



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I851451 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：112139998 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
C07D487/04 (2006.01) C07D519/00 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/09 美國 62/641,149
2018/11/02 美國 62/755,163

(71)申請人：美商瑞卡瑞恩 I P 控股有限責任公司 (美國) RECURIUM IP HOLDINGS, LLC
(US)
美國

(72)發明人：黃 琴華 HUANG, PETER QINHUA (US)；班納 凱文 杜安 BUNKER, KEVIN
DUANE (US)；波倫 布蘭特 克雷頓 BOREN, BRANT CLAYTON (US)；赫格
德 薩伊 葛迦納 HEGDE, SAYEE GAJANAN (US)；帕里沃 薩尼爾 PALIWAL,
SUNIL (US)；劉 輝 LIU, HUI (US)；霍普金斯 查德 丹尼爾 HOPKINS, CHAD
DANIEL (US)；烏尼 阿迪亞 克里斯南 UNNI, ADITYA KRISHNAN (US)；亞
伯拉罕 桑妮 ABRAHAM, SUNNY (IN)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；朱淑尹

(56)參考文獻：
TW I409262B TW 201910335A
WO 2007/126122A1 WO 2017/075629A2

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 160 頁

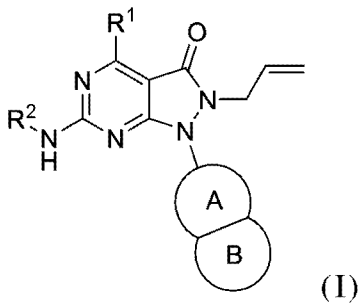
(54)名稱
經取代之 1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-3-酮

(57)摘要

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。

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.

特徵化學式：





I851451

【發明摘要】

【中文發明名稱】

經取代之1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-3-酮

【英文發明名稱】

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

【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.

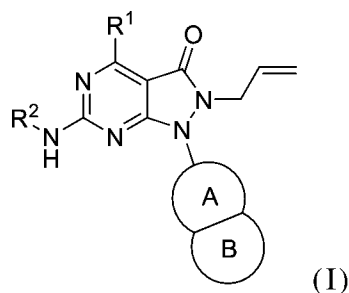
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

經取代之1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

【英文發明名稱】

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

【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。

說明

【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。

【先前技術】

【發明內容】

【0003】 一些實施例提供式(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，以及醫藥上可接受之載體、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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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)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中

【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2018年3月9日提出的美國臨時專利申請案第62/641149號及2018年11月2日提出的第62/755163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)敏感並誘導腫瘤細胞死亡之潛力。

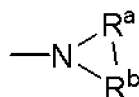
定義

【0012】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語具有與所屬技術領域中具有通常知識者所共同理解的相同含義。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】每當基團經描述為「可選地經取代的 (optionally substituted)」時，即該基團可以係未經取代的或係經一或多個指示的取代基取代的。同樣，當基團經描述為「未經取代或經取代 (unsubstituted or substituted) 的」時，若經取代，則該(多個)取代基可選自一或多個指示的取代基。若沒有指示取代基，則係意指所示的「可選地經取代的 (optionally substituted)」或「經取代的 (substituted)」基團可經一或多個個別地且獨立地選自下列的(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、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、羥烷基、鹵烷氧基、胺基、經單取代的胺基、經二取代的胺基、及胺(C₁-C₆烷基)。

【0014】如本文中所使用，「C_a至C_b」中之「a」及「b」係整數，其係指基團中碳原子的數目。所指示的基團可包括性(inclusive)的含有「a」至「b」個碳原子。因此，例如，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳的所有烷基，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】如果將兩個「R」基團描述為「一起(taken together)」，則該等R基團及其等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，如果將NR^aR^b基團之R^a及R^b描述為「一起」，則代表其等係彼此共價鍵結以形成環：



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、及類似者。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、及類似者。烷基可具有1至30個碳原子(每當其出現在本文中時，諸如「1至30」之數值範圍係指在給定的範圍內之各整數；例如，「1至30個碳原子」意指該烷基基團可由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，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」)。烷基亦可係具有1至12個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可係具有1至6個碳原子之低級烷基。烷基可係經取代的或未經取代的。

【0016】 本文中所使用之用語「烯基(alkenyl)」係指含有(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、及類似者。烯基可係未經取代的或經取代的。

【0017】 本文中所使用之用語「炔基(alkynyl)」係指含有(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、及類似者。炔基可係未經取代的或經取代的。

【0018】 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。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋環烷基(bridged cycloalkyl)」係指其中環烷基含有連接非相鄰原子

的一或多個原子的鍵聯的化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。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。環烷基可係未經取代的或經取代的。單環烷基之實例包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。稠合環烷基之實例係十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基、及十四氫蒽基；架橋環烷基之實例係雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基、及降莰烷基(norbornanyl)；而螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

【0019】 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」)。例如，環烯基可在(多個)環中含有3至10個原子、在(多個)環中含有3至8個原子、或在(多個)環中含有3至6個原子。當包含二或更多個環時，環可用稠合、架橋或螺合方式連接在一起。環烯基可係未經取代的或經取代的。

【0020】 如本文中所使用，「碳環基(carbocyclyl)」係指非芳族之單環或多環烴環系統。當由二或更多個環構成時，環可如本文所述以稠合、架橋、或螺形方式接合在一起。碳環基可在(多個)環中含有3至30個原子、在(多個)環中含有3至20個原子、在(多個)環中含有3至10個原子、在(多個)環中含有3至8個原子、或在(多個)環中含有3至6個原子。碳環基可係未經取代的或經取代的。碳環基之實例包括但絕不限於如本文所定義

之環烷基及環烯基、以及1,2,3,4-四氫萘、2,3-二氫-1H-茚、5,6,7,8-四氫喹啉、及6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶之非芳族部分。

【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。芳基中的碳原子數目可以變化。例如，芳基可係C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基、或C₆芳基。芳基的實例包括但不限於苯、萘、及葑。芳基可係經取代的或未經取代的。

【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。雜芳基的(多個)環中的原子數目可以變化。例如，雜芳基可在(多個)環中含有4至14個原子，在(多個)環中含有5至10個原子，或在(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(heteroaryl)」包括稠合環系統，其中兩個環(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。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、嗒咭、嘧啶、吡咭、嘌呤、蝶啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、及三咭。雜芳基可係經取代的或未經取代的。

【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、十到至多18員單環、雙環、及三環環系統，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。(多個)雜原子係除碳以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。當由二或更多個環構成時，環可以稠合、架橋或螺形方式接合在一起。如本文中所使用，用語「稠合(fused)」係指共用二個原子及一個鍵結的二個環。如本文中所使用，用語「架橋雜環基(bridged heterocyclyl)」或「架橋雜脂環基(bridged heteroalicyclyl)」係指其中雜環基或雜脂環基含有連接非相鄰原子之一或多個原子的鍵聯之化合物。如本文中所使用，用語「螺(spiro)」係指兩個環共用一個原子且該兩個環非以架橋接合。雜環基及雜脂環基可以在(多個)環中含有3至30個原子、在(多個)環中含有3至20個原子、在(多個)環中含有3至10個原子、在(多個)環中含有3至8個原子、在(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

可為四級銨化的。雜環基或雜脂環基團可係未經取代的或經取代的。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、二氧吡嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三吡、咪唑啉、咪唑啶、異噻唑啉、異噻唑啶、噻唑啉、噻唑啶、噻唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、吡啶N-氧化物、吡啶、吡嗪、吡咯啶、吡環庚烷、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-吡啶酮、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、硫嗎啉亞砷、硫嗎啉砷、及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、及/或3,4-亞甲基二氧基苯基)。螺雜環基之實例包括2-氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.3]庚烷、2-氧-6-氮螺[3.3]庚烷、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.4]辛烷、及2-氮螺[3.4]辛烷。

【0024】如本文中所使用，「芳烷基(aralkyl)」及「芳基(烷基)(aryl(alkyl))」係指芳基經由低級伸烷基連接作為取代基。芳烷基之低級伸烷基及芳基可係經取代的或未經取代的。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))」係指雜芳基經由低級伸烷基連接作為取代基。雜芳烷基之低級伸烷基及雜芳基可係經取代的或未經取代的。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、異噁唑基烷基、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))」係指雜環基或雜脂環基經由低級伸烷基連接作為取代基。(雜脂環基)烷基之低級伸烷基及雜環基可係經取代的或未經取代的。實例包括但不限於四氫-2H-哌喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氫-2H-噻喃-4-基(甲基)及1,3-噻嗪-4-基(甲基)(1,3-thiazinan-4-yl(methyl))。

【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-繫鏈基團。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「羟基(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係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係甲氧基、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。烷氧基可係經取代的或未經取代的。

【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。醯基可係經取代的或未經取代的。

【0031】 「氰基(cyano)」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)」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。硫羰基可係經取代的或未經取代的。

【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可獨立地係氫、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-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【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可獨立地係氫、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-胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【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可獨立地係氫、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-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【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可獨立地係氫、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-硫胺甲醯基可係經取代的或未經取代的。

【0038】「C-醯胺基(C-amido)」基團係指「 $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、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-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0039】「N-醯胺基(N-amido)」基團係指「 $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、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-醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0040】「S-磺醯胺基(S-sulfonamido)」基團係指「 $\text{-SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係氫、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-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0041】「N-磺醯胺基(N-sulfonamido)」基團係指「 $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ 」基團，其中 R 及 R_A 可獨立地係氫、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-磺醯胺基可係經取代的或未經取代的。

【0042】「O-羧基(O-carboxy)」基團係指「 RC(=O)O- 」基團，其中 R 可係氫、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)，如本文所定義。O-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0043】用語「酯(ester)」及「C-羧基(C-carboxy)係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與關於O-羧基所定義者相同。酯及C-羧基可係經取代的或未經取代的。

【0044】「硝基(nitro)」基團係指「-NO₂」基團。

【0045】「次磺醯基(sulfenyl)」基團係指「-SR」基團，其中R可係氫、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)。次磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0046】「亞磺醯基(sulfinyl)」基團係指「-S(=O)-R」基團，其中R可係與關於次磺醯基所定義者相同。亞磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0047】「磺醯基(sulfonyl)」基團係指「SO₂R」基團，其中R可係與關於次磺醯基羧基所定義者相同。磺醯基可係經取代的或未經取代的。

【0048】如本文中所使用，「鹵烷基(haloalkyl)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷基(例如，單鹵烷基、二鹵烷基、三鹵烷基、及多鹵烷基)。此類基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。鹵烷基可係經取代的或未經取代的。

【0049】如本文中所使用，「鹵烷氧基(haloalkoxy)」係指其中一或多個氫原子係經鹵素置換的烷氧基(例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、及三鹵烷氧基)。此類基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。鹵烷氧基可係經取

代的或未經取代的。

【0050】如本文中所使用之用語「胺基(amino)」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

【0051】「經單取代的胺(mono-substituted amine)」基團係指「 $-\text{NHR}_A$ 」基團，其中 R_A 可係烷基、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)，如本文所定義。 R_A 可係經取代的或未經取代的。經單取代的胺基之實例包括，但不限於， $-\text{NH}$ (甲基)、 $-\text{NH}$ (苯基)、及類似者。

【0052】「經二取代的胺(di-substituted amine)」基團係指「 $-\text{NR}_A\text{R}_B$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地係烷基、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)，如本文所定義。 R_A 及 R_B 可係獨立地經取代的或未經取代的。經二取代的胺基之實例包括但不限於， $-\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{苯基})(\text{甲基})$ 、 $-\text{N}(\text{乙基})(\text{甲基})$ 、及類似者。

【0053】如本文中所使用，「胺(烷基) (amine(alkyl))」基團係指「(伸烷基)- $\text{NR}'\text{R}''$ 」基，其中 R' 及 R'' 獨立地係氫或烷基，如本文所定義。胺(烷基)可係經取代的或未經取代的。胺(烷基)基團之實例包括但不限於， $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{甲基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{甲基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{苯基})(\text{甲基})$ 、 $-\text{NCH}_2(\text{乙基})(\text{甲基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{苯基})(\text{甲基})$ 、 $-\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{乙基})(\text{甲基})$ 、及類似者。

【0054】當未指定取代基的數目(例如，鹵烷基)時，則可能有一或多個取代基存在。例如，「鹵烷基(haloalkyl)」可包括一或多個相同或不同的鹵素。作為另一實例，「 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基苯基」可包括一或多個相同或

不同的烷氧基，該等烷氧基含有一、二、或三個原子。

【0055】如本文中所使用，基表示具有單個未成對電子之物種，使得含有該基之物種可共價鍵結至另一種物種。因此，在此上下文中，基不一定是自由基。相反地，基表示較大分子之特定部分。用語「基(radical)」可與用語「基團(group)」互換使用。

【0056】用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指不會對其所投予至之生物體造成顯著刺激且不會使化合物之生物活性及性質無效化的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽係化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，無機酸諸如氫鹵酸(例如，氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、及磷酸(諸如2,3-二羥丙基磷酸二氫鹽)。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，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-側氧戊二酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由下列反應而得到：將化合物與鹼反應以形成鹽，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；碳酸鹽的鹽、碳酸氫鹽的鹽、有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺C₁-C₇烷胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)的鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)反應的鹽。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氮系基團(例如，NH₂)的質子化而形成鹽時，氮系基團可與正電荷締合(例如，NH₂可變成NH₃⁺)，且正電荷可由帶負電的相對離子(諸如Cl⁻)來平衡。

【0057】應理解，在具有一或多個掌性中心的本文所述之任何化合

物中，如果未明確指出絕對立體化學，則各中心可獨立地為R-組態或S-組態或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可係鏡像異構地純的、鏡像異構地富集的外消旋混合物、非鏡像異構地純的、非鏡像異構地富集的或立體異構的混合物。此外，應當理解，在具有一或多個雙鍵產生幾何異構物(可定義為E或Z)之任何本文中所述化合物中，各雙鍵可獨立地係E或Z或其混合。同樣地，應理解，在任何所述化合物中，亦意欲將所有互變異構形式包括在內。

【0058】 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)。

【0059】 應理解，在本文中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，諸如例如體內半衰期增加或劑量需求降低。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。

【0060】 應理解，在本文中所述之方法及組合包括晶形(亦已知為多晶型，其包括化合物之相同元素組成的不同結晶堆積排列)、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。當溶劑係水時即形成水合物，當

溶劑係醇時即形成醇合物。此外，本文中所提供之化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式存在。一般而言，針對本文中所提供之化合物及方法的目的，將溶劑合形式視為等同於非溶劑合形式。

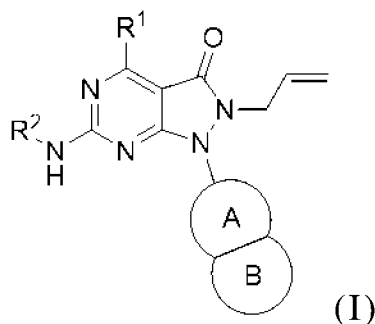
【0061】 當提供數值之範圍時，應理解範圍之上限及下限以及在上限及下限之間的各介入數值皆涵蓋於實施例之中。

【0062】 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。作為前述之實例，用語「包括(including)」應解讀為意指「包括但不限於(including, without limitation及including but not limited to)」或類似者；如本文中所使用之用語「包含(comprising)」與「包括(including)、含有(containing)、或「其特徵為(characterized by)」係同義詞，且係包含式或開放式且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；用語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at least)」；用語「包括(include)」應解讀為「包括但不限於」；用語「實例(example)」係用於提供討論項目之例示性例子而非其詳盡或限制性列表；且用語如「較佳地(preferably)」、「較佳的(preferred)」、「所欲(desired或desirable)」及類似意義文字的使用，不應理解為暗示某些特徵對於結構或功能而言係關鍵、必要、甚或重要的，反而只是意圖強調可在一具體實施例中利用或不利用之替代或額外特徵。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。

【0063】 關於在本文中使用的實質上任何複數及/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。

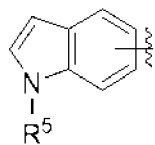
化合物

【0064】 在本文中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，該化合物具有以下結構：

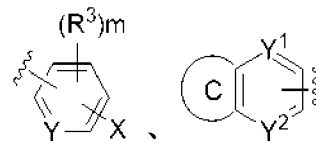


其中： R^1 可選自氫、鹵素、及經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基；環A可選自經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基；環B可選自經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取

代的或未經取代的5至7員單環雜環基； R^2 可選自

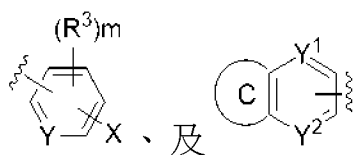


； m 可係0、1、2、或3； R^3 可選自鹵素、及經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基；X可選自氫、鹵素、羥基、氰基、經取代的或未經取代的4至6員單環雜環基、經取代的或未經取代的胺(C_1 - C_6 烷基)、經取代的或未經取代的-NH-(CH₂)₁₋₆-胺、經單取代的胺、經二取代的胺、胺基、經取



