105】 在某些實施例中，本文中提供之化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約1%或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應之中間體或例如在合成方法之一個或多個步驟中產生之合成副產物。

【0106】 醫藥組合物以適於待治療(或預防)之疾病之方式投與。投與之適當劑量及合適持續時間及頻率將藉由諸如患者之病症、患者之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與之方法之因素確定。一般而言，適當劑量及治療方案提供足以提供治療及/或預防效益(例如，臨床結果改善，諸如增加之整體反應率、增加之反應持續時間、更頻繁完全或部分緩解、或更久無疾病及/或總生存期、或症狀嚴重程度之減輕)之量之該(等)組合物。最佳劑量一般係使用實驗模型及/或臨床試驗確定。該最佳劑量取決於該患者之身體質量、體重或血容量。

【0107】 在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成用於口服、局部(包含口頰腔及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經腸、肺內、皮內、鞘內、硬膜上及鼻內投與。非經腸投與包含肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或

皮下投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成用於靜脈內注射、口服投與、吸入、鼻腔投與、局部投與或眼用投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成用於口服投與。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成用於靜脈內注射。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻噴霧溶液、栓劑、凝膠、膠體、分散液、懸浮液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。在一些實施例中，該醫藥組合物經調配成錠劑。

【0108】 合適劑量及劑量方案係經一般技術人員已知之習知範圍尋找技術測定。一般而言，以少於本文中所揭示之化合物之最佳劑量之較小劑量開始治療。之後，以小增量增加劑量直至達成該環境下之最佳效應。

治療方法

【0109】 本文中揭示用於治療有需要之個體中之癌症之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文中所揭示之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體。本文中揭示用於治療有需要之個體中之Chk1相關癌症之方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之本文中所揭示之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體。

【0110】 在一些實施例中，該癌症包含惡性腫瘤，藉由耗盡或壓制及/或抑制Chk1之功能可減少其大小，可停止其生長或擴散，或其症狀處於緩解或減輕及/或完全治癒。所關注之惡性腫瘤為但不限於頭頸癌、胃腸癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊癌、膽管癌等)、胰臟癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖癌(卵巢癌、子宮癌、子

宮頸癌、子宮內膜癌等)、尿路癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸瘤等)、造血性腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨及軟組織腫瘤(例如，軟組織肉瘤及骨肉瘤)、皮膚癌、腦瘤(例如，神經膠質母細胞瘤)及諸如此類。在一些實施例中，該癌症係腦瘤(例如，神經膠質母細胞瘤)。在一些實施例中，該癌症已轉移至大腦中。

【0111】在一些實施例中，術語癌症係根據本發明根據其普通含義使用及係指哺乳動物中發現之癌症、贅生物或惡性腫瘤之所有類型，包含白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、神經內分泌腫瘤、癌及肉瘤。可用本文中所揭示之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體、醫藥組合物治療之示例性癌症包含急性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、腎上腺癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、乳癌(例如，導管癌、小葉癌、原發性、轉移性)、乳癌、內分泌系統癌症、肝星形細胞癌、胰星形細胞癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、導管癌、子宮內膜癌、食道癌、胃癌、泌尿生殖道癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、腎癌、白血病(例如，淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、毛細胞白血病)、肝癌(例如，肝細胞癌)、小葉癌、肺癌(例如，非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、淋巴結癌、淋巴瘤(例如，套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B-細胞淋巴瘤、邊緣帶淋巴瘤、伯基特氏(Burkitt's)淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤)惡性類癌、惡性高鈣血症、惡性胰腺胰島素瘤、髓質甲狀腺癌、神經管母細胞瘤、黑色素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、肌肉癌、內分泌或外分泌胰腺贅生物、神經母細胞瘤、卵巢癌、佩吉特氏乳頭病(Paget's Disease of the Nipple)、胰臟癌、乳頭狀甲

狀腺癌、葉狀瘤、惡化前皮膚病變、原發性血小板增多症、前列腺癌(例如，抗閹割前列腺癌)、橫紋肌肉瘤、唾腺癌、肉瘤、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌(例如，頭、頸或食道)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、泌尿膀胱癌或子宮癌。在實施例中，該癌症係選自膀胱癌、乳癌、結腸癌、食道癌、神經膠質母細胞瘤、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、唾腺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞肺癌、胃癌及子宮癌。

【0112】 ecDNA介導對靶向療法之抗性之重要及臨床上不同的機制。針對作為單一藥劑或與其他療法組合之本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑之功用存在即時治療機會。在一些實施例中，本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑可用於治療ecDNA+癌症、ecDNA+腫瘤或ecDNA+腫瘤細胞。本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑可用於治療腫瘤，諸如具有一種或多種經擴增之致癌基因(例如，FGFR、EGFR、MET、KRAS、MDM2擴增)，在一些情況下，該一種或多種經擴增之致癌基因包括該致癌基因之非突變形式及在一些情況下，該等經擴增之致癌基因包括該等致癌基因之突變形式。本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑可用於治療未批准靶向療法或缺少高度有效療法之腫瘤。本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑可用於治療已發展對另一療法之抗性(諸如對靶向劑抗性)之腫瘤。在一些情況下，用一種或多種靶向劑治療之腫瘤(或腫瘤細胞)發展對靶向劑之抗性，諸如針對致癌基因之靶向劑或直接抑制某些腫瘤蛋白(例如，KRAS、BRAF、EGFR)之活化突變形式之靶向劑或作為病灶擴增，諸如該靶基因自身之基於ecDNA之擴增之結果，及本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑可用於治療此等腫瘤或腫瘤細胞。

【0113】 本文中提供方法，其中Chk1藉由本文中所述之一種或多種

Chk1抑制劑之抑制展示與癌症靶向劑之合成致死性。在一些實施例中，合成致死性用本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑與癌症靶向劑組合產生。在一些情況下，腫瘤背景係經鑑別為對Chk1抑制劑高敏性及允許足夠治療指數以使得耐受劑量能夠有效。在一些實施例中，合成致死性用本文中所述之一種或多種Chk1抑制劑與癌症靶向劑組合產生，其中該等腫瘤或腫瘤細胞係ecDNA+。在一些情況下，Chk1抑制導致減少之ecDNA拷貝數。在一些情況下，Chk1抑制導致ecDNA+細胞之增強之細胞毒性。在一些情況下，增強之細胞毒性自Chk1抑制及癌症標靶(諸如致癌基因)之抑制之組合產生。

【0114】 在本文中之方法之一態樣中，待治療之腫瘤或腫瘤細胞係ecDNA+。在一些情況下，此等腫瘤或腫瘤細胞經測定具有ecDNA標誌。在一些情況下，當腫瘤或腫瘤細胞具有與ecDNA+腫瘤或腫瘤細胞相關之一種或多種特徵時，該等腫瘤或腫瘤細胞經測定具有ecDNA標誌。例如，在一些情況下，該ecDNA標誌選自由以下組成之群：基因擴增；p53功能喪失型突變；不存在微衛星不穩定性(MSI-H)；低PD-L1表現程度；低腫瘤發炎標誌(TIS)水準；低腫瘤突變負荷(TMB)水準；對偶基因取代、插入或缺失之頻率增加；及其任何組合。

組合療法

【0115】 在某些實例中，本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係與第二治療劑或癌症靶向劑組合投與。

【0116】 在本文中方法之一態樣中，該方法另外包括投與癌症靶向治療劑，定向至靶基因之蛋白產物之活性。在一些情況下，用癌症靶向治

療劑及本文中所揭示之Chk1抑制劑治療減少腫瘤或腫瘤細胞中之靶基因之擴增或表現。在一些情況下，該癌症靶向治療劑係在該Chk1抑制劑之前投與。在一些情況下，該癌症靶向治療劑係與該Chk1抑制劑同時投與。

【0117】在本文中方法之一態樣中，該等腫瘤或腫瘤細胞具有ecDNA標誌。在一些情況下，該等腫瘤或腫瘤細胞於投與該癌症靶向治療劑後會發展該ecDNA標誌。在一些情況下，該等腫瘤或腫瘤細胞係在治療之前發展該ecDNA標誌。在一些情況下，該方法防止腫瘤或腫瘤細胞中之ecDNA之增加。

【0118】在一些實施例中，該第二治療劑或該癌症靶向劑包含抗代謝劑、鉑藥物、植物生物鹼藥物及分子靶向藥物。

【0119】在一些實施例中，該第二治療劑該癌症靶向劑包含DNA損傷劑。

【0120】在一些實施例中，該第二治療劑包含輻射療法。

【0121】在一些實施例中，該抗代謝劑包含5-氟尿嘧啶、5-氟-2'-去氧尿苷、替加氟(tegafur)、替加氟-尿嘧啶、替加氟-吉美嘧啶(gimeracil)-奧替拉西(oteracil)、培美曲塞(pemetrexed)、曲氟尿苷(trifluridine)、曲氟尿苷-鹽酸替吡拉西(tipiracil)、氟達拉濱(fludarabine)(或活性代謝物氟達拉濱核苷)、阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、奈拉濱(nelarabine)、氯法拉濱(clofarabine)及DNA甲基化抑制劑(地西他濱(decitabine)、胍地他濱(guadecitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)等)。

【0122】在一些實施例中，該等鉑藥物包含順鉑(cisplatin)、奧沙

利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)及奈達鉑(nedaplatin)。

【0123】在一些實施例中，該等植物生物鹼藥物包含微管抑制藥物，諸如紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地新(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及埃裏布林(eribulin)、及拓撲異構酶抑制藥物，諸如伊立替康(irinotecan)(或活性代謝物SN-38)、諾吉特康(nogitecan)及依託泊苷(etoposide)。

【0124】在一些實施例中，該等分子靶向藥物包含ATR (共濟失調毛細血管擴張症及Rad3相關蛋白)抑制劑、AXL抑制劑、BRAF抑制劑、CDK4/6抑制劑、其他Chk1 (檢查點激酶1)抑制劑、CSF1R (群落刺激因子1受體)抑制劑、EGFR (表皮生長因子受體)抑制劑、FGFR (纖維母細胞生長因子受體)抑制劑、FLT3 (fms相關酪胺酸激酶3)抑制劑、HER2抑制劑、HSP (熱休克蛋白) 90抑制劑、KIT抑制劑、KRAS抑制劑、KRAS抑制劑、MDM2 (鼠科雙微體2)抑制劑、MDM4 (鼠科雙微體4)抑制劑、MET抑制劑、MYC抑制劑、PARP (聚ADP核糖聚合酶)抑制劑、PDGFR(血小板源生長因子受體)抑制劑、RET抑制劑、RNR (核糖核苷酸還原酶)抑制劑、TIE2 (內膜內皮細胞激酶2)抑制劑、TRK抑制劑、VEGFR (血管內皮生長因子受體)抑制劑及Wee1抑制劑。

【0125】在一些實施例中，該等ATR抑制劑包含ART-0380、ATRN-119、ATRN-212、AZ-20、AZZ-6738、BAY-1895344、貝索塞替尼(berzosertib)(M-6620)、BKT-300、IMP-9064、M-1774、M-4344 (VX-803)、M-6620、nLs-BG-129、NU-6027、RP-3500、SC-0245、VE-822及VX-970。

【0126】在一些實施例中，該等AXL抑制劑包含卡博替尼(cabozantinib)及吉列替尼(gilteritinib)。

【0127】在一些實施例中，該等BRAF抑制劑包含ASN-003、AZ-304、AZ-628、DP-2874、EBI-907、EBI-945、GDC-0879、LYN 204、NMS-P285、NMS-P730、PF-04880594、TL-241、UAI-201及UB-941。在一些實施例中，該等BRAF抑制劑包含ABM-1310、阿格拉芬尼(agerafenib) (RXDX-105)、ARQ-736、BAL-3833、貝瓦拉芬尼(belvarafenib)、BGB-3245、BI-882370、DAY101、利菲拉芬尼(lifirafenib)、LUT-014、PF-07284890、PLX-8394、RX-208、VS-6766及XL-281。在一些實施例中，該等BRAF抑制劑包括達拉非尼(dabrafenib)、恩考芬尼(encorafenib)及維羅非尼(vemurafenib)。

【0128】在一些實施例中，該等CDK4/6抑制劑包含AG-122275、AM-5992、AU2-94、IIIM-985、IIIM-290、GW-491619、HEC-80797、MM-D37K、MS-140、NP-102、QHRD-110、R-547、RGB-286199、RGT-419B、瑞維西利(riviciclib)、RO-0505124、THR-53、THR-79、TQB-3303、TY-302、VS2-370、XH-30002及WXWH-0240。在一些實施例中，該等CDK4/6抑制劑包含奧賽西利(auceliciclib)、AT-7519、BEBT-209、BPI-1178、BPI-16350、CS-3002、法斯卡伯素(fascaplysin)、FCN-437、FN-1501、GLR-2007、HS-10342、來羅西利(lerociclib)、馬來酸米爾西利(milciclib maleate)、NUV-422、ON-123300、PF-06842874、PF-06873600、PF-07220060、SHR-6390、TQB-3616、TY-302、福魯西利(voruciclib)及XZP-3287。在一些實施例中，該等CDK4/6抑制劑包含阿貝西利(abemaciclib)、帕博西尼

(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)及曲拉西林(trilaciclib)。

【0129】在一些實施例中，該等其他Chk1抑制劑包含AZD-7762、BEBT-260、GDC-0575、LY-2880070、PF-477736、普瑞色替(prexasertib)、拉布色替(rabusertib)(LY-2603618)、RG-7602、SCH-900776、SRA737及XCCS-605B。

【0130】在一些實施例中，該等CSF1R抑制劑包含ARRY-382、BLZ-945及舒尼替尼(sunitinib)。

【0131】在一些實施例中，該等EGFR抑制劑包含小分子抑制劑，諸如APL-1898、BDTX-1535、BLU-701、BPI-361175、CH-7233163、DS-2087、E-10C、FWD-1509、IN-A008、JS-111、JS-113、LL-191、LYN 205、萘普替尼(neptinib)、NT-004、ORIC-114、PRB-001、SIM-200、TGRX-360、WJ-13404、馬來酸英利替尼(yinlitinib maleate)及ZSP-0391、及抗EGFR抗體，諸如705、707、ABX-900、CMAB-017、GB-263、KN-023、SSGJ-612及SHR-A1307。在一些實施例中，該等EGFR抑制劑包含小分子抑制劑，諸如阿維替尼(abivertinib)、甲磺酸艾氟替尼(alflutinib)、阿格拉芬尼(RXDX-105)、ASK-120067、BBT-176、BDTX-189、BEBT-109、甲磺酸貝佛替尼(befortinib)、貝塔替尼(beitatini)、BPI-7711、BPI-D0316、BLU-945、CK-101、多西替尼(dositinib)、DFP-17729、DZD-9008、埃培替尼(epertinib)、依吡替尼(epitinib) (HMPL-813)、ES-072、FCN-411、FHND-9041、伏美替尼(furmonertinib)、GMA-204、Hemay-022、JRF-103、KP-673、劳拉替尼(larotinib)、拉澤替尼(lazertinib)、麥華替尼(maihuatinib)、罵裏佐米布(marizomib)、莫博替尼(mobocertinib)、托西酸萘普替尼(naputinib

tosilate)、納紮替尼(nazartinib)、NRC-2694-A、OBX1-012、奧拉非替尼(olafertinib)、奧穆替尼(olmutinib)、奧瑞替尼(oritinib)、吡羅替尼(pirotinib)、波齊替尼(poziotinib)、SPH-1188、塔洛替尼(tarloxotinib)、西利替尼(theliatinib) (HMPL-309)、TAS-6417、TPC-064、TQB-3804、TY-9591、WSD-0922、XZP-5809、YK-029A、YZJ-0318及佐利替尼(zorifertinib)、及抗EGFR抗體，諸如602、C-005、CDP1、德帕妥昔單抗(depatuxizumab)、E01001、GC-1118A、GR-1401、HLX-07、HS-627、I-010、伊馬曲單抗(imgatuzumab)、JMT-101、JZB-28、KN-026、MP-0274、QL-1203、SCT-200、思諾妥單抗(serclutamab)、SYN-004及TAD-011。在一些實施例中，該等EGFR抑制劑包含小分子抑制劑，諸如阿法替尼(afatinib)、埃萬妥單抗(amivantamab)、奧莫替尼(aumolertinib)(阿美替尼(almonertinib))、達科替尼(dacomitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、奧希替尼(osimertinib)及吡咯替尼(pyrotinib)、及抗EGFR抗體，諸如西妥昔單抗(cetuximab)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)及帕尼單抗(panitumumab)。

【0132】在一些實施例中，FGFR抑制劑包含小分子抑制劑，諸如ABSK-012、ABSK-061、AST-56100、BIO-1262、BGS-2219、EVT-601、FPI-1966、JAB-6000、KIN-3248、SAR-439115、SC-0011及WXSH-0011，及抗FGFR抗體，諸如M-6123、OM-RCA-001。在一些實施例中，FGFR抑制劑包含小分子抑制劑，諸如3D-185、ABSK-011、ABSK-091、奧達夫明(aldafermin)、阿洛尼布(alofanib)、AZD-4547、BFKB-8488A、BPI-17509、BPI-43487、CPL-304-110、德拉贊替尼