代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基、經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷氧基、經取代的或未經取代的 C_3 - C_6 環烷氧基、經取代的或未經取代的(C_1 - C_6 烷基)醯基、經取代的或未經取代的C-醯胺基、經取代的或未經取代的N-醯胺基、經取代的或未經取代的C-羧基、經取代的或未經取代的O-羧基、經取代的或未經取代的O-胺甲醯基、及經取代的或未經取代的N-胺甲醯基；Y可係CH或N(氮)； Y^1 可係 CR^{4A} 或N(氮)； Y^2 可係 CR^{4B} 或N(氮)；環C可選自經取代的或未經取代的 C_6 - C_{10} 芳基、經取代的或未經取代的單環5至10員雜芳基、經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、經取代的或未經取代的5至7元單環雜環基、及經取代的或未經取代的7至10員雙環雜環基； R^{4A} 及 R^{4B} 可獨立地選自氫、鹵素、及未經取代的 C_1 - C_4 烷基；及 R^5 可係經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基。

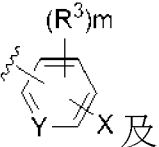
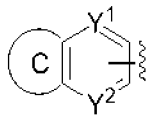
【0065】 在本文中揭示之一些實施例係關於一種式(I)化合物、或其醫藥上可接受之鹽，其中： R^1 可選自氫、鹵素、及經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基；環A可選自經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基；環B可選自經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基； R^2 可選自



；m可係0、1、2、或3； R^3 可選自鹵素、及經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基；X可選自氫、鹵素、羥基、氰基、經取代的或未經取代的4至6員單環雜環基、經取代的或未經取代的胺(C_1 - C_6 烷基)、經取代的或未經取代的 $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -胺、經單取代的胺、經二取代的胺、胺基、經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基、經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷氧基、經取代的或未經取代的 C_3 - C_6 環烷氧基、經取代的或未經取代

的(C₁-C₆烷基)醯基、經取代的或未經取代的C-醯胺基、經取代的或未經取代的N-醯胺基、經取代的或未經取代的C-羧基、經取代的或未經取代的O-羧基、經取代的或未經取代的O-胺甲醯基、及經取代的或未經取代的N-胺甲醯基；Y可係CH或N(氮)；Y¹可係CR^{4A}或N(氮)；Y²可係R^{4B}或N(氮)；環C可選自經取代的或未經取代的C₆-C₁₀芳基、經取代的或未經取代的單環5至10員雜芳基、經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、經取代的或未經取代的5至7元單環雜環基、及經取代的或未經取代的7至10員雙環雜環基；R^{4A}及R^{4B}可獨立地選自氫、鹵素、及未經取代的C₁₋₄烷基。

【0066】 在一些實施例中，R¹可係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、及經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。在一些實施例中，環A可係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基。在一些實施例中，環B可係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基。在一些實施例中，R²可係選自由下列所組成之

群組：及。在一些實施例中，m可係0、1、2、或3。在一些實施例中，R³可係選自由下列所組成之群組：鹵素、及經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基。在一些實施例中，X可係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、羥基、氰基、經取代的或未經取代的4至6員單環雜環基、經取代的或未經取代的胺(C₁-C₆烷基)、經取代的或未經取代的-NH-(CH₂)₁₋₆-胺、經單取代的胺、經二取代的胺、胺基、經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基、經取代的或未經取代的C₁-C₆烷氧基、經取代的或未經取代的C₃-C₆

環烷氧基、經取代的或未經取代的(C₁-C₆烷基)醯基、經取代的或未經取代的C-醯胺基、經取代的或未經取代的N-醯胺基、經取代的或未經取代的C-羧基、經取代的或未經取代的O-羧基、經取代的或未經取代的O-胺甲醯基、及經取代的或未經取代的N-胺甲醯基。在一些實施例中，Y可係CH或N。在一些實施例中，Y¹可係CR^{4A}或N。在一些實施例中，Y²可係CR^{4B}或N。在一些實施例中，環C可係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的C₆-C₁₀芳基、經取代的或未經取代的單環5至10員雜芳基、經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基、及經取代的或未經取代的7至10員雙環雜環基。在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、及未經取代的C₁₋₄烷基。

【0067】 在一些實施例中，R¹可係選自氫、鹵素、及C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R¹可係氫。在其他實施例中，R¹可係鹵素。在一些實施例中，R¹可係氟基。在又其他實施例中，R¹可係未經取代的C₁-C₆烷基(諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基(直鏈或支鏈)、或己基(直鏈或支鏈))。在一些實施例中，R¹可係未經取代的甲基。在一些實施例中，R¹可係經取代的C₁-C₆烷基，諸如在本文中所述者。在一些實施例中，R¹可係未經取代的C₁-C₆鹵烷基(諸如C₁-C₆氟烷基、C₁-C₆氯烷基、或C₁-C₆氯氟烷基)。在一些實施例中，R¹可係-CHF₂、-CF₃、-CF₂CH₃、或-CH₂CF₃。

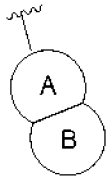
【0068】 在一些實施例中，環A可係選自經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基。

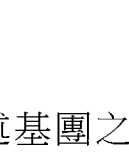
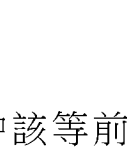
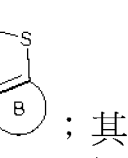
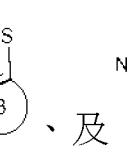
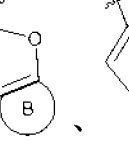
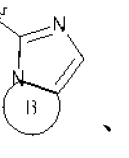
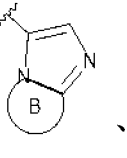
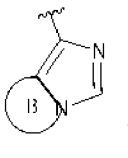
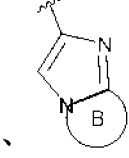
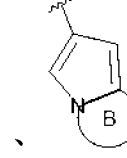
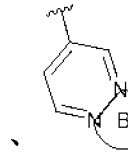
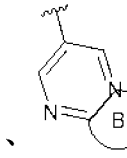
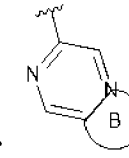
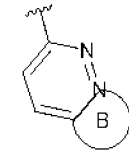
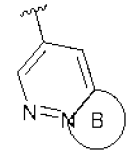
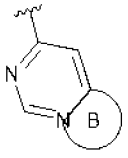
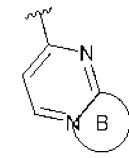
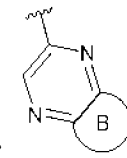
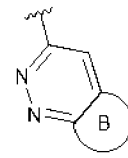
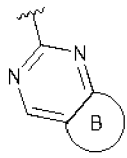
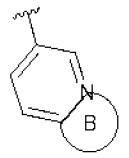
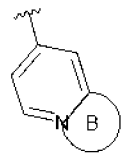
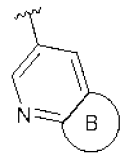
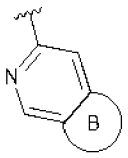
【0069】 在一些實施例中，環A可係經取代的苯基。在其他實施例

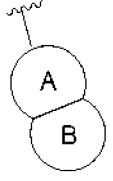
中，環A可係未經取代的苯基。

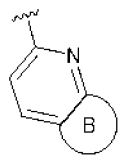
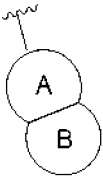
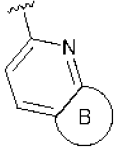
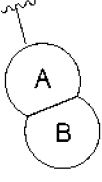
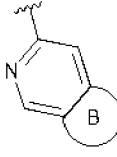
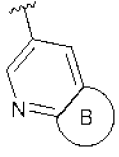
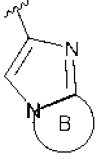
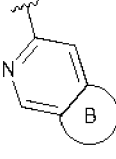
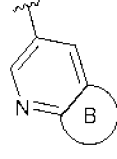
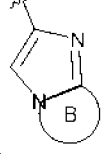
【0070】 在一些實施例中，環A可係經取代的5至6員單環雜芳基。在一些實施例中，環A可係未經取代的5至6員單環雜芳基。在一些實施例中，環A可係選自經取代的或未經取代之吡咯、經取代的或未經取代的呋喃、經取代的或未經取代的噻吩、經取代的或未經取代的咪唑、經取代的或未經取代的吡唑、經取代的或未經取代的^{1,2,4}噁唑、經取代的或未經取代的噻唑、經取代的或未經取代的吡啶、經取代的或未經取代的吡^{2,6}、經取代的或未經取代的嘧啶、及經取代的或未經取代的嗒^{2,6}。

【0071】 當經取代時，環A可經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、未經取代的C₁-C₄鹵烷基、及未經取代的C₁-C₄烷基。在一些實施例中，環A係經鹵素(例如，氟基)單取代的。

【0072】 在一些實施例中，可係選自下列者：

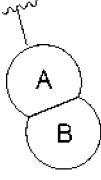
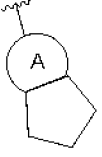


；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的。在一些實施例中，可係經取代的或未

經取代的 。在一些實施例中，可係經取代的或未經取代的 ，其中環A係未經取代的。在其他實施例中，可選自經取代的或未經取代的 、經取代的或未經取代的 、及經取代的或未經取代的 。如在本文所述，、、及 之環A部分可係未經取代的。

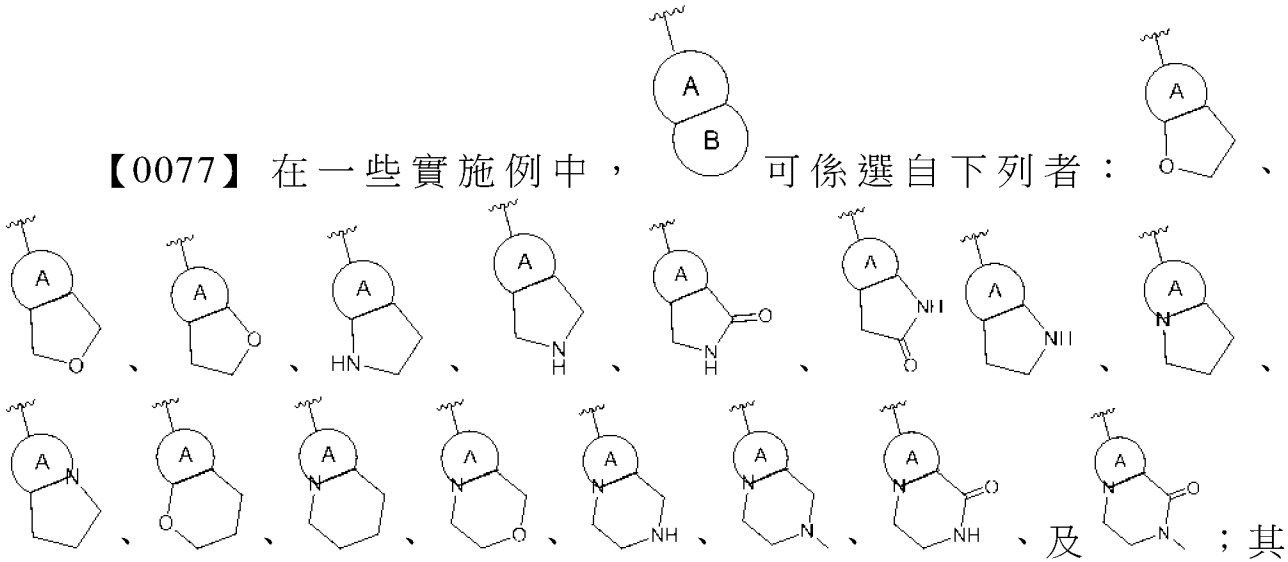
【0073】 在一些實施例中，環B可選自經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基。

【0074】 在一些實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基。在一些實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環5員碳環基。在其他實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環6員碳環基。在又其他實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環7員碳環基。

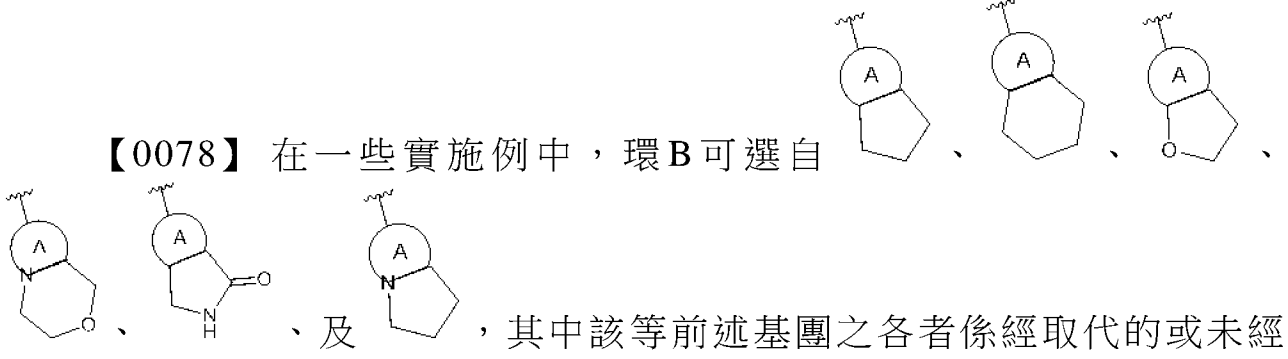
【0075】 在一些實施例中，可係選自下列者：、、及 ；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的。

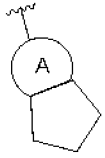
【0076】 在一些實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環5至

7員雜環基。在一些實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環5員碳雜環基。在其他實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環6員雜環基。在又其他實施例中，環B可係經取代的或未經取代的單環7員雜環基。



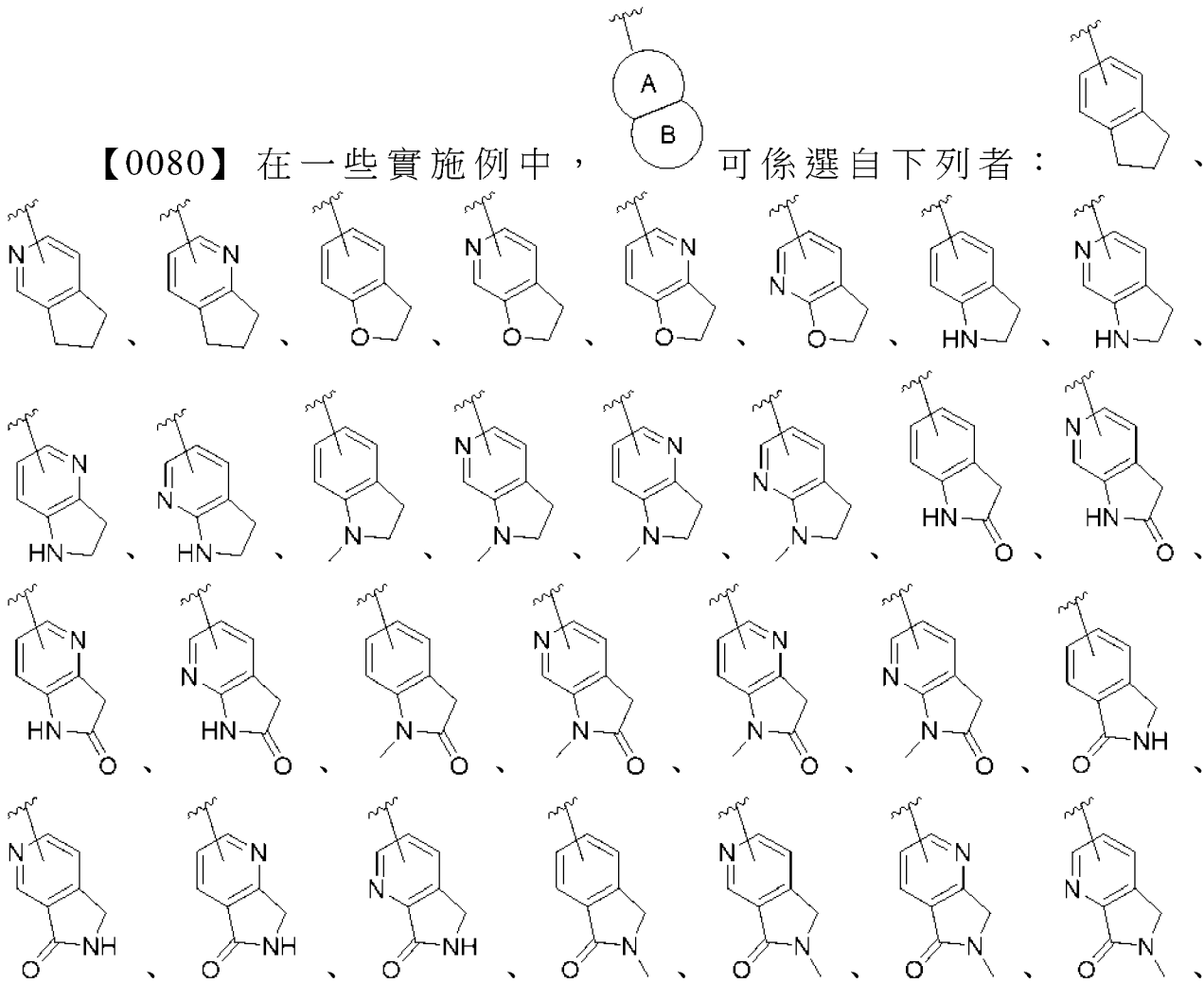
中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

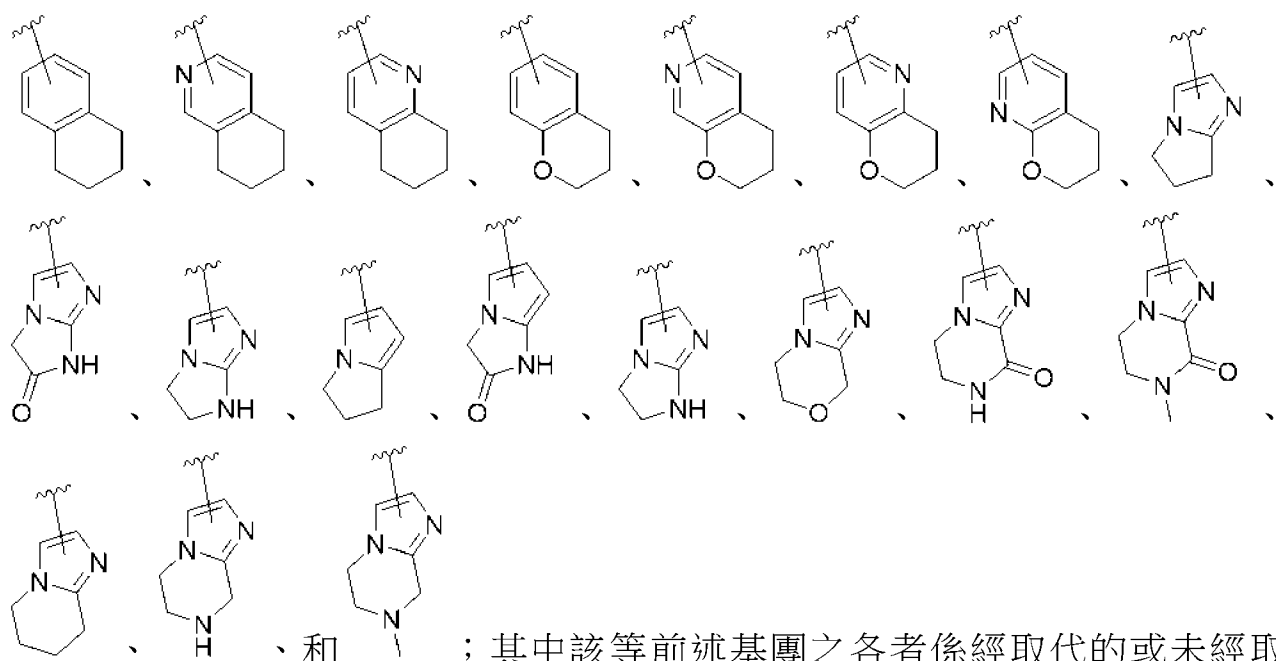


取代的，包括任何-NH基。在一些實施例中，環B可係經取代的或未經取代的。

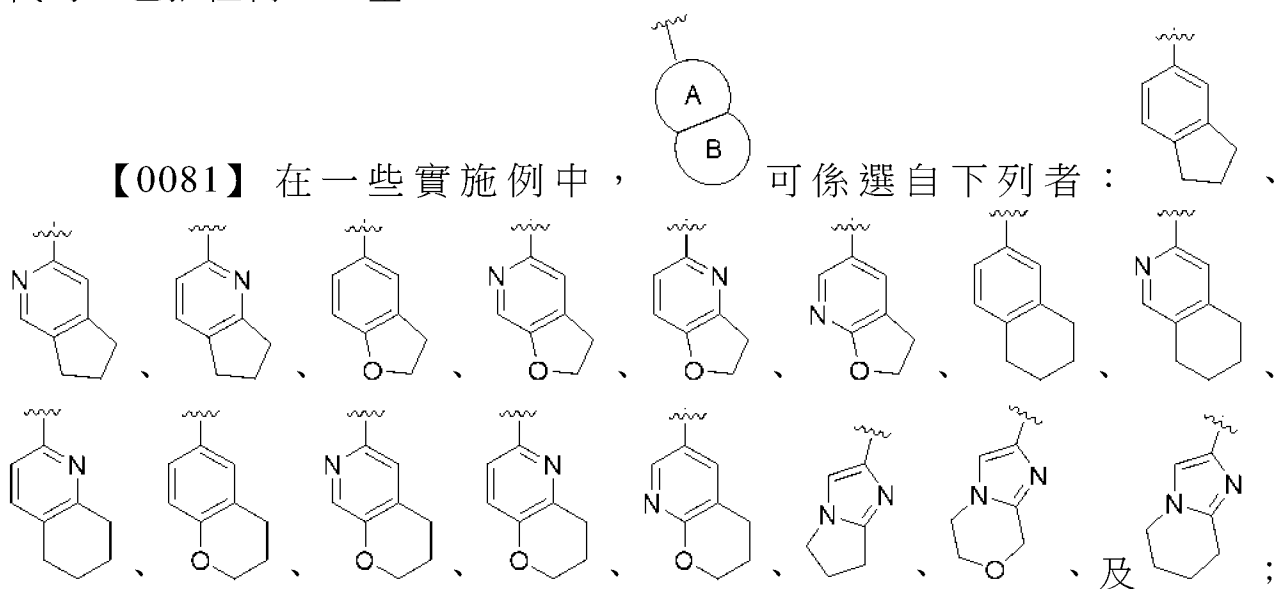
【0079】 在一些實施例中，當環B係經取代的，環B可經1、2或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自鹵素、羥基、胺基、未經取代的N-鍵聯醯胺基(例如，-NHC(O)C₁-C₆烷基)、未經取代的C₁-C₆鹵烷基(諸如在本文所述者)、及經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所

述者)。在一些實施例中，當環B係經取代的，環B可經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自鹵素、羥基、胺基、未經取代的N-鍵聯醯胺基(例如， $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$)、及經取代的或未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ (諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，環B可係經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自氟基、羥基、胺基、未經取代的 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{鹵烷基}$ (諸如在本文中所述者)、及未經取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ (諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，環B可係經1或2個取代基取代，該等取代基係獨立地選自氟基、羥基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、未經取代的甲基、未經取代的乙基、及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

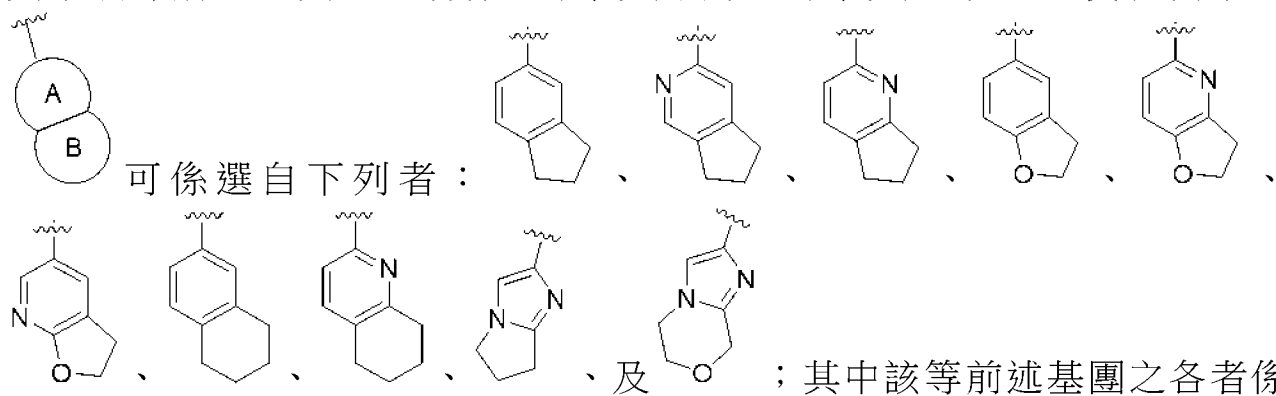


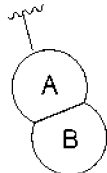
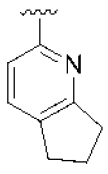
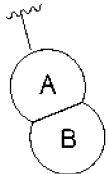


代的，包括任何-NH基。

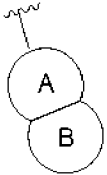
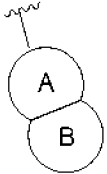
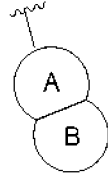
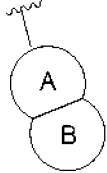
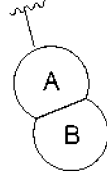
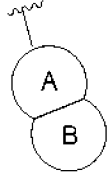
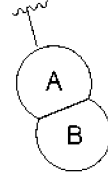
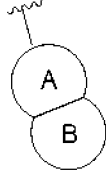
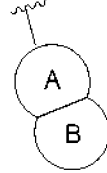


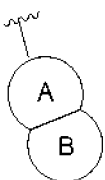
其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的。在一些實施例中，

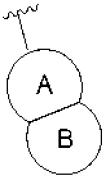


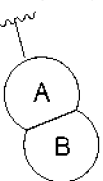
經取代的或未經取代的。在一些實施例中，可係經取代的或未經取代的。。在一些實施例中，可係經取代的或

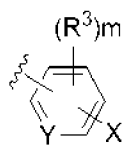
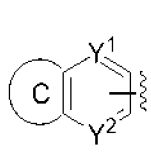
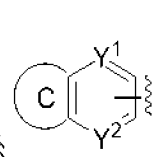
【0082】 環A及環B兩者均可係經取代的或未經取代的。在一些實

施例中，之環A及環B可獨立地係經取代的或經未取代的。在一些實施例中，之環A及環B兩者皆可係未經取代的。在一些實施例中，之環A及環B兩者皆可係獨立地經取代的。在一些實施例中，之環A可係經取代的，且之環B可係未經取代的。在一些實施例中，之環A可係未經取代的，且之環B可係經取代的。在一些實施例中，之環A可係未經取代的，且之環B可經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自鹵素、羥基、及經取代的或未

經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，之環

A可係未經取代的，且之環B可係經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自氟基、羥基、胺基、未經取代的N-鍵聯醯胺基(例如，-NHC(O)C₁-C₆烷基)、未經取代的C₁-C₆鹵烷基(諸如在本文中所述者)、及未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，

之環A可係未經取代的，且之環B可係經1或2個取代基取代，該等取代基係獨立地選自氟基、羥基、胺基、-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃、未經取代的甲基、未經取代的乙基、及-NHC(O)CH₃。

【0083】 在一些實施例中，R²可係選自及。在一些實施例中，R²可係。在一些實施例中，R²可係。

【0084】 在一些實施例中，Y可係CH或N(氮)。在一些實施例中，Y可係CH。在一些實施例中，Y可係N(氮)。

【0085】 在一些實施例中，R³可係選自鹵素、及經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，R³可係鹵素。在一些實施例中，R³可係經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，R³可係未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)。

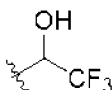
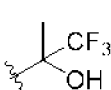
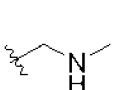
【0086】 在一些實施例中，m可係0、1、2、或3。在一些實施例

中， m 可係0。在一些實施例中， m 可係1。在一些實施例中， m 可係2。在一些實施例中， m 可係3。當 m 係2或3時， R^3 基團可彼此相同或不同。

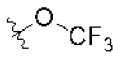
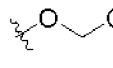
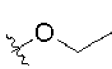
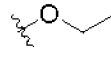
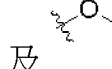
【0087】 在一些實施例中， X 可係選自氫、鹵素、羥基、氰基、經取代的或未經取代的4至6員單環雜環基、經取代的或未經取代的胺(C_1 - C_6 烷基)、經取代的或未經取代的 $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -胺、經單取代的胺、經二取代的胺、胺基、經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷基(諸如在本文中所述者)、經取代的或未經取代的 C_1 - C_6 烷氧基(諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基(直鏈或支鏈)、或己氧基(直鏈或支鏈))、經取代的或未經取代的 C_3 - C_6 環烷氧基(諸如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基)、經取代的或未經取代的(C_1 - C_6 烷基)醯基、經取代的或未經取代的C-醯胺基、經取代的或未經取代的N-醯胺基、經取代的或未經取代的C-羧基、經取代的或未經取代的O-羧基、經取代的或未經取代的O-胺甲醯基、及經取代的或未經取代的N-胺甲醯基。

【0088】 在一些實施例中， X 可係氫。在其他實施例中， X 可係鹵素。在一些實施例中， X 可係氟基。在一些實施例中， X 可係氯基。在又其他實施例中， X 可係羥基。在又仍其他實施例中， X 可係氰基。在一些實施例中， X 可係胺基。

【0089】 在一些實施例中， X 可係未經取代的 C_1 - C_6 烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中， X 可係未經取代的甲基、未經取代的乙基、或未經取代的異丙基。在一些實施例中， X 可係經取代的 C_1 - C_6 烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中， X 可係未經取代的 C_1 - C_6 鹵烷基(諸如 C_1 - C_6 氟烷基、 C_1 - C_6 氯烷基、或 C_1 - C_6 氯氟烷基)。在一些實施例

中，X可係選自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。在一些實施例中，X可係未經取代的 C_1 - C_6 羥烷基(諸如 C_1 - C_6 單羥烷基、或 C_1 - C_6 二羥烷基)。在一些實施例中，X可係選自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、及 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 。在一些實施例中，X可係未經取代的 C_1 - C_6 氰烷基(諸如 C_1 - C_6 單氰烷基、或 C_1 - C_6 二氰烷基)。在一些實施例中，X可係選自 、、及 。在一些實施例中，X可係未經取代的 C_1 - C_6 烷氧基烷基(諸如 C_1 - C_6 單烷氧基烷基、或 C_1 - C_6 二烷氧基烷基)。在一些實施例中，X可係選自 、、、及 。在一些實施例中，X可係選自下列者之經取代的 C_1 - C_6 烷基：
、、、及 。

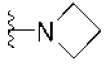
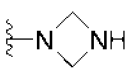
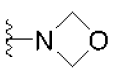
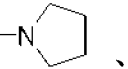
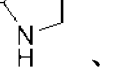
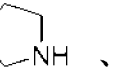
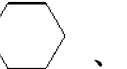
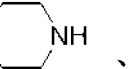
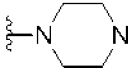
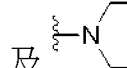
【0090】 在一些實施例中，X可係未經取代的 C_1 - C_6 烷氧基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，X可係未經取代的甲氧基、未經取代的乙氧基、或未經取代的異丙氧基。在一些實施例中，X可係經取代的 C_1 - C_6 烷氧基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，X可係經1、2、或3個取代基取代的 C_1 - C_6 烷氧基，該等取代基係獨立地選自鹵素、胺基、經單取代的胺(諸如在本文中所述者)、及經二取代的胺(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中，X可係經1個取代基取代的 C_1 - C_6 烷氧基，該取代基係獨立地選自鹵素、胺基、經單取代的胺(諸如在本文中所述者)、及經二取代的胺(諸如在本文中所述者)。

【0091】 在一些實施例中，X可係選自 、、
、、及 。

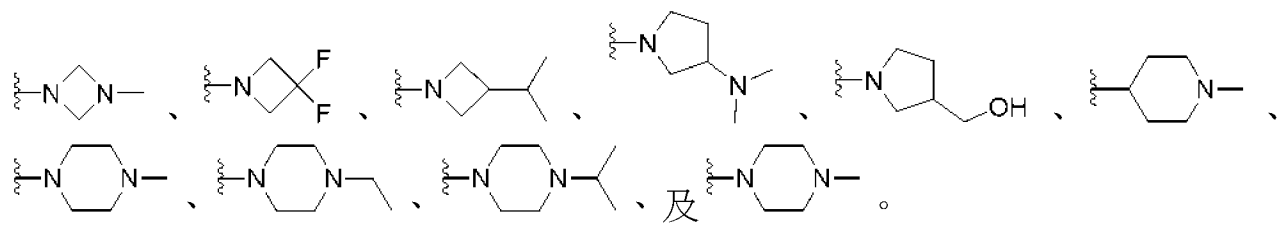
【0092】 在一些實施例中，X可係經取代的 C_3 - C_6 環烷氧基(諸如在

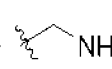
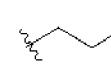
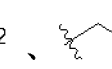
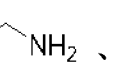
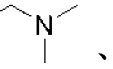
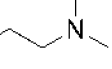
本文中所述者)。在一些實施例中，X可係未經取代的C₃-C₆環烷氧基(諸如在本文中所述者)。