(derazantinib)、E-7090、EVER-4010001、FGF-401、菲索替尼(fisogatinib)、福提替尼(futibatinib)、古納格拉替尼(gunagratinib)、H3B-6527、HH-185、HMPL-453、HS-236、ICP-105、ICP-192、英菲格拉替尼(infigratinib)、MAX-40279、RLY-4008、羅加替尼(rogaratinib)、SAR-442501、SY-4798、TT-00434及佐利格拉替尼(zoligratinib) (FF-284)、及抗FGFR抗體，諸如貝馬裡妥珠單抗(bemarituzumab)。在一些實施例中，FGFR抑制劑包括小分子抑制劑，諸如厄達替尼(erdafitinib)及培米替尼(pemigatinib)。

【0133】在一些實施例中，該等FLT3抑制劑包含卡博替尼、吉列替尼、米哚妥林(midostaurin)、索拉非尼(sorafenib)及舒尼替尼。

【0134】在一些實施例中，該等HER2抑制劑包含小分子抑制劑，諸如LL-191、NT-004、SPH-3261及VRN-10、及抗Her2抗體，諸如704、706、AbGn-110、ACE-1702、ALL-C-2137、ANT-043、AT-501、ATV:HER2、BSI-001、GB-251、Herceptarg、HK-001、IGEM-H、KL-A166、KM-254、KM-257、LIN-001、LIN-002、MI-180021、SHR-A1811、SSGJ-612、VB7-756、ZV-0201。在一些實施例中，該等HER2抑制劑包含小分子抑制劑，諸如AR-788、BDTX-189、DZD-1516、埃培替尼、JRF-103、勞拉替尼、麥華替尼、莫博替尼、NRC-2694-A、吡羅替尼、波齊替尼、塔洛替尼、TAS-0728及ZN-A-1041、及抗Her2抗體，諸如AC-101、ARX-788、B00-2、BAT-1006、BAY-2701439、BCD-147、DAC-001、維汀西妥單抗(disitamab vedotin)、DP-303c、E01001、GP-2、GQ-1001、HLX-22、KN-026、LCB-14、MB-103、MBS-301、MRG-002、MRT-201、MP-0273、PF-06804103、

QL-1209、TAA-013、WLB-301、澤尼達單抗(zanidatamab)、澤妥珠單抗(zenocutuzumab)及ZW-49。在一些實施例中，該等HER2抑制劑包含小分子抑制劑，諸如阿法替尼、達科替尼、拉帕替尼、來那替尼(neratinib)、吡咯替尼及圖卡替尼(tucatinib)、及抗Her2抗體，諸如馬吉妥昔單抗(margetuximab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

【0135】在一些實施例中，該等HSP90抑制劑包含甘乃司匹(ganetespib)、蘆米司匹(luminespib)及奧那司匹(onalespib)。

【0136】在一些實施例中，該等KIT抑制劑包含樂伐替尼(lenvatinib)、米哚妥林、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼及舒尼替尼。

【0137】在一些實施例中，該KRAS抑制劑包含小分子抑制劑，諸如ABREV01、ARS-1620、APG-1842、ATG-012、BBP-454、BEPT-607、BI-2852、BI-1823911、BPI-421286、BTX-2541、COTI-219、IMM-1811900、JAB-21000、JAB-22000、JAB-23000、JAB-BX300、JP-002、KR-12、LYN 202、MRTX-1133、RAS-F、RMC-6236、RMC-6291、SDGR 5、STX-301及YL-15293及抗KRAS抗體，諸如SBT-100、SBT-102及SBT-300。在一些實施例中，該KRAS抑制劑包含小分子抑制劑，諸如阿達格拉西布(adagrasib)、ARS-3248、D-1553、GDC-6036、JDQ-443、LY3537982、索拖拉西布(sotorasib) (AMG 510)及BI 1701963。

【0138】在一些實施例中，MDM2抑制劑包含AD-021.32、CYC700、DS-5272、MI-1061、MI-219、MI-43、MD-224、MK-8242、NU-8231、OM-301、PXN-527、Rigel-3、RO-2468、RO-5353、RO-

5963及SIL-43。在一些實施例中，MDM2抑制劑包含ALRN-6924、APG-115、ASTX-295、ATSP-7041、BI-907828、CGM-097、依達奴林(idasanutlin)、KRT-232 (AMG-232)、MI-77301 (SAR405838、SAR299155)、NVP-CGM097、RAIN-32 (米拉美坦(milademetan))、RG7112 (RO5045337)、RG7388 (RG7775)、色得美坦(serdemetan)(JNJ-26854165)、西瑞馬林(siremadlin)及UBX-0101。

【0139】在一些實施例中，該等MDM4抑制劑包含17AAG、489-PXN、CTX1、FL-118、伊努萊德(Inulanolide) A、K-178及SAH-p53-8。在一些實施例中，該等MDM4抑制劑包含APG-115、ALRN-6924、ATSP-7041及BI-907828。

【0140】在一些實施例中，該等MET小分子抑制劑，諸如ABP-1130、BPI-1831、BPI-2021、BYON-3521、CG-203306、CX-1003、Debio-1144、EMD-94283、EMT-100、EMT-101、HE-003、LMV-12、LS-177、NX-125、OMO-2、PF-4254644、PRX-MET、PTX-2173、QBH-196、RP-1400、SAB-Y14、SAR-125844、SGX-126、SYD-3521、WXSH-0011、X-379及XL-265、及抗MET抗體，諸如ABX-900、GB-263、FS-101、LY-3164530、LY-3343544、PMC-002及SAIT-301。在一些實施例中，該等MET小分子抑制劑，諸如ABN-401、ABT-700、AMG-208、AMG-337、ARGX-111、BAY-85-3474、BMS-817378、博茲替尼(bozitinib)、BPI-9016M、葡美替尼(glumetinib)、酒石酸戈伐替尼(golvatinib)、GST-HG161、HQP-8361、I-020、JNJ-38877605、卡尼替尼(kanitinib)、美司替尼(merestinib)、MK-2461、MK-8033、OMO-1、帕莫替尼(pamufetinib)、S-49076、賽沃替尼(savolitinib)、SPH-

3348、蒂凡替尼(tivantinib)、SAR-125844、SCR-1515及TPX-0022、及抗MET抗體，諸如APL-101、CKD-702、EMB-01、EMI-137、非拉妥組單抗(ficlatuzumab)、HLX-55、HS-10241、MCLA-129、MT-8633、NOV-1105、RC-108、REGN-5093、SHR-A1403、Sym-015、維汀特立妥珠單抗(telisotuzumab vedotin)。在一些實施例中，該等MET小分子抑制劑，諸如埃萬妥單抗、卡馬替尼(capmatinib)、克唑替尼(crizotinib)及特泊替尼(tepotinib)。

【0141】在一些實施例中，該等PARP抑制劑包含尼拉帕尼(niraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、盧卡帕尼(rucaparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、維利帕尼(veliparib)。

【0142】在一些實施例中，該等PDGFR抑制劑係PDGFRα及/或PDGFRβ抑制劑及包含樂伐替尼、米哚妥林、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼及舒尼替尼。

【0143】在一些實施例中，該等RET抑制劑包含舒尼替尼、卡博替尼、索拉非尼、樂伐替尼及凡德他尼(vandetanib)。

【0144】在一些實施例中，該等RNR抑制劑包含5-氯-2-(n-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱、COH29(N-[4-(3,4-二羥基苯基)-5-苯基-1,3-噻唑-2-基]-3,4-二羥基苯甲醯胺)、氟達拉濱(fluarabine)、吉西他濱、羥基脲、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium)、柳胺酚(osalmid)、TAS1553、替沙他濱(tezacitabine)及曲安平(triapine)。

【0145】在一些實施例中，該等TIE2抑制劑包含卡博替尼。

【0146】在一些實施例中，該等TRK抑制劑包含卡博替尼及恩曲替尼(entrectinib)。

【0147】在一些實施例中，該等VEGFR抑制劑係VEGFR1、VEGFR2及VEGFR3中之至少一者之抑制劑及包含小分子抑制劑，諸如舒尼替尼、卡博替尼、米哚妥林、索拉非尼、凡德他尼、帕唑帕尼、樂伐替尼及阿西替尼(axitinib)、及抗VEGFR抗體，諸如雷莫蘆單抗(ramucirumab)。

【0148】在一些實施例中，Wee1抑制劑包含阿達沃色替(adavosertib)、AZD1775 (MK1775)、Bos-I、博舒替尼(bosutinib)、DC-859/A、Debio 0123、IMP7068、NUV-569、PD 407824、PD0166285、PD0166285、PD0407824、SC-0191、SDR-7778、SDR-7995、WEE1-IN-3及ZN-c3。

【0149】在一些實施例中，患者所體驗之效益係藉由投與本文中所述之化合物中之一者與亦具有治療效益之第二治療劑(其亦包含治療方案)增加。

【0150】在一個特定實施例中，本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係與第二治療劑共同投與，其中本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體及該第二治療劑調節治療中之疾病、疾患或病症之不同態樣，從而提供較單獨投與任一治療劑更大整體效益。

【0151】在任何情況下，不論治療中之疾病、疾患或病症，患者所體驗之整體效益為兩種治療劑相加或患者體驗協同效益。

【0152】在某些實施例中，當本文中所揭示之化合物與第二治療劑

組合投與時，本文中所揭示之化合物之不同治療有效劑量將用於調配醫藥組合物及/或治療方案中。用於組合治療方案中之藥物及其他藥劑之治療有效劑量視需要經類似於彼等上文中針對活性劑自身所列者之方式測定。此外，本文中所述之預防/治療方法涵蓋使用節拍式給藥，即，提供更頻繁更低劑量以最小化毒副作用。在一些實施例中，組合治療方案涵蓋治療方案，其中在利用本文中所述之第二劑治療之前、期間或之後開始本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體之投與，及繼續直至在用該第二劑治療期間或於終止用該第二劑治療後之任何時間。其亦包含治療，其中本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體及組合使用中之第二劑同時或在不同時間及/或在治療期期間以減少或增加間隔投與。組合治療另外包含在各種時間開始及停止之週期治療以幫助患者之臨床管理。

【0153】 應瞭解，治療、預防或改善尋求緩解之病症之劑量方案根據各種因素(例如，該個體所患之疾病、疾患或病症；該個體之年齡、體重、性別、飲食及醫學病症)進行調整。因此，在一些情況下，所使用之劑量方案變化，且在一些實施例中，偏離本文中列出之劑量方案。

【0154】 對於本文中所述之組合療法，共同投與化合物之劑量根據所使用之共同藥物之類型、所使用之特定藥物、治療中之疾病或病症等等而變化。在另外實施例中，當與第二治療劑共同投與時，本文中提供之化合物係與該第二治療劑同時或依次投與。

【0155】 在組合療法中，多種治療劑(其中之一者係本文中所述之化合物中之一者)以任何順序或甚至同時投與。若投與係同時，則多種治療劑(僅舉例而言)以單個統一形式，或以多種形式(例如，呈單一丸劑或呈

兩個分開丸劑、呈單次輸注液、或呈兩次分開輸注液)提供。

【0156】 本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體以及組合療法係在疾病或病症發生之前、期間或之後投與，及投與含有化合物之組合物之時序變化。因此，在一個實施例中，本文中所述之化合物係用作預防劑及係向具有發展病症或疾病之傾向之個體連續投與以防止該疾病或病症之發生。在另一實施例中，該等化合物及組合物係在症狀發作期間或於症狀發作後儘可能快向個體投與。在特定實施例中，在偵測或懷疑疾病或病症之發作後立即投與本文中所述之化合物係可行，及持續治療該疾病必要之時間長度。在一些實施例中，治療所需之長度變化，及調整治療長度以適應各個體之特定需求。例如，在特定實施例中，投與本文中所述之化合物或含有該化合物之調配物至少2週、約1個月至約5年。

【0157】 在一些實施例中，本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係與佐劑組合投與。在一個實施例中，本文中所述之化合物中之一者之治療有效性係藉由投與佐劑增強(即，該佐劑自身具有最小治療效益，但是與另一治療劑組合，對患者之整體治療效益增強)。

實例

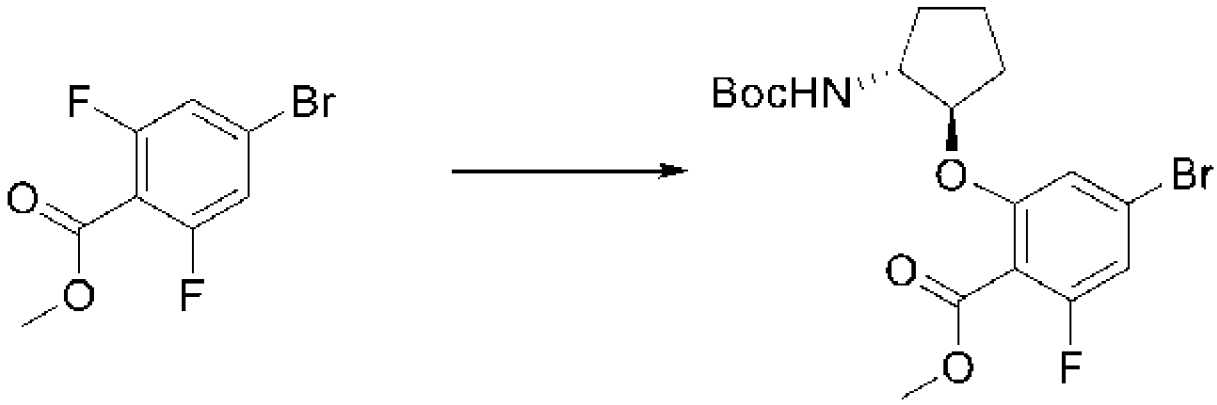
【0158】 所有最終化合物係藉由高效液相層析法(HPLC)或超臨界流體層析法(SFC)純化及藉由質子(^{1}H) NMR表徵。所有化學品係購自商業供應商及除非另有指定，否則原樣使用。質子核磁共振(^{1}H NMR)光譜係記錄在Bruker AVANCE 400 MHz光譜儀上。化學位移係以δ ppm表示及校準至殘留溶劑峰($CDCl_3$，7.26 ppm；DMSO-d_6，2.54 ppm)。當提供時，

偶合常數(*J*)係以赫茲(hertz)報告。使用下列縮寫報告多重性：s =單重峰，d =雙重峰，dd =雙雙重峰，t =三重峰，q =四重峰，m =多重峰(提供多重峰之範圍)，br =寬訊號峰，及dt =雙三重峰。碳核磁共振(^{13}C NMR)光譜係使用Bruker AVANCE HD光譜儀在100 MHz下記錄。化學位移係以δ ppm報告及校準至溶劑峰：碳($CDCl_3$，77.23 ppm)。

【0159】所有最終化合物係藉由逆相HPLC或SFC純化。測試化合物之純度係經HPLC在SHIMADZU LC-2010A HT儀器上測定。HPLC條件係如下：XBRIDGE C18管柱，3.5 μm，2.1 mm x 50 mm，水(+0.05% TFA):乙腈(+0.05% TFA)，0至60%乙腈歷時7分鐘，60%至100%乙腈歷時1分鐘，流率0.8 mL/min ，UV偵測(λ =214，254 nm)，質譜係使用LCMS在LCMS-Agilent 6125儀器上使用電灑游離(ESI)獲得。LCMS條件係如下：Waters Cortecs C18+管柱，2.7 μm，2.1 mm x 30 mm；管柱溫度45℃；流動相，乙腈(+0.05%甲酸):水(+0.05%甲酸)；梯度，5%乙腈至95%乙腈於1.0 min內，保持1.0 min，總計2.5 min；流率1.8 mL/min；UV偵測(λ = 214，254 nm)。測試化合物之對掌性純度係使用Thar SFC prep 80儀器測定。

製備

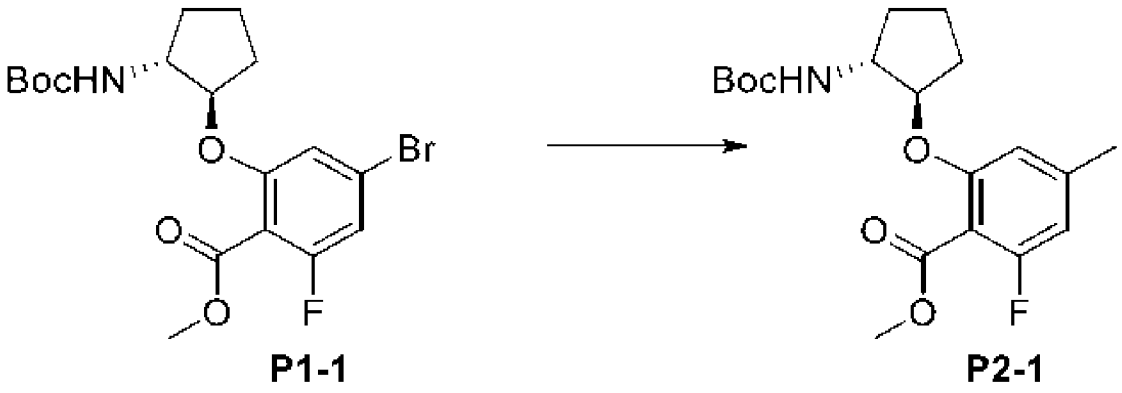
製備1：4-溴-2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟苯甲酸甲酯(P1-1)



1 P1-1

【0160】 在0℃下向((1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺甲酸第三丁酯(4.41 g，21.89 mmol)在四氫呋喃(40 mL)中之溶液添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(四氫呋喃中1 M，21.89 mL，21.89 mmol)，且將該混合物在0℃下在氮氣下攪拌1 h。在0℃下將該混合物滴加至4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯(5 g，19.9 mmol)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液中，且將該反應混合物在室溫下在氮氣下攪拌12 h。將該反應用飽和氯化銨水溶液(40 mL)淬火，且將該混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，91:9對50:50)純化殘留物，得到標題化合物(5.2 g，57%產率)。LCMS Rt = 1.454 min，ESMS m/z = 453.9 $[M+Na]^+$。