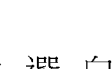
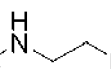
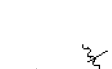
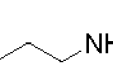
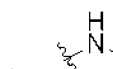
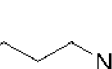
【0093】 在一些實施例中，X可係經取代的(C₁-C₆烷基)醯基，諸如經取代的-(CO)-CH₃。在一些實施例中，X可係未經取代的(C₁-C₆烷基)醯基，諸如未經取代的-(CO)-CH₃。

【0094】 在一些實施例中，X可係經取代的4至6員單環雜環基。在一些實施例中，X可係未經取代的4至6員單環雜環基。在一些實施例中，X可選自氮環丁烷(azetidine)、氧環丁烷、二氮環丁烷(diazetidine)、氮氧環丁烷(azaoxetane)、吡咯啉、四氫呋喃、咪唑啉、吡啶啉、哌啶、四氫哌喃、哌啉、嗎啉、及二噁烷；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。在一些實施例中，X可係選自 、、、、、、、、、及 ；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

【0095】 在一些實施例中，X可係經1或2個取代基取代的4至6員單環雜環基(諸如在本文中所述者)，該等取代基係獨立地選自鹵素、經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)、經單取代的胺(諸如在本文中所述者)、經二取代的胺(諸如在本文中所述者)、胺基、經取代的或未經取代的胺(C₁-C₆烷基)、及經取代的或未經取代的(C₁-C₆烷基)醯基。在一些實施例中，X可係經1或2個取代基取代之4至6員單環雜環基，該等取代基係獨立地選自氟基、未經取代的甲基、未經取代的乙基、未經取代的異丙基、-CH₂OH、及-N(CH₃)₂。在一些實施例中，X可係選自

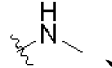
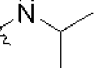
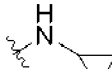
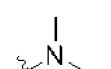


【0096】 在一些實施例中，X可係經取代的胺(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，X可係未經取代的胺(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，X可係選自 、、、、、及 ；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

【0097】 在一些實施例中，X可係經取代的-NH-(CH₂)₁₋₆-胺。在一些實施例中，X可係未經取代的-NH-(CH₂)₁₋₆-胺。在一些實施例中，X可係選自 、、、、、及 ；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

【0098】 在一些實施例中，X可係經單取代的胺。在一些實施例中，該經單取代的胺之取代基係未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)、或未經取代的C₃-C₆環烷基(諸如環丙基、環丁基、環戊基、及環己基)。

【0099】 在一些實施例中，X可係經二取代的胺。在一些實施例中，該經二取代的胺之兩個取代基係獨立地選自未經取代的C₁-C₆烷基(諸如在本文中所述者)、及未經取代的C₃-C₆環烷基(諸如在本文中所述者)。

【0100】 在一些實施例中，X可係選自 、、、、及 。

【0101】 在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的C-醯胺

基。在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的N-醯胺基。在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的C-羧基。在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的O-羧基。在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的O-胺甲醯基。在一些實施例中，X可係經取代的或未經取代的N-胺甲醯基。在一些實施例中，X可係經未經取代的C₁-C₆經烷基單取代(諸如在本文中所述者)。

【0102】 在一些實施例中，Y¹可係CR^{4A}或N(氮)。在一些實施例中，Y¹可係CR^{4A}。在一些實施例中，Y¹可係N(氮)。

【0103】 在一些實施例中，Y²可係CR^{4B}或N(氮)。在一些實施例中，Y²可係CR^{4B}。在一些實施例中，Y²可係N(氮)。

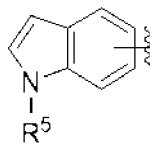
【0104】 在一些實施例中，Y¹及Y²可各自係N(氮)。在一些實施例中，Y¹可係CR^{4A}，且Y²可係CR^{4B}。在一些實施例中，Y¹可係CR^{4A}，且Y²可係N(氮)。在一些實施例中，Y¹可係N(氮)，且Y²可係CR^{4B}。

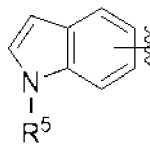
【0105】 在一些實施例中，R^{4A}可係氫。在一些實施例中，R^{4A}可係鹵素。在一些實施例中，R^{4A}可係未經取代的C₁₋₄烷基(諸如在本文中所述者)。

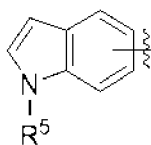
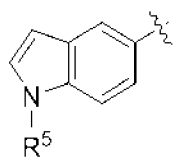
【0106】 在一些實施例中，R^{4B}可係氫。在一些實施例中，R^{4B}可係鹵素。在一些實施例中，R^{4B}可係未經取代的C₁₋₄烷基(諸如在本文中所述者)。

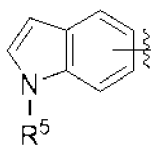
【0107】 在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}可各自係氫。在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}可各自係鹵素(其中該等鹵素可彼此相同或不同)。在一些實施例中，R^{4A}及R^{4B}可各自係未經取代的C₁₋₄烷基(諸如在本文中所述者，並且其中該等C₁₋₄烷基可係彼此相同或不同)。在一些實施例中，R^{4A}及

R^{4B} 之一者可係氫，且 R^{4A} 及 R^{4B} 之另一者可係鹵素。在一些實施例中， R^{4A} 及 R^{4B} 之一者可係氫，且 R^{4A} 及 R^{4B} 之另一者可係未經取代的 C_{1-4} 烷基(諸如在本文中所述者)。在一些實施例中， R^{4A} 及 R^{4B} 之一者可係鹵素，且 R^{4A} 及 R^{4B} 之另一者可係未經取代的 C_{1-4} 烷基(諸如在本文中所述者)。



【0108】 在一些實施例中， R^2 可係 。例如， R^2 可係



。當 R^2 係 ，在一些實施例中， R^5 可係經取代的5至7員單環雜環基。在其他實施例中， R^5 可係未經取代的5至7員單環雜環基。 R^5 基團之實例包括經取代的或未經取代的吡啶基、經取代的或未經取代的吡咯基、及經取代的或未經取代的氮^H基。當取代 R^5 基團時，可能的取代基包括未經取代的 C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基、及未經取代的 C_{1-4} 鹵烷基。

【0109】 在一些實施例中，環C可係選自經取代的或未經取代的 C_6 - C_{10} 芳基、經取代的或未經取代的單環5至10員雜芳基、經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基、及經取代的或未經取代的7至10員雙環雜環基。

【0110】 在一些實施例中，環C可係經取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在一些實施例中，環C可係未經取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在一些實施例中，環C可係經取代的 C_6 芳基。在一些實施例中，環C可係未經取代的 C_6 芳基。

【0111】 在一些實施例中，環C可係經取代的5至10員雜芳基。在一些實施例中，環C可係未經取代的5至10員雜芳基。在一些實施例中，環C可係經取代的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環C可係未經取代的5至6員雜芳基。在一些實施例中，環C可係選自呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻

唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、異噁唑、吡啶、嗒咭、噻啶、吡咭、噻啶、噻啶、噻啶、及噻啶；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

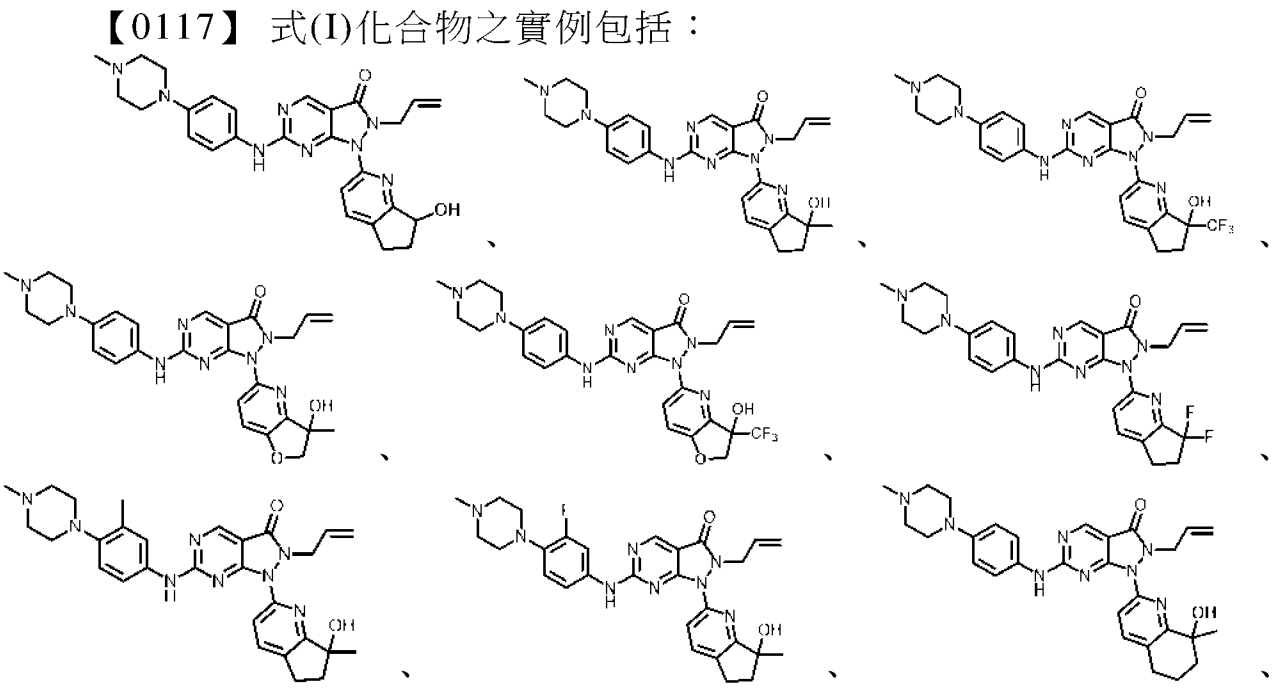
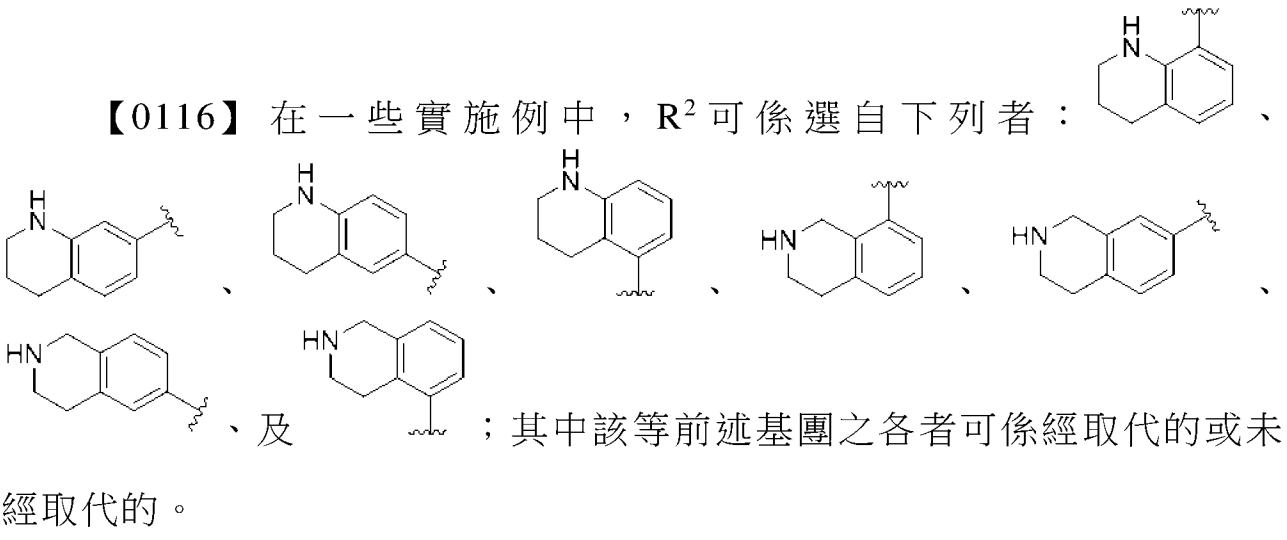
【0112】 在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的單環5員碳環基。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的單環6員碳環基。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的單環7員碳環基。

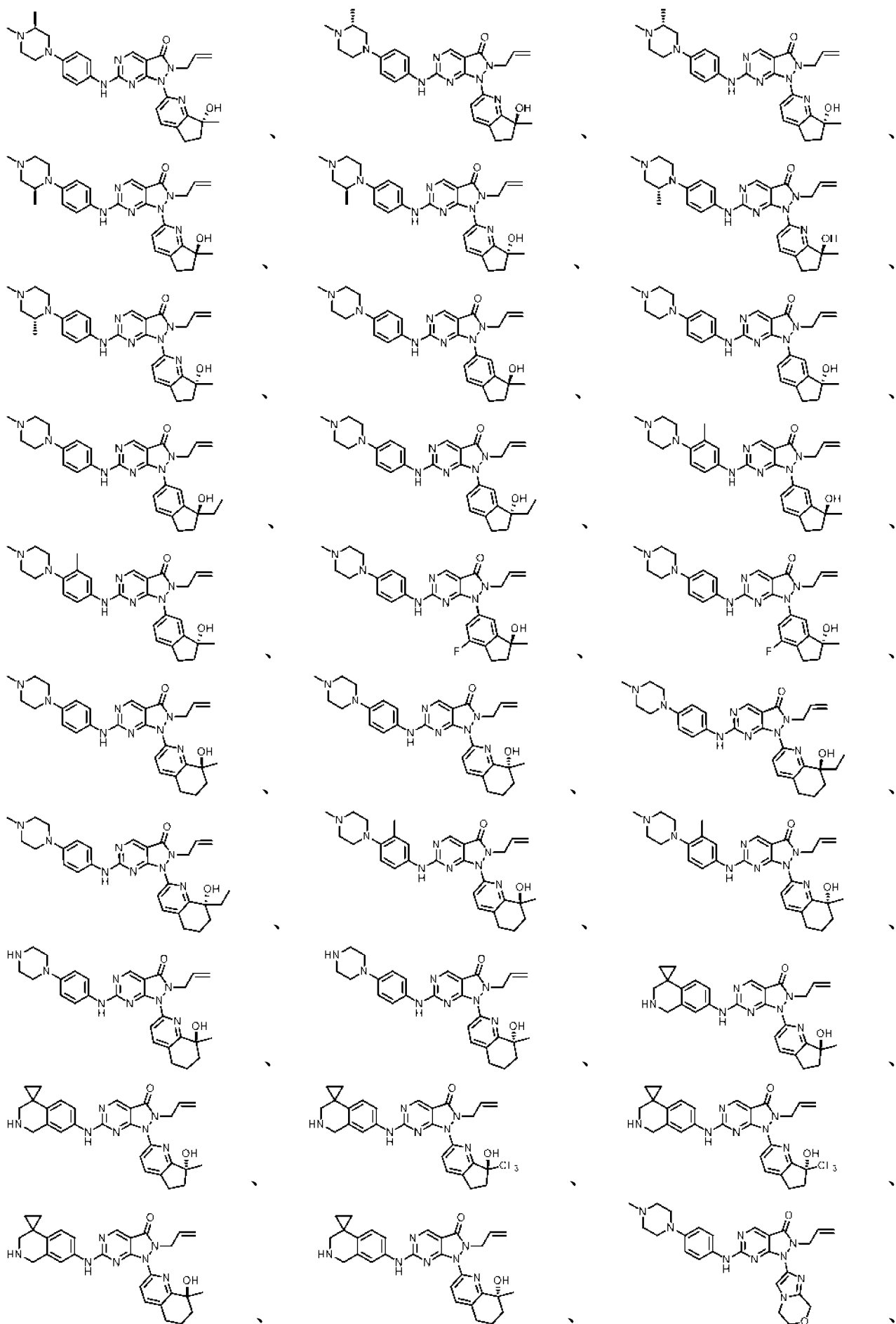
【0113】 在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的5員單環雜環基。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的6員單環雜環基。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的7員單環雜環基。在一些實施例中，環C可係選自咪唑啉、咪唑啉、異噁唑啉、異噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉酮、噻唑啉、噻唑啉、咪啉、哌啶、哌啉、吡咯啉、吡咯啉酮、4-哌啶酮、吡啶啉、吡啶啉、四氫哌喃、氮呋、噁呋、及二氮呋；其中該等前述基團之各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