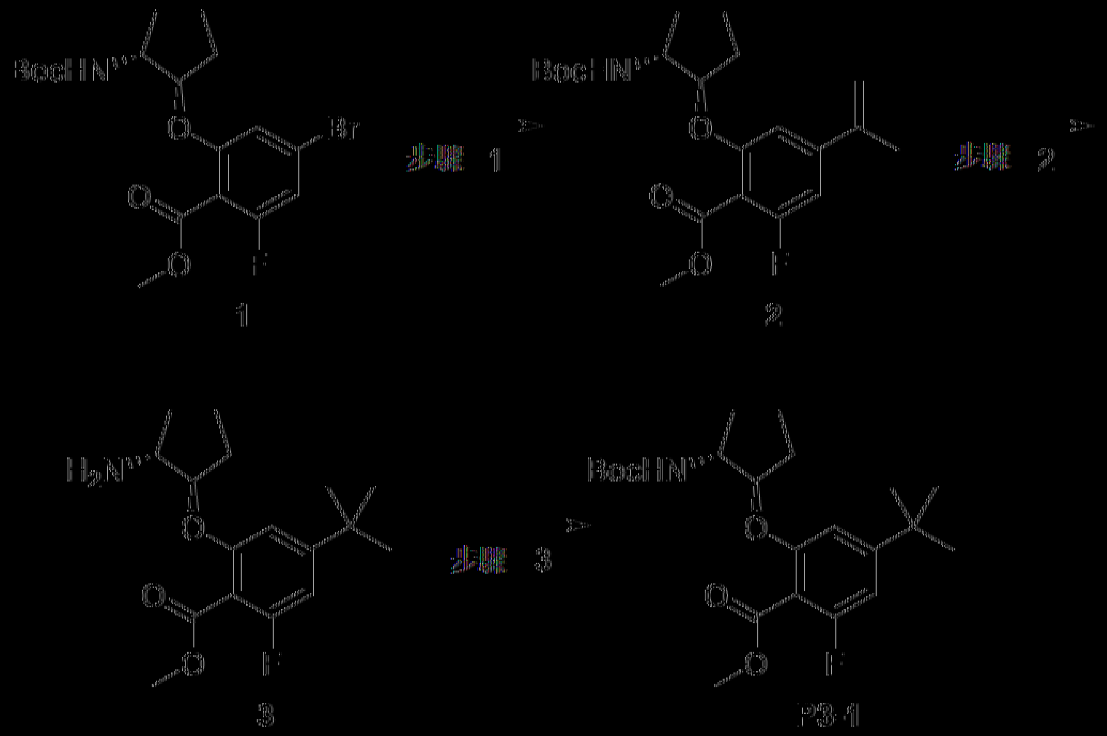
製備2：2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(P2-1)



P1-1 P2-1

[0161] 向4-溴-2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟苯甲酸甲酯(600 mg，1.39 mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(192 mg，1.53 mmol)在1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液添加碳酸鉀(288 mg，2.08 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(57 mg，0.0694 mmol)，且將該反應混合物在氮氣下加熱至100℃ 18 h。將該反應混合物倒入水(20 mL)中，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，91:9對50:50)純化殘留物，得到該標題化合物(470 mg，91%產率)。LCMS R1：1.411 min，ESMS m/z：390.0 [M+Na]+。

製備3：2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(P3-1)



步驟1：2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(2)

【0162】 將4-溴-2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟苯甲酸甲酯(200 mg，0.442 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(93 mg，0.55 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯化鈀(II)(34 mg，0.046 mmol)及碳酸鉀(128 mg，0.925 mmol)在1,4-二噁烷及水(5:1，6 mL)之混合物中之混合物在100℃在氮氣下攪拌18 h。將該反應混合物過濾且在40℃下蒸發。將該殘留物冰水(20 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將經合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，100:0對90:10)純化粗產物，得到該標題化合物(190 mg，定量)。LCMS Rt = 1.485 min，ESMS m/z = 416.0 $[M+Na]^+$。

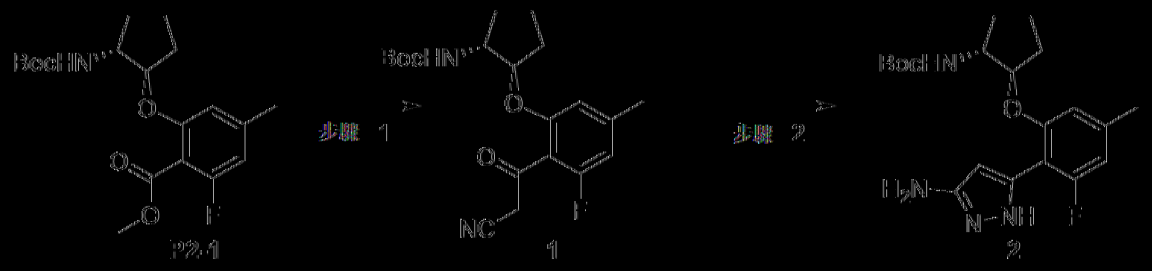
步驟2：2-(((1R,2R)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(3)

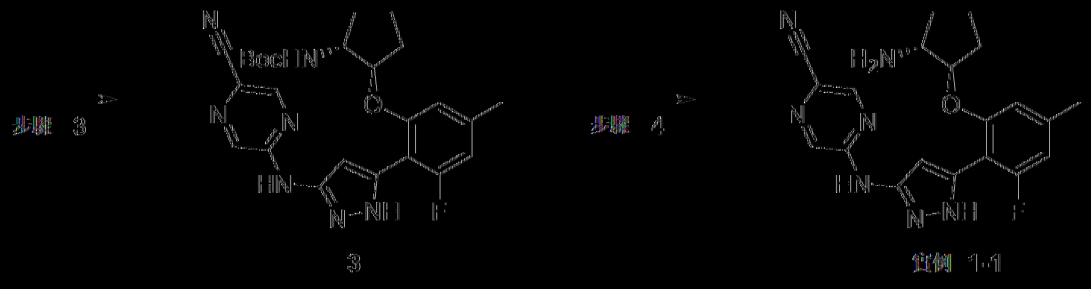
【0163】 向二乙基鋅(298 mg，2.4 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中之溶液中滴加二碘甲烷(647 mg，2.4 mmol)。在0℃下向該反應混合物添加三氟乙酸(55 µL，0.72 mmol)在二氯甲烷 (3 mL)中之溶液且將該混合物攪拌30 min。向該反應混合物滴加2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(190 mg，0.483 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中之溶液。將該反應混合物在室溫下攪拌12 h。將該反應用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬火且過濾。將濾液用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。將經合併之有機層在無水硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，100:0對70:30)純化粗產物，得到該標題化合物(90 mg，61%產率)。LCMS Rt = 1.125 min，ESMS m/z = 308.0 $[M+H]^+$。

步驟3：2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(P3-1)

[0164] 將2-(((1R,2R)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(90 mg，0.29 mmol)、二碳酸二第三丁酯(96 mg，0.44 mmol)及三乙胺(122 μL，0.88 mmol)在二氯甲烷 (5 mL)中之混合物在室溫下在氮氣下攪拌2 h。將該混合物用二氯甲烷 (3 x 20 mL)萃取且將經合併之有機層在硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，100:0對50:50)純化粗產物，得到該標題化合物(90 mg，76%產率)。LCMS Rt = 1.499 min，ESMS m/z = 430.1 [M+Na]+。

實例1-1：5-((5-(2-(((1*R*,2*R*)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2-甲腈





步驟1：((1*R*,2*R*)-2-(2-(2-氟基乙醯基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(1)

[0165] 在40℃下向2-(((1*R*,2*R*)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)氧基)-6-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(470 mg，1.28 mmol)在四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加乙腈(400 μL，7.66 mmol)及雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀

(四氫呋喃中1 M，3.8 mL，3.8 mmol)。將該反應混合物在室溫下在氮氣下攪拌1 h。將該反應用飽和氯化銨溶液(10 mL)淬火，且將該混合物用乙酸乙酯(3 × 10mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由梯度矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙酯，91:9對50:50)純化殘留物，得到標題化合物(120 mg，25%產率)。LCMS Rt = 1.362 min，ESMS m/z = 399.0 $[M+Na]^+$。

步驟2：((1*R*,2*R*)-2-(2-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(2)

【0166】向((1*R*,2*R*)-2-(2-(2-氰基乙醯基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(120 mg，0.319 mmol)在乙醇(8 mL)中之溶液添加肼水合物(64 μL，1.28 mmol)及乙酸(54 μL，0.94 mmol)。將該反應混合物在90℃在氮氣下攪拌12 h。蒸發該反應混合物，且藉由梯度矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇，98:2對90:10)純化殘留物，得到該標題化合物(40 mg，32%產率)。LCMS Rt = 1.213 min，ESMS m/z = 391.1 $[M+H]^+$。