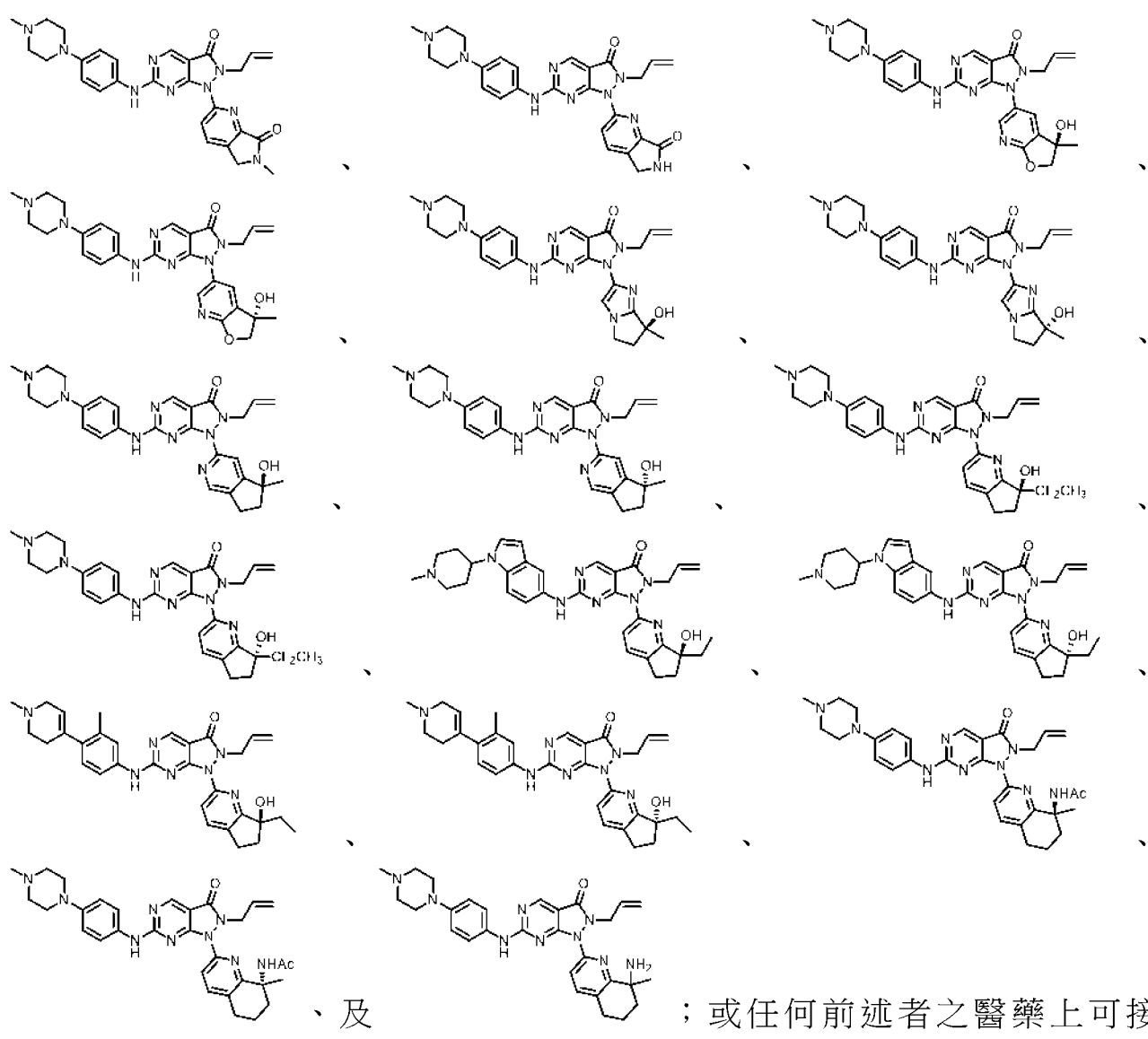
【0114】 在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的7員雙環雜環基(例如，稠合、架橋、或螺雜環基)。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的8員雙環雜環基(諸如，稠合、架橋、或螺雜環基)。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的9員雙環雜環基(例如，稠合、架橋、或螺雜環基)。在一些實施例中，環C可係經取代的或未經取代的10員雙環雜環基(諸如，稠合、架橋、或螺雜環基)。在一些實施例中，環C可係選自吡咯啉(pyrrolizidine)、吡啶啉、1,2,3,4四氫噻啉、2-氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.3]庚烷、2-氧-6-氮螺[3.3]庚烷、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.4]辛烷、及2-氮螺[3.4]辛烷；其中該等前述基團之

各者係經取代的或未經取代的，包括任何-NH基。

【0115】 在一些實施例中，環C可經一或多個取代基取代，該等取代基係獨立地選自未經取代的C₁-C₆烷基(如在本文中所述)、及未經取代的(C₁-C₆烷基)鹼基。在一些實施例中，環C可經一個取代基取代，該取代基係選自未經取代的C₁-C₆烷基(如在本文中所述)、及未經取代的(C₁-C₆烷基)鹼基。





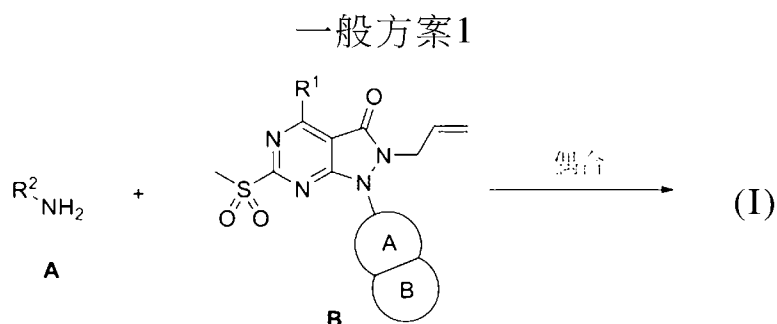


受之鹽。
合成

【0118】 式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可由具有通常知識者使用已知技術以各種方式製備，如本文提供之詳細技術作為引導。例如，在實施例中，根據如本文所示之一般方案1製備式(I)化合物。

【0119】 一般而言，通式A與通式B之間用以形成式(I)化合物之偶合反應反應(如一般方案1中所繪示)可用類似於如本文在實例中所述之反應的方式，透過適當調整實例中所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，環A、環B、 R^1 及 R^2 可係如在本文中所述。



醫藥組成物

【0120】 在本文中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)，以及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑、或其組合。

【0121】 用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指本文中所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。醫藥組成物有利於該化合物向生物體之投予。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。

【0122】 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。

【0123】 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)，二甲基亞砷(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。

【0124】 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。

【0125】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係賦形劑。在實施例中，醫藥組成物包含抗氧化劑及/或金屬螯合劑。「稀釋劑(diluent)」係一種類型的賦形劑。

【0126】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。用於本文所述之化合物的配方及投予技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

【0127】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。

【0128】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。

【0129】 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。

【0130】 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。包裝或分配器裝置可隨附投予說明。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

【0131】 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)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)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)之醫藥組成物。

【0132】 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)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)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)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。

【0133】 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)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)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。本文所述之又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)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。

【0134】 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)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)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)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)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/或減少細胞中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)之醫藥組成物接觸，從而抑制WEE1之活性。

【0135】 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)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)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)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)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)。

【0136】 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)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)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)之醫藥組成物。

【0137】 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。

【0138】 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)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。

【0139】 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-甲基哌啶-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%。

【0140】 在標題為「化合物(Compound)」之標題下，在第[0064]段至第[0112]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。

【0141】 如本文中所使用，「對象(subject)」係指作為治療、觀察、或實驗之目標的動物。「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。

【0142】如本文中所使用，用語「治療(treat, treating, treatment, therapeutic)」及「療法(therapy)」不必然意指完全治癒或消除疾病或病況。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。

【0143】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。作為劑量所需之本文中揭示之化合物的治療有效量將取決於投予途徑、所治療的動物類型(包括人類)、及所考慮的特定動物之身體特徵。可調整劑量以達到所預的效果，但是取決於諸如體重、飲食、併用藥物、及所屬醫學領域中具有通常知識者將認識到的其他因素之因素。

【0144】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)的治療中，治療有效量係減輕或消除咳嗽、呼吸急促、及/或疼痛的

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。

【0145】 用於治療所需的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的量，將不僅隨著所選擇的特定化合物或鹽而變化，而且亦隨著投予途徑、所治療的疾病或病況的性質及/或症狀、以及患者的年齡及病況而變化，而最終將由主治醫師或臨床醫師來決定。在投予醫藥上可接受之鹽的情況下，劑量可以游離鹼來計算。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。

【0146】 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。

【0147】 所欲劑量可便利地存在於單一劑量中，或呈以適當間隔投予之分開劑量，例如，以每天二、三、四、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。

【0148】 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(即達到所欲效果所需之劑量水準)的判定可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法來達成，例如，人體臨床試驗、體內研究、及體外研究。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。

【0149】 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。

【0150】 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。

【0151】 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

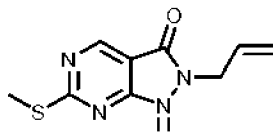
立。此類研究之結果通常可預測在動物(例如哺乳動物)或更具體而言在人類中之毒性。替代地，可使用已知方法判定動物模型(諸如小鼠、大鼠、兔、狗、或猴)中特定化合物之毒性。特定化合物之療效可使用數種公認方法(例如體外方法、動物模型或人體臨床試驗)來建立。當選擇模型來判定療效時，熟習此項技術者可由目前最佳技術的引導以選擇適當模型、劑量、投予途徑及/或方案。

實例

【0152】 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

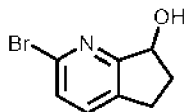
2-烯丙基-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0153】 按照 Matheson 等人於 ACS Chem. Biol. (2016) 11:2066–2067中所述之程序製備中間物1。MS (LCMS) 223.0 [M+H]⁺。

中間物2

2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



【0154】 步驟1. 將丙炔醯胺(62 g, 898.55 mmol)、2-側氧基環戊烷羧酸乙酯(140.35 g, 898.55 mmol)、及Na₂CO₃ (94.3 g, 898.55 mmol)於水(2.25 L)中的混合物在室溫下攪拌18 h。將混合物用EtOAc (3 × 500 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、及濃縮，得到1-(3-胺基-3-側氧基丙-1-烯基)-2-側氧基環戊烷羧酸乙酯(40 g, 20%)，為灰

白色固體。MS (LCMS) 226.3 $[M+H]^+$ 。

【0155】 步驟2. 將1-(3-胺基-3-側氧基丙-1-烯基)-2-側氧基環戊烷羧酸乙酯(39 g, 173.33 mmol)於conc. HCl (390 mL)中的溶液在110°C下於密封管中攪拌18 hr。移除溶劑並在0°C下添加aq. NaHCO₃溶液以將pH調節到8至9。將所得固體過濾並用Et₂O (2 × 100 mL)洗滌，得到6,7-二氫-1*H*-環戊[*b*]吡啶-2(5*H*)-酮(15 g，產率64%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 135.9 $[M+H]^+$ 。

【0156】 步驟3. 將6,7-二氫-1*H*-環戊[*b*]吡啶-2(5*H*)-酮(18 g, 133.33 mmol)於PBr₃ (180 mL)中的溶液在180°C下加熱18 h。然後使反應冷卻至室溫，並倒入冰冷的水中。用飽和NaHCO₃將pH調節到8至9。將所得溶液通過矽藻土墊而過濾。將濾液用EtOAc (2 × 500 mL)萃取。將合併的有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)及濃縮，得到2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶(7 g, 26%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 197.8 $[M+H]^+$ 。

【0157】 步驟4. 於2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶(4 g, 20.41 mmol)於DCM (120 mL)中的攪拌溶液中，添加*m*-CPBA (10.5 g, 61.22 mmol)。將混合物在回流下加熱16 h，用sat. NaHCO₃淬熄，並且用5% MeOH/DCM (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)及濃縮，得到2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-1-氧化物(3.3 g，產率76%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 213.8 $[M+H]^+$ 。

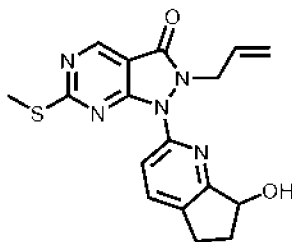
【0158】 步驟5. 將2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-1-氧化物(3.2 g, 15.09 mmol)於Ac₂O (30 mL)中的溶液在100°C下加熱16 h。在減壓下移除Ac₂O。將殘餘物用快速層析法(flash chromatography)(SiO₂，7% EtOAc/石油醚(pet ether))純化，得到乙酸2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-

7-基酯(2 g, 52%)，為油狀物。MS (LCMS) 255.9 $[M+H]^+$ 。

【0159】 步驟6. 在室溫下於乙酸2-溴-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]-吡啶-7-基酯(2 g, 7.84 mmol)於THF/H₂O (20 mL, 1:1)中的攪拌溶液中，添加LiOH·H₂O (0.755 g, 31.49 mmol)。將反應攪拌3 h，並且接著用水稀釋及用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，40% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物2 (1.2 g, 71%)，為棕色固體。MS (LCMS) 214.1 $[M+H]^+$ 。

中間物3

2-烯丙基-1-(7-羥基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮

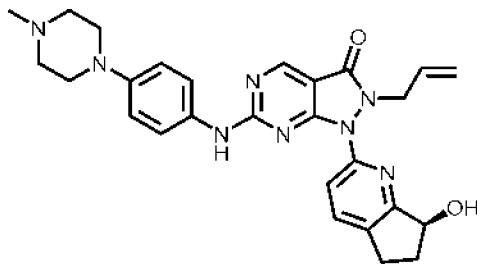


【0160】 在80℃下於中間物1 (450 mg, 2.02 mmol)、中間物2 (558 mg, 2.62 mmol)、CuI (384 mg, 2.02 mmol)、及K₂CO₃ (390 mg, 2.83 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中的溶液中，添加*N,N'*-二甲基乙二胺(0.43 mL, 4.02 mmol)。將懸浮液在95℃下加熱18 h。將混合物冷卻至室溫，用aq. NH₄OH (30 mL)稀釋，並且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、並蒸發至乾。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，40% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物3 (280 mg, 38%)，為淡黃色油。MS (ESI) 356.4 $[M+H]^+$ 。

實例1A

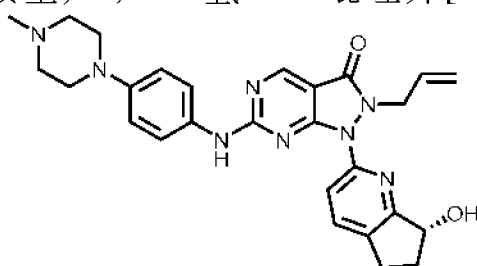
(*S*)-2-烯丙基-1-(7-羥基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲

基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



實例1B

(*R*)-2-烯丙基-1-(7-羥基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮

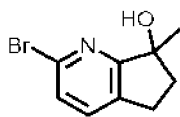


【0161】於中間物3 (280 mg, 0.79 mmol)於甲苯(20 mL)中的溶液中，添加*m*-CPBA (201 mg, 1.17 mmol)，並將混合物在室溫下被攪拌1 h。添加DIPEA (0.69 mL, 3.94 mmol)及4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺(178 mg, 0.93 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌18 h。添加飽和的NaHCO₃ (25 mL)，並將混合物用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、及濃縮。將殘餘物藉由逆相HPLC(乙腈/水)純化，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羥基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮 (87 mg，產率30%)，為黃色固體。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H，40%(0.5% DEA於乙醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例1A，19 mg)及峰2(實例1B，25 mg)。實例1A：黃色固體；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.08 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.62

(m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 $[M+H]^+$ 。實例1B：黃色固體； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.05 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.04-4.86 (m, 3H), 4.68-4.52 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 $[M+H]^+$ 。對實例1A及實例1B任意指定絕對立體化學。

中間物4

2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



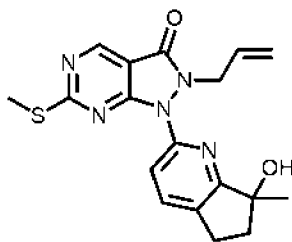
【0162】 步驟1. 於外消旋2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇(1.4 g, 6.60 mmol)於DCM (15 mL)中的攪拌溶液中，添加戴斯-馬汀高碘烷(Dess-Martin periodinane) (3.0 g, 7.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16 hr，用飽和 NaHCO_3 溶液淬熄，並用DCM (2×30 mL)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 ，40% EtOAc/石油醚)純化，得到2-溴-5H-環戊[b]吡啶-7(6H)-酮(780 mg, 60%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 212.0 $[M+H]^+$ 。

【0163】 步驟2.在 0°C 下於2-溴-5H-環戊[b]吡啶-7(6H)-酮(400 mg, 1.90 mmol)於THF (10 mL)中的攪拌溶液中，添加甲基碘化鎂(2M THF, 7.5 mL)。將反應從 0°C 至室溫攪拌16 h、用飽和的aq. NH_4Cl 淬熄、並用EtOAc (2×40 mL)萃取。將合併的有機層在減壓下濃縮，並且將殘餘物

用快速層析法純化(SiO_2 ，30% EtOAc/石油醚)，得到中間物4 (200 mg, 46%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 227.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物5

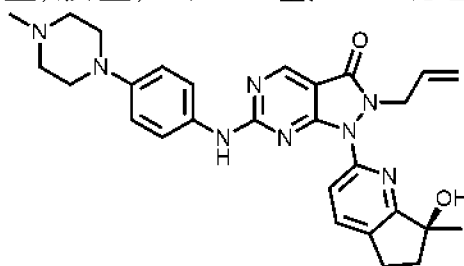
2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基
 硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0164】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物4製備中間物5。MS (LCMS) 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