步驟3：((1*R*,2*R*)-2-(2-(3-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(3)

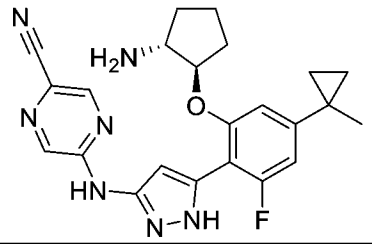
【0167】向((1*R*,2*R*)-2-(2-(3-胺基-1H-吡唑-5-基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(40 mg，0.102 mmol)及5-氯吡嗪-2-甲腈(17 mg，0.123 mmol)在二甲亞碸(5 mL)中之溶液添加4-乙基嗎啉(20 μL，0.156 mmol)，且將該反應混合物在80℃在氮氣下攪拌8 h。將該反應混合物倒入水(10 mL)中，且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，在硫酸鈉上乾燥，過濾及蒸發。藉由梯度矽膠管柱層析法(二氯甲烷:甲醇，98:2對90:10)純化殘留物，得到該標題化合物(40

mg，71%產率)。LCMS Rt = 1.348 min，ESMS m/z = 494.2 $[M+H]^+$。

步驟4：5-((5-(2-(((1*R*,2*R*)-2-胺基環戊基)氧基)-6-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡嗪-2-甲腈(實例1-1)

【0168】將((1*R*,2*R*)-2-(2-(3-((5-氰基吡嗪-2-基)胺基)-1H-吡唑-5-基)-3-氟-5-甲基苯氧基)環戊基)胺甲酸第三丁酯(40 mg，0.081 mmol)在三氟乙酸與二氯甲烷 (5:1 v/v，3 mL)之混合物中之溶液在室溫下攪拌30 min。蒸發該反應混合物，且向殘留物中添加飽和碳酸鈉水溶液，達到pH 8。將該混合物藉由添加甲酸酸化至pH 5至6。藉由製備型HPLC (Daisogel-C18-10-100，30 × 250 mm，5 um，流動相：ACN--H_2O (0.1%FA)，梯度：5至95)純化該混合物，得到該標題化合物(18.2 mg，56%產率)。LCMS Rt = 1.011 min，ESMS m/z = 394.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.43-1.39 (m, 1H)。

【0169】以下化合物係藉由相同一般方法製備：

實例	結構	MW	LC-MS (m/z)
1-2		433.2	434.2

實例A：激酶HTRF生化檢定

【0170】Chk1酶活性係使用HTRF KinEASE檢定(Cisbio，目錄號62ST1PEC)測量。全長人類Chk1蛋白(GenBank寄存編號NP_001265.1)係獲自Carna Biosciences, Inc. (Kobe, Japan，目錄號02-117)。酶反應係在

含有以下(最終濃度)之檢定緩衝液中進行：Chk1酶(0.012 ng/μL)、$MgCl_2$ (5 mM)及DTT (1 mM)。為測定化合物劑量反應，將DMSO儲備溶液以10點濃度系列一式兩份連續稀釋。將化合物溶液(50 nL)添加至384孔檢定盤(Greiner，目錄號784075)中。向含有化合物溶液之各孔中添加檢定緩衝溶液(5 μL)。將盤在1000 rpm下離心1分鐘，然後在室溫下培養10分鐘。藉由添加含有以下(最終濃度)之受質緩衝液(5 μL/孔)開始反應：STK受質1-生物素(120 nM)及ATP (1 mM)。將檢定盤在1000 rpm下離心1分鐘，然後在室溫下培養60分鐘。藉由添加含有以下(最終濃度)之檢測緩衝液(Cisbio，10 μL)停止反應：STK抗體-穴狀化合物(0.25 nM)及鏈黴親生物素蛋白-XL665 (7.5 nM)。將盤在1000 rpm下離心1分鐘，然後在25℃下培養2小時。在EnVision多模式盤閱讀器(CisBio)上以HTRF模式讀取HTRF訊號。使用XLfit (IDBS, Surrey, UK)或Prism (GraphPad軟體，La Jolla, CA, US)將資料擬合至劑量-反應曲線以計算各測試化合物之IC_{50}值。

實例B：AlphaLisa細胞檢定

【0171】細胞中之化合物活性係使用AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-CHK1 (Ser345)檢定(Perkin Elmer，目錄號ALSU-PCHK1-A10K)測量。將HT29細胞在具有10% FBS及1%盤尼西林-鏈黴素之McCoy 5A培養基中培養及接種至96孔盤(Corning，目錄號3599)中。將化合物在DMSO中以10點劑量範圍利用3倍稀釋連續稀釋及向含有細胞之各孔中添加化合物溶液。將盤在1000 rpm下離心30秒。將盤在37℃下培養16小時。藉由將盤輕拍紙巾來移除上清液。將孔用PBS溶液洗滌一次。向各孔中添加新鮮製備之裂解緩衝液及將盤在盤振盪器上在400 rpm下搖動30分鐘。將96

孔細胞盤在1500 rpm下離心1分鐘。將10 μL裂解液自各孔轉移至384-孔Optiplate™ (Perkin Elmer，目錄號6007290)中。向各孔中添加受體混合物(5 μL)及將盤密封及包在箔中。將盤在盤振盪器上搖動2分鐘，然後在室溫下培養1小時。向各孔中添加供體混合物(5 μL)及將盤密封及包在箔中。將盤在盤振盪器上搖動2分鐘，然後在室溫下培養1小時。在EnVision多模式盤閱讀器(Perkin Elmer)上讀取AlphaLisa訊號。使用XLfit (IDBS, Surrey, UK)或Prism (GraphPad軟體，La Jolla, CA, US)將資料擬合至劑量-反應曲線以計算各測試化合物之IC50值。

【0172】 來自實例A及B之資料見於表2中。

表2

實例	CHK1酶活性	AlphaLisa細胞活性
1-1	A	A
1-2	B	B

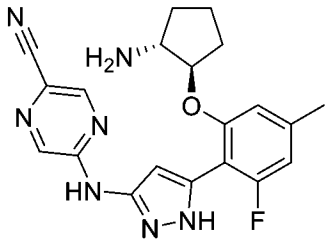
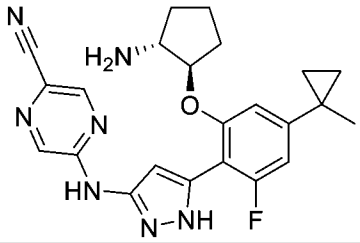
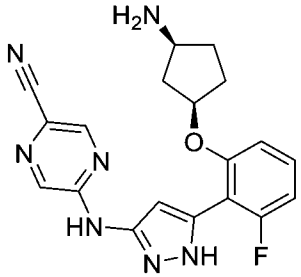
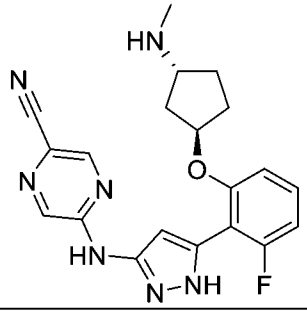
CHK1酶活性	AlphaLisa細胞活性
A：$IC_{50} \leq 1$ nM； B： 1 nM < $IC_{50} \leq 10$ nM C： 10 nM < $IC_{50} \leq 100$ nM D： 100 nM < $IC_{50} \leq 500$ nM E： 500 nM < $IC_{50} \leq 1$ μM F： $IC_{50} > 1$ μM ND：未測定	A：$IC_{50} \leq 50$ nM； B： 50 nM < $IC_{50} \leq 100$ nM C： 100 nM < $IC_{50} \leq 500$ nM D： 500 nM < $IC_{50} \leq 1$ μM E： $IC_{50} > 1$ μM ND：未測定

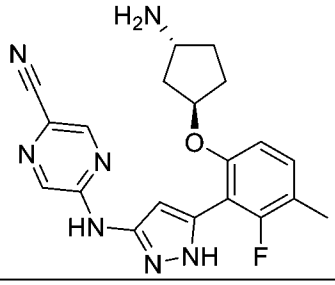
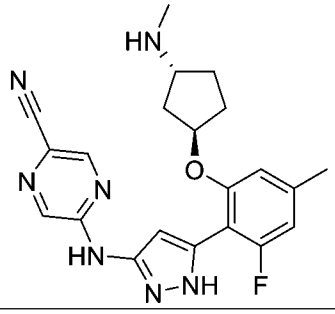
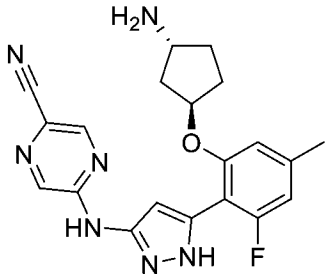
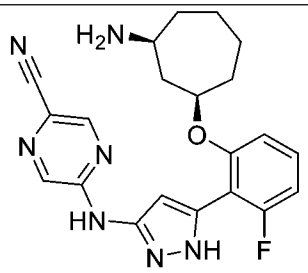
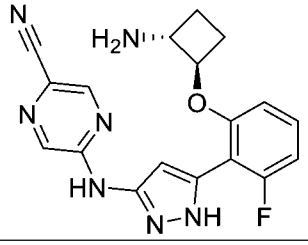
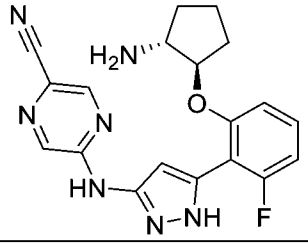
實例C：小鼠腦:血漿比率測定

【0173】 測定CD-1小鼠體內之化合物血腦屏障滲透性。將總共3隻雄性CD-1小鼠以一選定劑量口服給藥化合物。各次給藥後在單點(2小時)或多個時間點(0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h及24 h)收集血液、CSF及腦。經由隱靜脈穿刺收集血樣(約0.080 mL)且置於含K_2EDTA之管中。收集血液後，立即將該等樣本倒置幾次，且放在濕冰上等待離心。將所有樣本在

收集後30分鐘內在冷藏條件下離心(設定為保持4℃，4600 rpm，5 min)以獲得血漿(約20至40 μL)。然後藉由吸入過量CO_2對動物實施安樂死，且經由心臟穿刺放血。將CSF樣本(5μL；若該化合物經特異性吸附，則使用吐溫80作為脫附劑)經由穿刺大池收集至管中。收集大腦樣本，用鹽水沖洗，用濾紙吸乾，且移除血管。然後對大腦進行稱重且記錄重量。使用5倍勻漿溶劑(水)進行腦勻漿化。各化合物之樣本(血漿、腦及CSF)濃度係經非隔室法使用WinNonlin(Phoenix Build 8.0.0.3176)藥物動力學分析測定。從t=0至最後一個時間點測定腦、CSF及血漿之AUC值。

表3

實例	結構	腦:血漿比率(單點，2 h)	腦:血漿比率 (AUC，0至24 h)
1-1		1.18:1	2.11:1
1-2		ND	ND
		0.598:1	ND
		0.049:1	ND

實例	結構	腦:血漿比率(單點，2 h)	腦:血漿比率 (AUC，0至24 h)
		0.158:1	ND
		0.057:1	ND
		0.007:1	ND
		0.137:1	ND
		0.511:1	ND
		0.043:1	ND

實例D：醫藥組合物

實例D1：非經腸組合物

【0174】 為了製備適合藉由注射投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg本文中所述之化合物之水溶性鹽溶解在DMSO中，且然後與10mL 0.9%無菌鹽水混合。將該混合物摻入適合藉由注射投與之劑量單位形式。

實例D2：口服組合物

【0175】 為了製備用於口服遞送之醫藥組合物，將100 mg本文中所述之化合物與750 mg澱粉混合。將該混合物摻入適合口服投與之口服單位，諸如硬明膠膠囊。

實例D3：舌下(硬口含錠)組合物

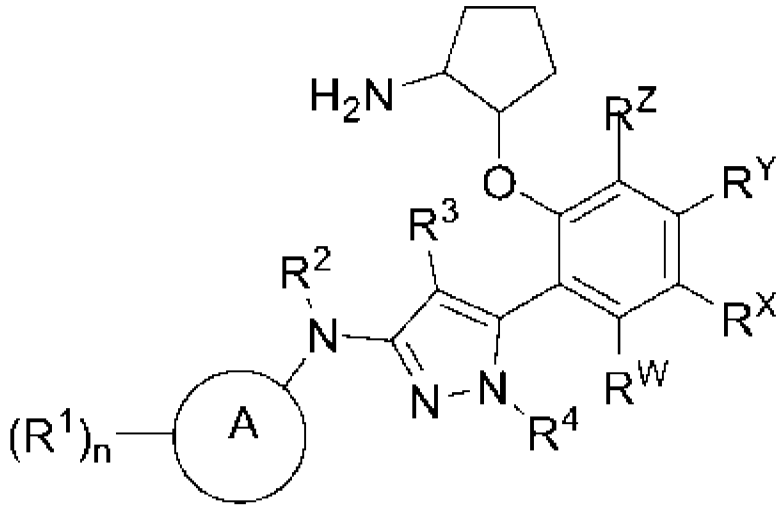
【0176】 為了製備用於口頰腔遞送之醫藥組合物，諸如硬口含錠，將100 mg本文中所述之化合物與420 mg糖粉、1.6 mL淡玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷提取物混合。將該混合物輕輕混合且倒入模具中，形成適合口頰腔投與之口含錠。

【0177】 本文中所述之實例及實施例僅為說明之目的，且在一些實施例中，各種修改或更改將包含於本發明之範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體：



式(I)，

其中：

環A係環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

各R^1獨立地係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

或相同原子上之兩個R^1一起形成側氧基；

n係0至4；

R^2係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷

基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^3係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^4係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、環烷基或雜環烷基；

R^W係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^X係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Y係氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

R^Z係氫、氘、鹵素、-CN、-NO_2、-OH、-OR^a、-$OC(=O)R^a$、-$OC(=O)OR^b$、-$OC(=O)NR^cR^d$、-SH、-SR^a、-$S(=O)R^a$、-$S(=O)_2R^a$、-$S(=O)_2NR^cR^d$、-NR^cR^d、-$NR^bC(=O)NR^cR^d$、-$NR^bC(=O)R^a$、-$NR^bC(=O)OR^b$、-$NR^bS(=O)_2R^a$、-$C(=O)R^a$、-$C(=O)OR^b$、-$C(=O)NR^cR^d$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_1-C_6雜烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基視需要經一個或多個R取代；

各R^a獨立地係C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

各R^b獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷

基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；及

各R^c及R^d獨立地係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6氘烷基、C_1-C_6羥基烷基、C_1-C_6胺基烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C_1-C_6伸烷基(環烷基)、C_1-C_6伸烷基(雜環烷基)、C_1-C_6伸烷基(芳基)或C_1-C_6伸烷基(雜芳基)；其中各烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係獨立地視需要經一個或多個R取代；

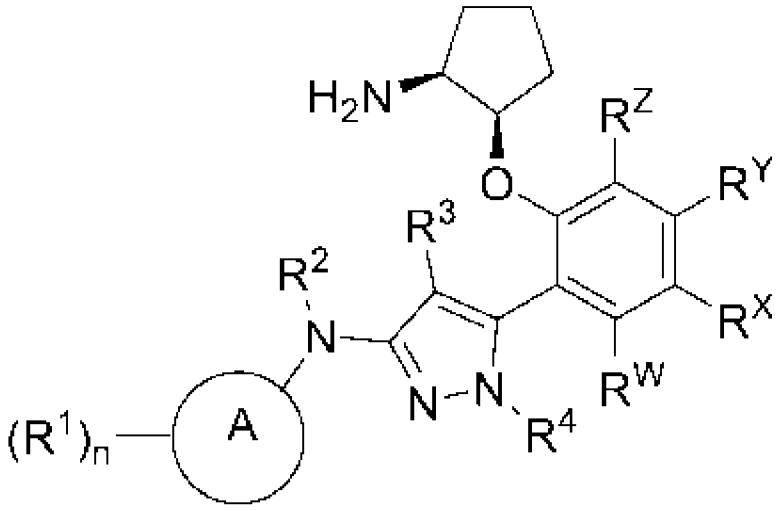
或R^c及R^d與其所連接之原子一起形成視需要經一個或多個R取代之雜環烷基；

各R獨立地係鹵素、-CN、-OH、-OC_1-C_3烷基、-OC_1-C_3鹵烷基、-SC_1-C_3烷基、-S(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2C_1$-C_3烷基、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NHC_1-C_3烷基、-S(=O)$_2$N(C_1-C_3烷基)$_2$、-NH_2、-NHC_1-C_3烷基、-N(C_1-C_3烷基)$_2$、-C(=O)C_1-C_3烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_1-C_3烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NHC_1-C_3烷基、-C(=O)N(C_1-C_3烷基)$_2$、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3氘烷基、C_1-C_3羥基烷基、C_1-C_3胺基烷基、C_1-C_3雜烷基或C_3-C_6環烷基；