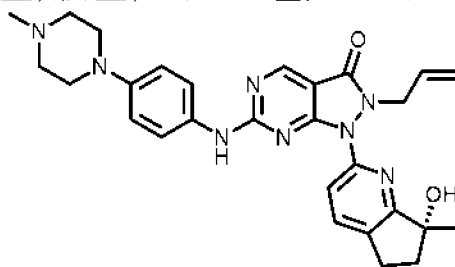
實例2A

(*S*)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-
 ((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



實例2B

(*R*)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-
 ((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



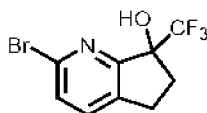
【0165】 於中間物5 (330 mg, 0.89 mmol)於THF/ H_2O (20 mL, 1:1)

中的攪拌溶液中添加過一硫酸氫鉀(Oxone) (673 mg, 2.68 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌1 h、用水(50 mL)稀釋、並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮，得到亞砜及砜的混合物(330 mg, 0.822 mmol)，為半固體。於亞砜及砜(330 mg, 0.82 mmol)於甲苯(10 mL)中的混合物中添加DIPEA (0.43 mL, 2.46 mmol)，接著添加4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺(188 mg, 0.99 mmol)，並將反應在室溫下攪拌16 h。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋及用水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮，並且將殘餘物用快速層析法純化(中性氧化鋁，5%甲醇/DCM)，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(260 mg)，為灰白色固體。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H，15%(15 mM氨於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例2A，105 mg)及峰2(實例2B，96 mg)。實例2A：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例2B：為黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.98 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H),

3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.5 $[M+H]^+$ 。對實例2A及實例2B任意指定絕對立體化學。

中間物6

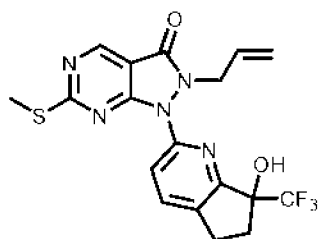
2-溴-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



【0166】 在0°C下於2-溴-5,6-二氫-7H-環戊[b]吡啶-7-酮(1.5 g, 7.08 mmol)於THF (20 mL)中的攪拌溶液中，添加TMSCF₃ (3.2 mL, 21.23 mmol)、接著添加TBAF (1M於THF中) (0.7 mL, 0.71 mmol)。將反應從0°C至室溫攪拌12 h、用6N HCl淬熄、並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)及濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO₂, 30% EtOAc/石油醚)，得到中間物6 (825 mg, 41%)，為棕色固體。MS (LCMS) 281.9 $[M+H]^+$ 。

中間物7

2-烯丙基-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

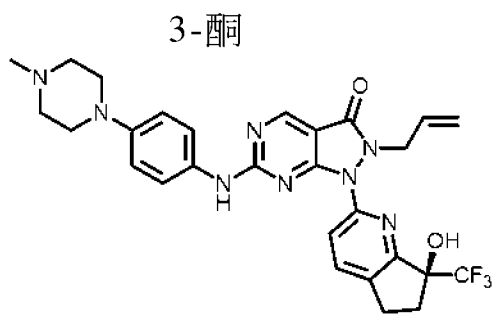


【0167】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物6製備中間物7。MS (LCMS) 424.3 $[M+H]^+$ 。

實例3A

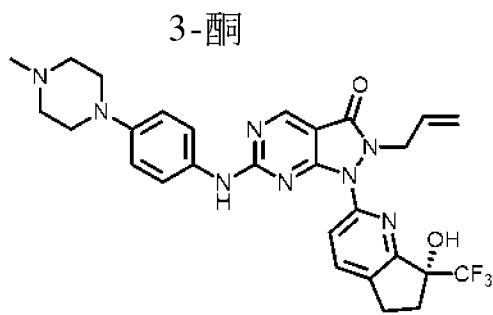
(S)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-

基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-



實例3B

(*R*)-2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-

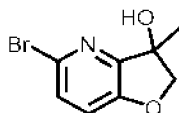


【0168】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物7製備實例3A及3B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羟基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮(330 mg)。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H，40%(15 mM氨於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例3A，126 mg)及峰2(實例3B，150 mg)。實例3A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.96 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=16.4 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.61-2.60 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.22 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.5 [M+H]⁺。實例3B：黃色固體；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 5H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.25 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對實例3A及實例3B任意指定絕對立體化學。

中間物8

5-溴-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-醇



【0169】 步驟1. 2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-胺係根據WO公開案第2008/069311號所製備的。MS (LCMS) 137.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0170】 步驟2. 於2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-胺(9.0 g, 66.17 mmol)於 CH_2Br_2 (200 mL)中的攪拌溶液中，添加 CuBr_2 (7.303 g, 33.08 mmol)，並接著逐滴添加亞硝酸異戊酯(8.515 g, 72.78 mmol)。將反應在室溫下攪拌2 h，用飽和的aq. NaHCO_3 (50 mL)淬熄，並通過矽藻土墊過濾。將濾液用DCM (3×50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO_2 , EtOAc /石油醚)，得到5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶(6.0 g, 45%)，為棕色固體。MS (ESI) 200.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0171】 步驟3. 在 0°C 下於5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶(6.0 g, 30.15 mmol)於DCM (100 mL)中的攪拌溶液中，添加 m -CPBA (6.27 g, 36.18 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌16 h。將反應混合物在減壓下濃縮，以及用正戊烷研製殘餘物並乾燥，得到粗5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]

吡啶-4-氧化物(9.5 g)，為灰白色固體。MS (ESI) 216.2 $[M+H]^+$ 。將乙酸酐(100 mL)添加至5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶4-氧化物(9.5 g, 44.18 mmol)中並在90°C下加熱1 h。將反應冷卻至室溫、在減壓下濃縮，以及將殘餘物用飽和的aq. NaHCO_3 (100 mL)稀釋，並用EtOAc (3 × 60 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO_2 EtOAc/石油醚)，得到乙酸5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-基酯(5.0 g, 65%)，為棕色固體。MS (ESI) 258.2 $[M+H]^+$ 。

【0172】步驟4. 於乙酸5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-基酯(5.0 g, 19.45 mmol)於THF/ H_2O (1:1, 30 mL)中的攪拌溶液中，添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.45 g, 58.35 mmol)，並在室溫下攪拌2 h。將混合物用EtOAc (3 × 100 mL)萃取，並將合併的有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮，得到5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-醇(2.5 g, 59%)，為灰白色固體。MS (ESI) 216.1 $[M+H]^+$ 。

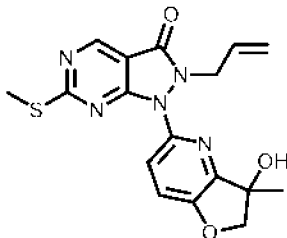
【0173】步驟5. 在0°C下於5-溴-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3-醇(2.6 g, 12.09 mmol)於丙酮(30 mL)中的攪拌溶液中，添加新鮮製備的瓊斯試劑(Jones reagent) (25 mL、 CrO_3 (3 eq.)、及aq. H_2SO_4 (3 eq.)，並且將反應在0°C下攪拌30 min。將反應用EtOAc (60 mL)稀釋、用冰冷的水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮，得到5-溴呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3(2*H*)-酮(1.2 g，產率46%)，為棕色固體。MS (ESI) 214.4 $[M+H]^+$ 。

【0174】步驟6. 於5-溴呋喃并[3,2-*b*]吡啶-3(2*H*)-酮(1.1 g, 5.16

mmol)於Et₂O (15 mL)中的0°C溶液中，添加甲基碘化鎂(8.6 mL, 3.0 M於Et₂O中, 25.80 mmol)。將反應在0°C下攪拌1 h、用aq. NH₄Cl (30 mL)淬熄、及用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO₂, 30% EtOAc/石油醚)，得到中間物8(510 mg, 產率43%)，為棕色固體。MS (ESI) 230.3 [M+H]⁺。

中間物9

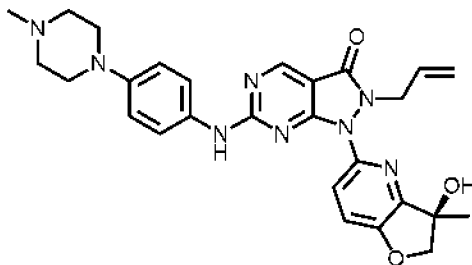
2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0175】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物8製備中間物9；MS (ESI) 372.6 [M+H]⁺。

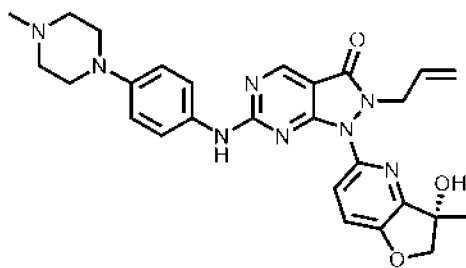
實例4A

(*S*)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



實例4B

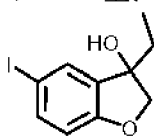
(*R*)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0176】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物9製備實例4A及4B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[3,2-*b*]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮(350 mg)。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H，40%(0.5% DEA於乙醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例4A，120 mg)及峰2(實例4B，120 mg)。實例4A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=16.8 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.44 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.6 [M+H]⁺。實例4B：為黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, *J*=16.8 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.44 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.5 [M+H]⁺。對實例4A及實例4B任意指定絕對立體化學。

中間物10

3-乙基-5-碘-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇

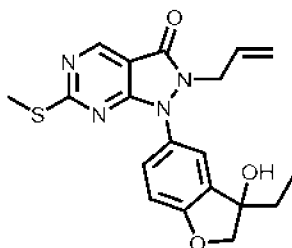


【0177】 步驟 1. 5-碘苯并呋喃-3(2H)-酮係根據 WO 公開案第 2008/068974 號所製備的。MS (ESI) m/z 260.9 $[M+H]^+$ 。

【0178】 步驟 2. 於 5-碘苯并呋喃-3(2H)-酮 (2 g, 7.69 mmol) 於甲苯 (20 mL) 中之攪拌的 0°C 溶液中，逐滴添加 3.0 M EtMgBr (12.82 mL, 38.46 mmol)。使混合物回溫至室溫並攪拌 16 h。藉由 TLC 判定反應完成後，將反應用水 (50 mL) 淬熄並用 EtOAc (2 × 100 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法純化 (SiO₂，20% EtOAc/石油醚)，得到中間物 10 (1.5 g, 67%)，為黃色固體。MS (ESI) 272.9 $[M+H - H_2O]^+$ 。

中間物 11

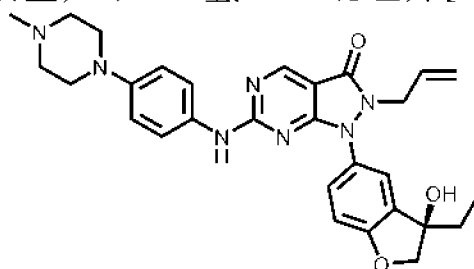
2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



【0179】 按照中間物 3 所述之程序，使用中間物 1 及中間物 10 製備中間物 11。MS (ESI) 385.1 $[M+H]^+$ 。

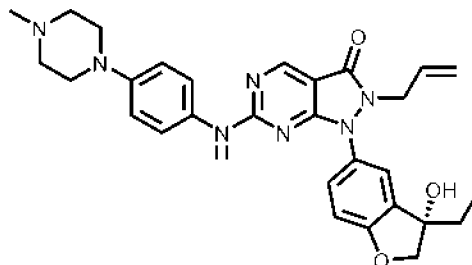
實例 5A

(R)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



實例5B

(S)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

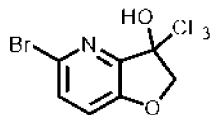


【0180】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物11製備實例5A及5B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (380 mg)。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H，45%(0.5% DEA於乙醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例5A，123 mg)及峰2(實例5B，141 mg)。實例5A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 528.2 [M+H]⁺。實例5B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.32 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 0.84 (t, *J*=7.2

Hz, 3H); MS (ESI) 528.2 $[M+H]^+$ 。對實例5A及實例5B任意指定絕對立體化學。

中間物12

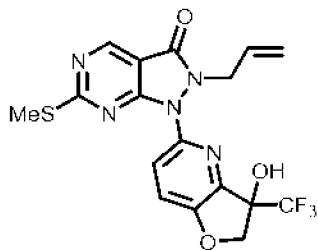
5-溴-3-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-3-醇



【0181】 將1/1重量之KOH/矽藻土的混合物精細地研磨。將KOH/矽藻土混合物(720 mg)裝入玻璃滴管中。將5-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-3(2H)-酮(500 mg, 2.35 mmol)及 Me_3SiCF_3 (666 mg, 4.69 mmol)溶解於DMF (2.0 mL)中。使用注射器將溶液添加至玻璃滴管。用4.0 mL之DMF洗提產物。以4 × 500 mg的規模重覆上述反應。將合併的反應混合物用飽和 NH_4Cl (50 mL)淬熄。將水層用 Et_2O (2 × 75 mL)萃取，並將合併的有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO_2 , 20% EtOAc /石油醚)，得到中間物12 (530 mg, 16%)，為灰白色固體。MS (ESI) 284.2 $[M+H]^+$ 。

中間物13

2-烯丙基-1-(3-羥基-3-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

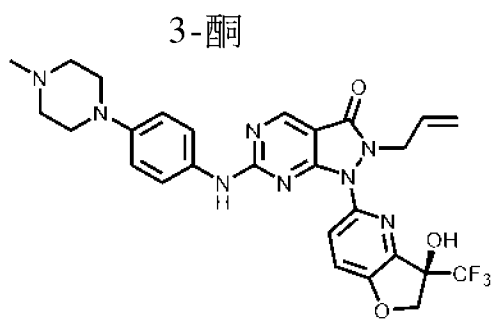


【0182】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物12製備中間物13。MS (ESI) 426.4 $[M+H]^+$ 。

實例6A

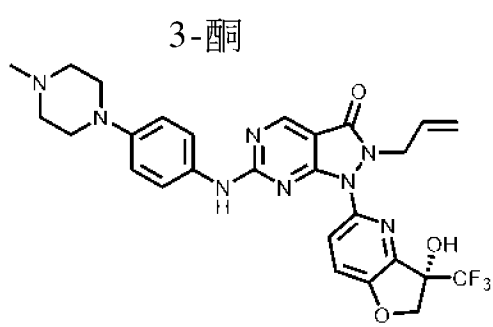
第 69 頁(發明說明書)

(R)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例6B

(S)-2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

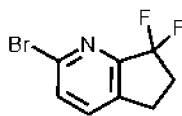


【0183】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物13製備實例6A及6B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)-6-((4-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(170 mg)。藉由SFC層析法(Chiral Pak IG，40.0%，(0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例6A，35 mg)及峰2(實例6B，40 mg)。實例6A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22

(s, 3H); MS (ESI) 569.2 $[M+H]^+$ 。實例6B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.67-5.62 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.83 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=12$ Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2 $[M+H]^+$ 。對實例6A及實例6B任意指定絕對立體化學。

中間物14

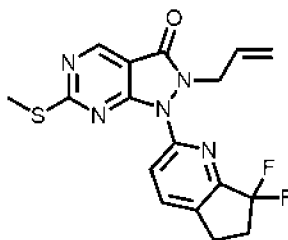
2-溴-7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶



【0184】於2-溴-5,6-二氫-7H-環戊[b]吡啶-7-酮(2.0 g, 9.43 mmol)於DCM (50 mL)中的室溫攪拌溶液中，添加DAST (3.7 mL, 28.30 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌4天。在0°C下將反應用aq. NaHCO_3 (25 mL)淬熄，並用DCM (3 $\times$ 30 mL)萃取。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法純化(SiO_2 ，3% EtOAc/石油醚)，得到中間物14(0.8 g，產率36%)，為灰白色固體。MS (ESI) 233.9 $[M+H]^+$ 。

中間物15

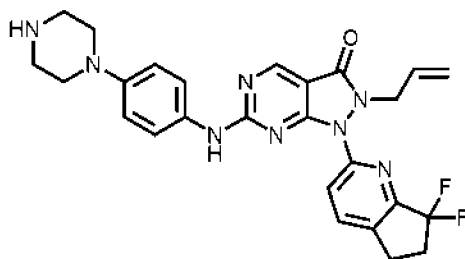
2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0185】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物14製備中間物15；MS (ESI) 376.4 [M+H]⁺。

實例7

2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



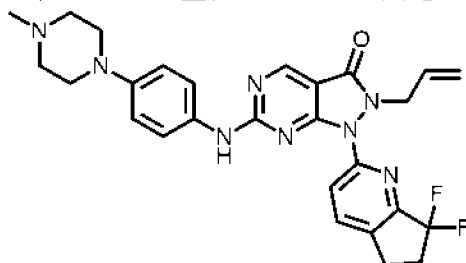
【0186】 步驟1. 按照實例2A及2B所述之程序，採用4-(4-胺苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯及中間物15，得到4-(4-((2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)苯基)-哌啶-1-羧酸三級丁酯(120 mg，產率19%)。MS (ESI) 605.2 [M+H]⁺。