或相同原子上之兩個R形成側氧基。

【請求項2】

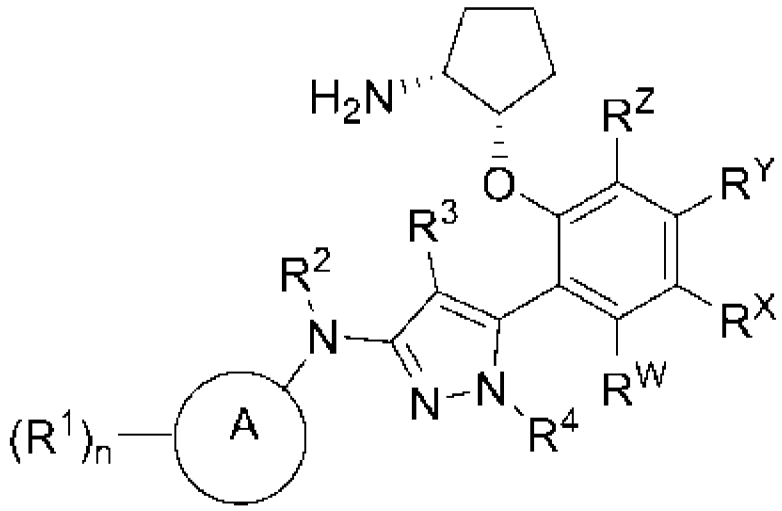
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中該化合物係式(Ia)：



式(Ia)。

【請求項3】

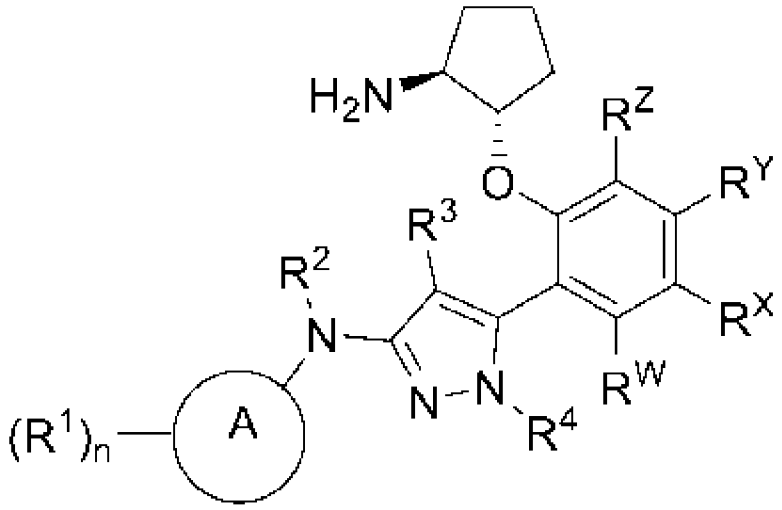
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中該化合物係式(Ib)：



式(Ib)。

【請求項4】

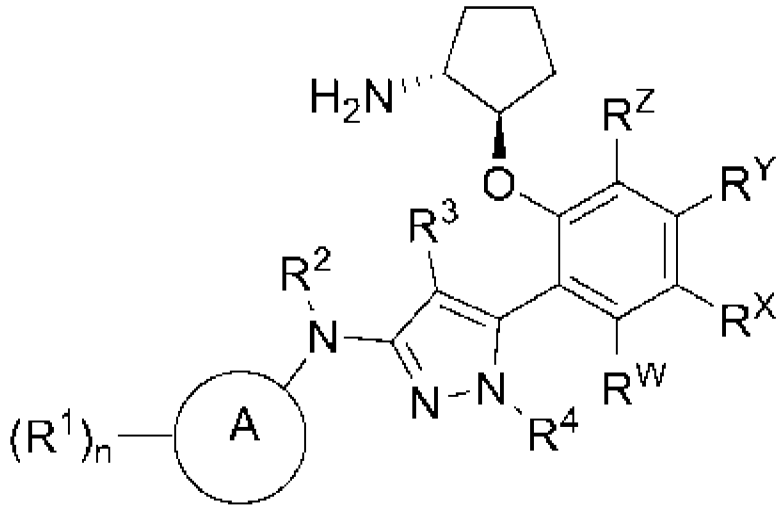
如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中該化合物係式(Ic)：



式(Ic)。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中該化合物係式(Id)：



式(Id)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中環A係吡嗪基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化

物、互變異構體或立體異構體，其中各R^1獨立地係-CN。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中n係1。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^2係氫。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^3係氫。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^4係氫。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^W係鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^W係鹵素。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^W係氟。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^X係氫、鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^X係氫或鹵素。

【請求項17】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^X係氫或C_1-C_6烷基。

【請求項18】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^X係氫。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係氘、鹵素、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基、環烷基或雜環烷基；其中該烷基、環烷基及雜環烷基視需要經一個或多個R取代。

【請求項20】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係氫、-OH、-OR^a、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。

【請求項21】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化

物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係氫、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥基烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。

【請求項22】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係C_1-C_6烷基或環烷基；其中該烷基及環烷基視需要經一個或多個R取代。

【請求項23】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係視需要經一個或多個R取代之C_1-C_6烷基。

【請求項24】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係甲基。

【請求項25】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係視需要經一個或多個R取代之環烷基。

【請求項26】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係視需要經一個或多個R取代之環丙基。

【請求項27】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Y係  。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Z係氫、鹵素或C_1-C_6烷基。

【請求項29】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Z係氫或鹵素。

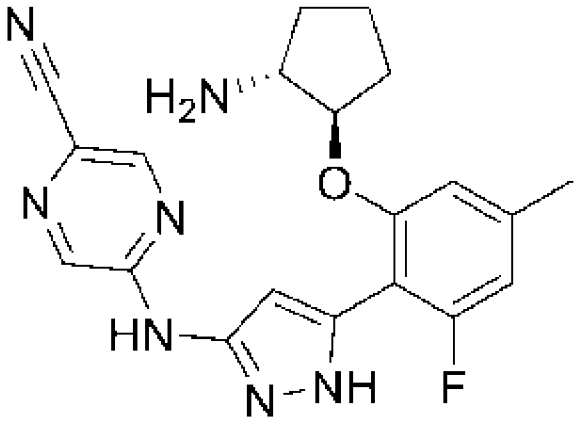
【請求項30】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Z係氫或C_1-C_6烷基。

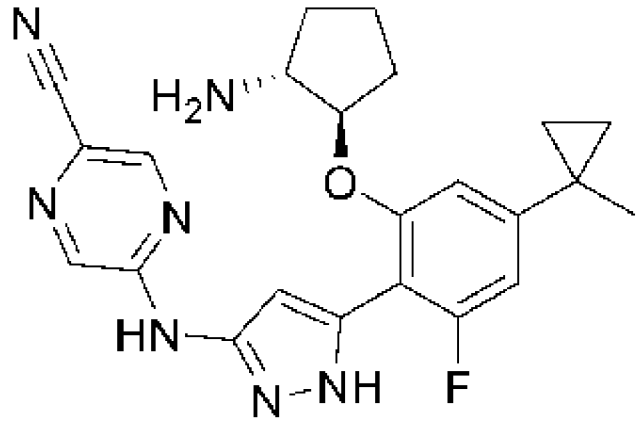
【請求項31】

如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中R^Z係氫。

【請求項32】

一種化合物  或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體。

【請求項33】

一種化合物  或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體。

【請求項34】

一種醫藥組合物，其包括如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項35】

一種治療個體中癌症之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，或如請求項34之醫藥組合物。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中該癌症係腦瘤。

【請求項37】

如請求項35之方法，其中該癌症已轉移至大腦中。

【請求項38】

一種抑制個體中Chk1之方法，該方法包括向該個體投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，或如請求項34之醫藥組合物。

【請求項39】

一種治療個體中腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體；及投與癌症靶向治療劑；其中該腫瘤或該等腫瘤細胞具有ecDNA標誌；且其中該腫瘤之生長減緩或大小減小或腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體係投與足以在該腫瘤或該等腫瘤細胞中誘發複製壓力之量。

【請求項41】

一種治療ecDNA相關腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有具有ecDNA之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【請求項42】

如請求項35至41中任一項之方法，其中該方法另外包括投與癌症靶向治療劑。

【請求項43】

如請求項35至42中任一項之方法，其中該化合物係CNS滲透劑。

【請求項44】

一種治療具有靶基因之病灶擴增之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有具有病灶擴增之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與如請求項

1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【請求項45】

如請求項44之方法，其中該方法另外包括投與針對該靶基因之癌症靶向治療劑。

【請求項46】

如請求項44或45之方法，其中該病灶擴增存在於ecDNA上。

【請求項47】

一種治療對靶向劑產生抗性之腫瘤或腫瘤細胞之方法，該方法包括向經鑑別為患有對該靶向劑產生抗性之腫瘤或腫瘤細胞之個體投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、互變異構體或立體異構體，其中由於治療，該腫瘤之生長減緩或大小減小或該等腫瘤細胞之生長減緩或數量減少。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中該方法另外包括投與該靶向劑。

【請求項49】

如請求項47或48之方法，其中該靶向劑針對存在於病灶擴增內及/或ecDNA上之靶基因。