【0187】 步驟2. 在0℃下，於4-(4-((2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-6-基)胺基)苯基)哌啶-1-羧酸三級丁酯(250 mg, 0.41 mmol)於Et₂O (10 mL)中的攪拌溶液中添加於Et₂O (5 mL)中之2M HCl。將混合物在室溫下攪拌4小時、在減壓下濃縮、並用Et₂O研製，得到呈鹽酸鹽形式之實施例7(94 mg, 42%)，為淡黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.28 (br s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.38-3.20 (m, 8H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H); MS (ESI)

505.4 [M+H]⁺。

實例8

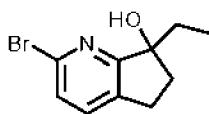
2-烯丙基-1-(7,7-二氟-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0188】 按照實例2A及2B所述之程序，採用4-(4-甲基哌啶-1基)苯胺及中間物15，得到實例8 (120 mg, 19%)，為黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.10 (br s, 6H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 519.3 [M+H]⁺。

中間物16

2-溴-7-乙基-6,7-二氫-5*H*-環戊[*b*]吡啶-7-醇

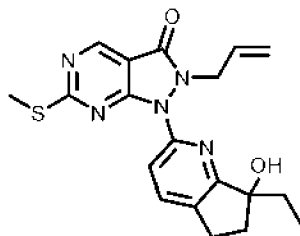


【0189】 於2-溴-5,6-二氫-7*H*-環戊[*b*]吡啶-7-酮(2 g, 9.43 mmol)於PhMe (20 mL)中的0°C 溶液中，逐滴添加EtMgBr 3M於DEE (9.4 mL, 28.29 mmol)中。移除冰浴並使反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應冷卻至0°C 並用sat. NH₄Cl (30 mL)溶液淬熄以及用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將有機層分離、乾燥(Na₂SO₄)、及在減壓下蒸發。將殘餘物用快速層析法純化(SiO₂，30% EtOAc/己烷)，得到中間物

16 (860 mg, 38%)，為油狀物。MS (ESI) 244.2 $[M+H]^+$ 。

中間物17

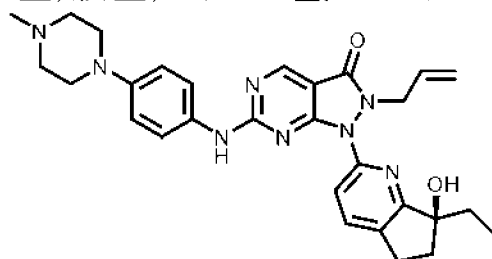
2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基
 硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0190】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物16製備中間物17。MS (LCMS) 384.5 $[M+H]^+$ 。

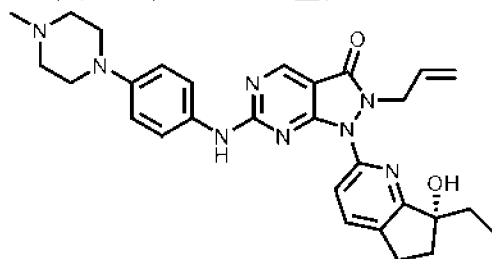
實例9A

(S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-
 ((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例9B

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-
 ((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



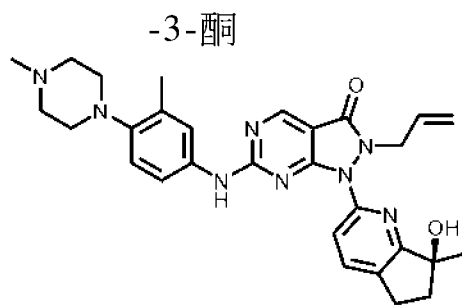
【0191】 於中間物17 (4.5 g, 11.7 mmol)於甲苯(90 mL)中的0℃溶液中，添加 *m*-CPBA (3.7 g, 12.9 mmol)。移除冰浴並使反應攪拌30

min。藉由TLC判定反應完成後，在0°C下添加4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺 (2.9 g, 15.2 mmol)及DIPEA (10.9 mL, 61.05 mmol)。移除冰浴並使反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC來判定反應完成，並且將水(100 mL)添加至該反應並用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用sat. NaHCO₃溶液(250 mL)及鹽水(300 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、及在減壓下蒸發。將粗物質用30% Et₂O/戊烷研製，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮(5.2 g, 84%)。藉由SFC層析法(Chiralpak AD-H, 35%(0.5% DEA於甲醇中))分離該外消旋物質(3.5 g)，得到峰1(實例9A, 1.38 g)及峰2(實例9B, 1.26 g)。實例9A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 [M+H]⁺。實例9B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.56 (d, *J*=10.8 Hz, 1H) 3.09-3.08 (m, 4H) 3.01-2.81 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-

1.67 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.5 $[M+H]^+$ 。對實例 9A 及實例 9B 任意指定絕對立體化學。

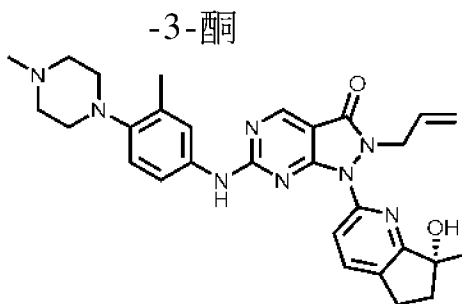
實例 10A

(S)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶



實例 10B

(R)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

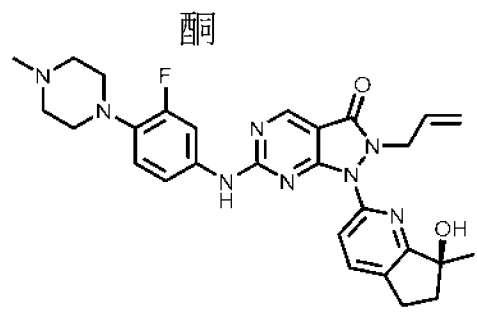


【0192】 按照實例 2A 及 2B 所述之程序，使用中間物 5 製備實例 10A 及 10B，得到外消旋 2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (400 mg)。藉由掌性 SFC 層析法 (Chiralpak AD-H，20% (15 mM 氨於甲醇中)) 分離該等鏡像異構物，得到峰 1 (實例 10A，120 mg) 及峰 2 (實例 10B，125 mg)。實例 10A：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz,

1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H) 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 527.5 $[M+H]^+$ 。實例 10B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H) 7.41 (q, $J=8.4, 2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 527.4 $[M+H]^+$ 。對實例10A及實例10B任意指定絕對立體化學。

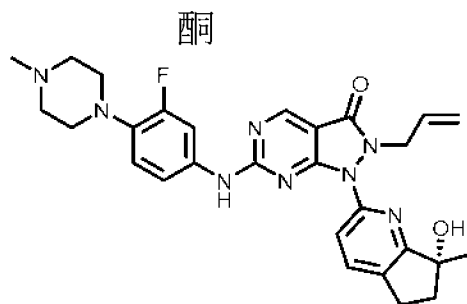
實例11A

(S)-2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-



實例11B

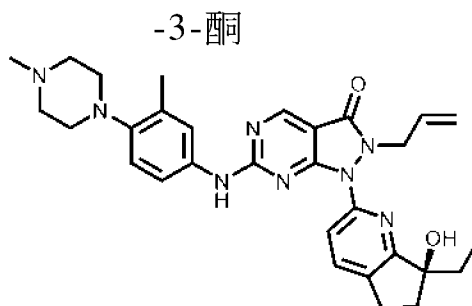
(R)-2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-



【0193】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物5製備實例11A及11B，得到外消旋2-烯丙基-6-((3-氟-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(370 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，25%(0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例11A，90 mg)及峰2(實例11B，90 mg)。實例11A：黃色固體；¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4 [M+H]⁺。實例11B：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 531.4。對實例11A及實例11B任意指定絕對立體化學。

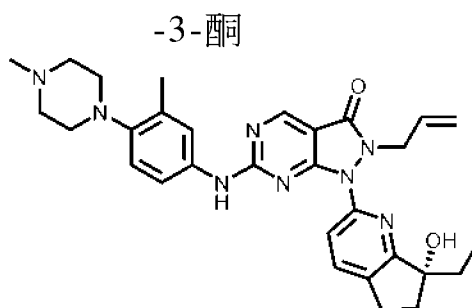
實例12A

(S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶



實例12B

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶

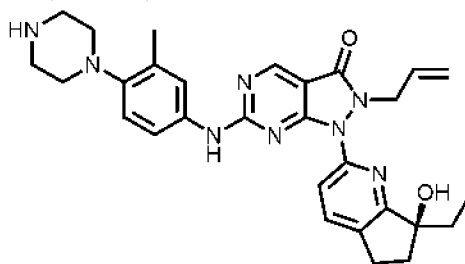


【0194】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物17及3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例12A及12B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(500 mg)。藉由SFC層析法(Chiral Pak AD-H，35%(0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例12A，169 mg)及峰2(實例12B，166 mg)。實例12A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=8.4 Hz 1H), 6.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H),

5.04 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=16.4$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 $[M+H]^+$ 。實例12b：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=16.4$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H) 3.09-2.93 (m, 1H) 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 $[M+H]^+$ 。對實例12A及實例12B任意指定絕對立體化學。

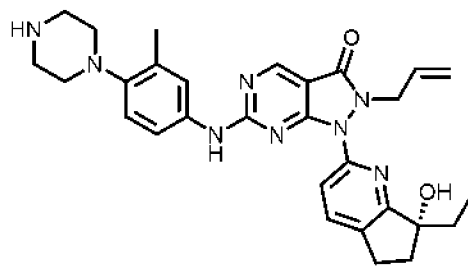
實例13A

(S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-3-酮



實例13B

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-3-酮



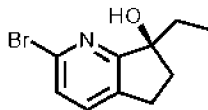
【0195】 步驟1：按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物17及1-(4-(4-胺基-2-甲基苯基)哌啶-1-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮製備2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮。MS (ESI) 623.2 [M+H]⁺。

【0196】 步驟2：於2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(900 mg, 1.45 mmol)於甲醇(15 mL)中的攪拌溶液中，添加K₂CO₃ (399 mg, 2.89 mmol)。將反應在室溫下攪拌4 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發。將反應用水(30 mL)稀釋，並將固體化合物過濾，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(500 mg, 86%)，為淡黃色固體。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，40%(0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例13A，162 mg)及峰2(實例13B，108 mg)。實例13A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, *J*=6.3, 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H),

2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02- 2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 $[M+H]^+$ 。實例13B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=6.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.4 $[M+H]^+$ 。對實例13A及實例13B任意指定絕對立體化學。

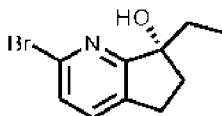
中間物18

(S)-2-溴-7-乙基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



中間物19

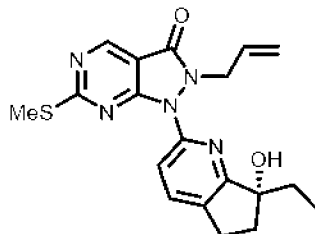
(R)-2-溴-7-乙基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



【0197】 藉由SFC純化法(Lux Cellulose-2，10%乙醇)來純化外消旋中間物16 (6 g, 24.79 mmol)中間物18 (1.9 g, 7.88 mmol)及中間物19 (1.8 g, 7.47 mmol)。中間物18：無色的油； $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.5$, CHCl_3) -27.31° ；MS (ESI) 242.3 $[M+H]^+$ 。中間物19：無色的油； $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.5$, CHCl_3) $+35.53^\circ$ ；MS (ESI) 242.3 $[M+H]^+$ 。

中間物20

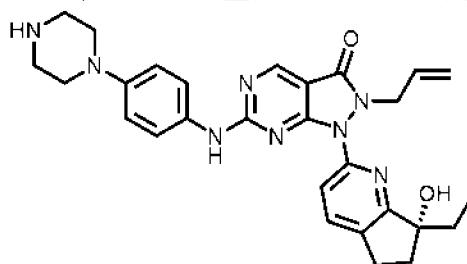
(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0198】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物19製備中間物20。 $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.1$, CHCl_3) + 17.84°；MS (LCMS) 384.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例14

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



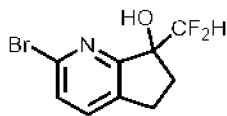
【0199】 步驟1：按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物20製備(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮。MS (ESI) 609.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0200】 步驟2：在0°C下於(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(350 mg, 0.575 mmol)於MeOH (6 mL)中的攪拌溶液中，添加 K_2CO_3 (238 mg, 1.72 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃

縮。添加水(15 mL)，並將混合物攪拌10分鐘。將混合物用sat. NaHCO₃稀釋，並且用EtOAc (3 × 40 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗混合物藉由製備型HPLC (prep-HPLC)來純化(Water/CH₃CN)，得到實例14 (220 mg, 74%)，為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.25 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.57 (brs, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.86-2.74 (m, 5H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.8 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺。

中間物21

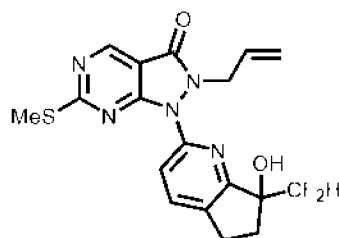
2-溴-7-(二氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[*b*]吡啶-7-醇



【0201】在0℃下於Me₃SiCF₂H (1.175 g, 9.48 mmol)於1,2-DME (10 mL)中的攪拌溶液中，添加18-冠醚-6 (625 mg, 2.37 mmol)及CsF (715 mg, 4.739 mmol)，並將反應攪拌15 min。在0℃下於反應中添加2-溴-5,6-二氫-7H-環戊[*b*]吡啶-7-酮(1 g, 4.74 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC來判定反應完成，將反應用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將所分離的有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮，得到粗化合物。以4 × 1g的規模重覆上述反應。將殘餘物用快速層析法純化(SiO₂, EtOAc/石油醚)，得到中間物21 (470 mg)，為灰白色固體；MS (ESI) 266.3 [M+H]⁺。

中間物22

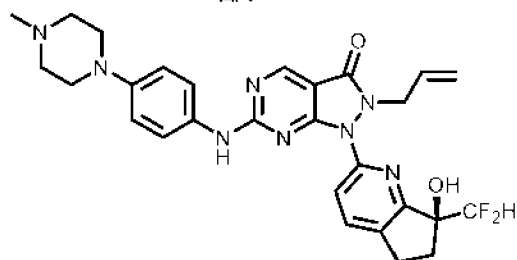
2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-
6-(甲基硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0202】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物21製備中間物22；MS (ESI) 406.3 [M+H]⁺。

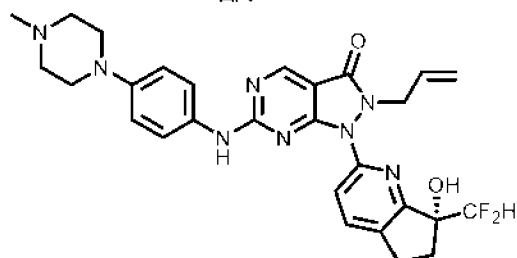
實例15A

(S)-2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例15B

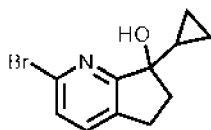
(R)-2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0203】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物22製備實例15A及15B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-(二氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊

[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (120 mg)。藉由 SFC 層析法 (Chiral Pak AD-H, 30.0% (0.5% DEA 於 MeOH 中)) 分離該等鏡像異構物，得到峰 1 (實例 15A, 35 mg) 及峰 2 (實例 15B, 35 mg)。實例 15A：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J=59.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例 15B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J=59.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.47-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對實例 15A 及實例 15B 任意指定絕對立體化學。

中間物 23

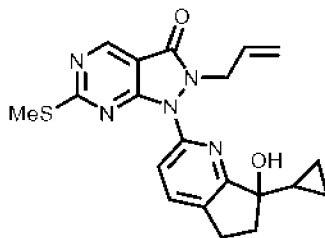


【0204】於 2-溴-5H-環戊[b]吡啶-7(6H)-酮 (4 g, 18.80 mmol) 於 THF (50 mL) 中的 0°C 溶液中，添加於 THF 中之 3M 環丙基溴化鎂溶液 (31 mL, 94.3 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌 16 h。藉由 TLC 判定反應完成後，將反應用 aq. NH_4Cl (200 mL) 淬熄。將混合物用 EtOAc (2 $\times$ 200 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗

產物用快速層析(SiO_2 , 30% EtOAc/石油醚)純化, 得到2-中間物23 (3 g, 63%), 為無色油。MS (ESI) 255.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物24

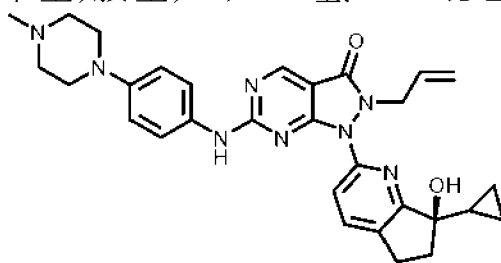
2-烯丙基-1-(7-環丙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0205】 按照中間物3所述之程序, 使用中間物1及中間物23製備中間物24。MS (ESI) 396.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

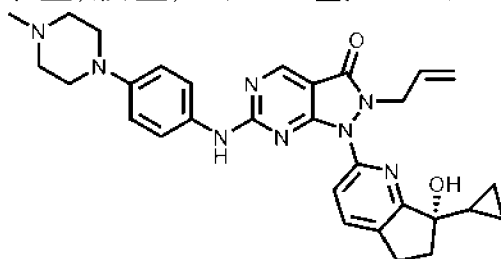
實例16A

(R)-2-烯丙基-1-(7-環丙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例16B

(S)-2-烯丙基-1-(7-環丙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

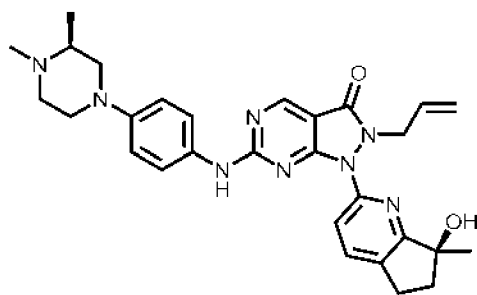


【0206】 按照實例2A及2B所述之程序, 使用中間物24製備實例16A

及16B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-環丙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(400 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，45%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例16A，159 mg)及峰2(實例16B，111 mg)。實例16A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 (*J*=7.6 Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5 [M+H]⁺。實例16B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.92 (*J*=8.7 Hz, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.98 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.22-1.21 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5 [M+H]⁺。對實例16A及實例16B任意指定絕對立體化學。

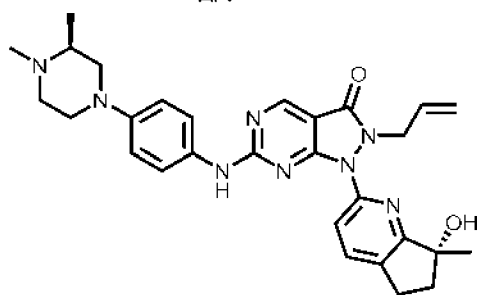
實例17A

2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((S)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例17B

2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((R)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

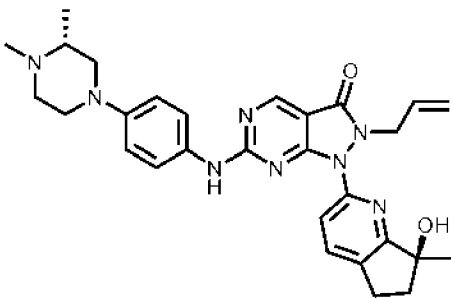


【0207】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物5及(S)-4-(3,4-二甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例17A及17B，得到非鏡像異構物之混合物2-烯丙基-6-((4-((S)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(500 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak IG，(0.5% DEA於甲醇：己烷(80:20)中)分離該等非鏡像異構物，得到峰1(實例17A，130 mg)及峰2(實例17B，75 mg)。實例17A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.47 (t, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 5H), 2.13 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.45 (s,

3H), 1.05 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。實例17B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, $J=6.0$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。對實例17A及實例17B任意指定絕對立體化學。

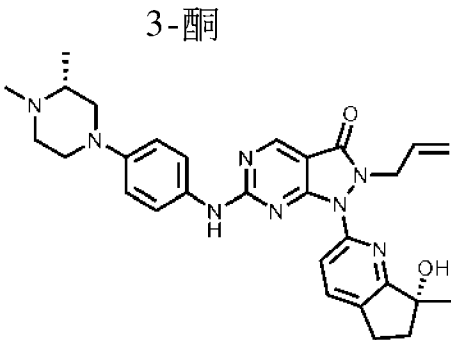
實例18A

2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((S)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例18B

2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((R)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

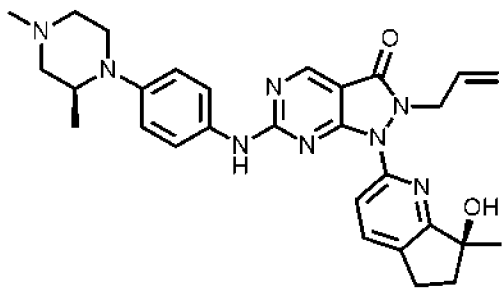


【0208】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物5及(R)-4-(3,4-二甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例18A及18B，得到非鏡像異構物2-烯丙基-6-((4-((R)-3,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮之混合物。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak AD-H，20.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等非鏡像異構物，得到峰1(實例18A，94 mg)及峰2(實例18B，85 mg)。

實例18A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 3.47 (t, *J*=10.4 Hz, 2H), 3.31-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, *J*=5.6 Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺。實例18B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (m, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺。對實例18A及實例18B任意指定絕對立體化學。

實例19A

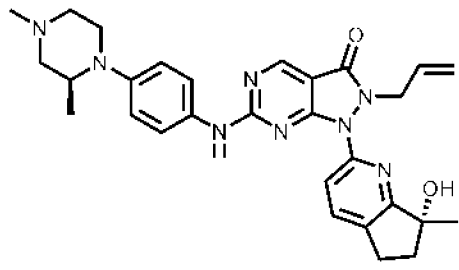
2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((S)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例19B

2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((R)-7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-

3-酮



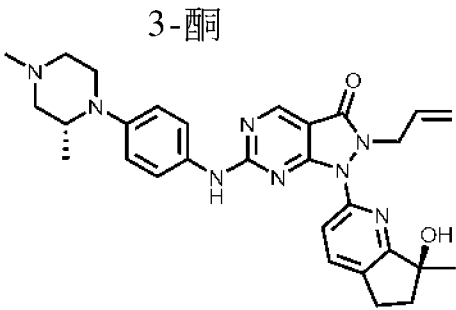
【0209】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物5及(S)-4-(2,4-二甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例19A及19B，得到非鏡像異構物之混合物2-烯丙基-6-((4-((S)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(400 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak AD-H，25.0%(0.5% DEA於MeOH中))分離該等非鏡像異構物，得到峰1(實例19A，158 mg)及峰2(實例19B，103 mg)。實例19A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, *J*= 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 3H);

第 92 頁(發明說明書)

MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺。實例19B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 [M+H]⁺。對實例19A及實例19B任意指定絕對立體化學。

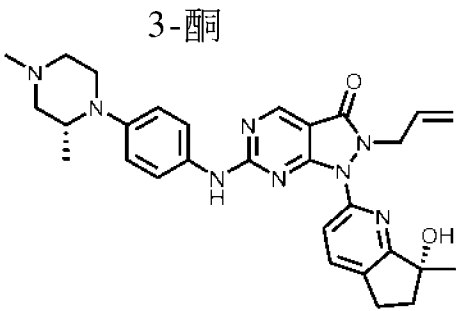
實例20A

2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((S)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-



實例20B

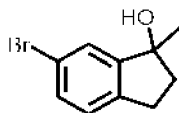
2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-((R)-7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-



【0210】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物5及(R)-4-(2,4-二甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例20A及20B，得到非鏡像異構物2-烯丙基-6-((4-((R)-2,4-二甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮之混合物(400 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak AD-H，20.0%(0.5% DEA於MeOH中))分離該等非鏡像異構物，得到峰1(實例20A，170 mg)及峰2(實例20B，170 mg)。實例20A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 [M+H]⁺。實例20B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺。對實例20A及實例20B任意指定絕對立體化學。

中間物25

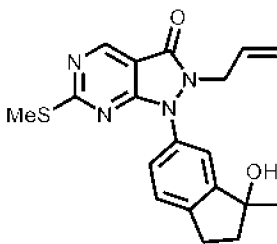
6-溴-1-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇



【0211】 將無水 CeCl_3 (17.5 g, 71.08 mmol)於THF (100 mL)中的懸浮液在室溫下攪拌1 h並冷卻至 -78°C 。在 -78°C 下添加於DEE中之1.6 M MeLi (44 mL, 71.08 mmol)並使反應攪拌30 min。在 -78°C 下將6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(10 g, 47.39 mmol)於THF (100 mL)中的溶液添加至反應中。移除冰浴並使反應在室溫下攪拌2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用aq. NH_4Cl (200 mL)淬熄。將混合物用EtOAc (2×200 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用管柱層析法(SiO_2 ，30% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物25 (6 g, 55%)，為無色油。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H) 2.89-2.81 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.07 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.40 (s, 3H)。

中間物26

2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮

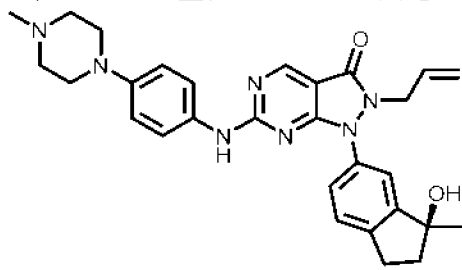


【0212】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物25製備中間物26。MS (ESI) 369.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例21A

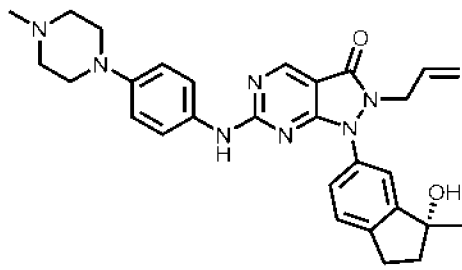
(S)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-((4-(4-甲基

哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例21B

(R)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

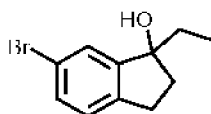


【0213】 按照實例2A及實例2B所述之程序，使用中間物26製備實例21A及21B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(350 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak IG，40.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例21A，70 mg)及峰2(實例21B，71 mg)。實例21A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 [M+H]⁺。實例21B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.27 (dd,

$J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.68-5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 $[M+H]^+$ 。對實例21A及實例21B任意指定絕對立體化學。

中間物27

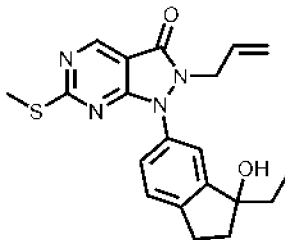
6-溴-1-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇



【0214】 在0℃下於6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(5.0 g, 23.68 mmol)於甲苯(50 mL)中的攪拌溶液中，逐滴添加EtMgBr (23.70 mL, 71.07 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。將反應用sat. aq. NH_4Cl (50 mL)淬熄，並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、及在減壓下蒸發溶劑。將粗產物用管柱層析法(SiO_2 ，20% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物27 (4 g, 70%)，為無色液體。MS (ESI) 223.1 $[M+H-H_2O]^+$ 。

中間物28

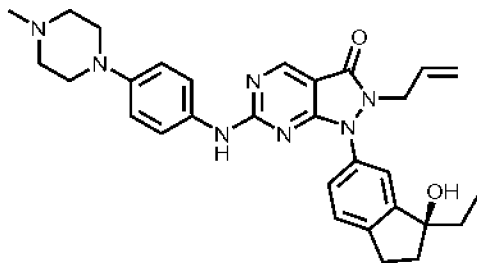
2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



【0215】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物27製備中間物28。MS (ESI) 383.4 $[M+H]^+$ 。

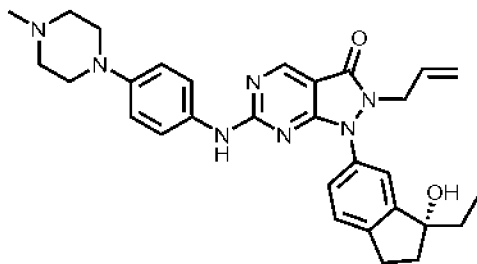
實例22A

(S)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例22B

(R)-2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

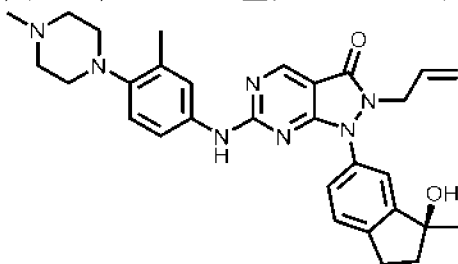


【0216】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物28製備實例22A及22B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-乙基-3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (340 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak IG，35.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例22A，102 mg)及峰2(實例22B，91 mg)。實例22A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.08 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.69-

1.62 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 526.2 $[M+H]^+$ 。實例 22B : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.92 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.23-4.22 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 526.3 $[M+H]^+$ 。對實例22A及實例22B任意指定絕對立體化學。

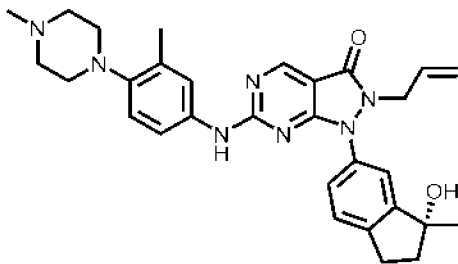
實例23A

(S)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例23B

(R)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

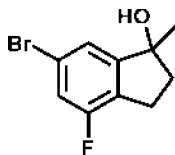


【0217】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物26及3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例23A及24b，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羥

基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(635 mg)。藉由SFC層析法(Chiral Pak AD-H, 40%(0.5%異丙胺於異丙醇中))分離該等鏡像異構物,得到峰1(實例23A, 223 mg)及峰2(實例23B, 223 mg)。實例23A: 黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例23B: 黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 5H), 2.45 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) 526.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對實例23A及實例23B任意指定絕對立體化學。

中間物29

6-溴-4-氟-1-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇

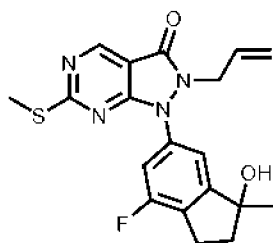


【0218】 步驟1: 6-溴-4-氟-2,3-二氫-1H-茛-1-酮係根據WO公開案第2005/095387號所製備的。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)。

【0219】 步驟2：於6-溴-4-氟-2,3-二氫-1*H*-茛-1-酮(6 g, 26 mmol)於二乙醚(60 mL)中的0°C溶液中，逐滴添加於DEE中之3.0 M MeMgBr (87 mL, 262 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用水(50 mL)淬熄，並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用水(150 mL)及鹽水(150 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用管柱層析法(SiO₂，10% EtOAc/石油醚)純化，得到6-溴-4-氟-1-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-醇(3 g, 47%)，為黃色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。

中間物30

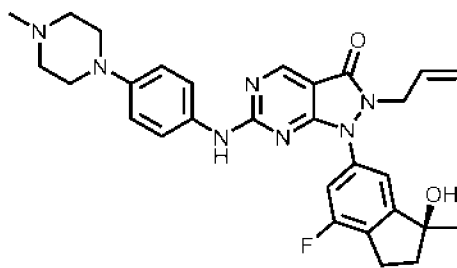
2-烯丙基-1-(7-氟-3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0220】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物29製備中間物30。MS (ESI) 387.3 [M+H]⁺。

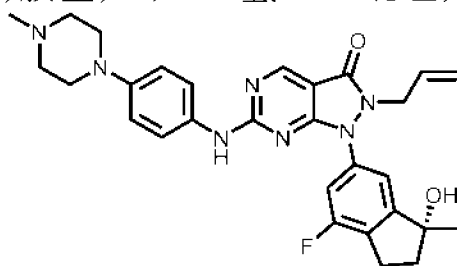
實例24A

(*S*)-2-烯丙基-1-(7-氟-3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



實例24B

(R)-2-烯丙基-1-(7-氟-3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

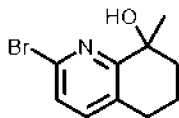


【0221】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物30製備實例24A及24B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-氟-3-羥基-3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(165 mg)。藉由SFC層析法(Chiral Pak AD-H，30%(0.5%異丙胺於IPA中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例24A，43 mg)及峰2(實例24B，47 mg)。實例24A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.21 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.05-2.78 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 [M+H]⁺。實例24B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.21 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.05-2.78 (m,

6H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 $[M+H]^+$ 。對實例24A及實例24B任意指定絕對立體化學。

中間物31

2-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇

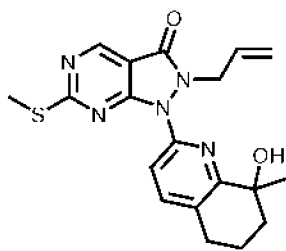


【0222】 步驟1：於2-氯-6,7-二氫喹啉-8(5H)-酮(1.7 g, 9.39 mmol)於CH₃CN (30 mL)中的攪拌溶液中，添加TMS-Br (2.86 g, 18.78 mmol)，並將反應在150℃下於CEM微波中加熱20 min。藉由TLC判定反應完成後，將反應用DCM (100 mL)稀釋、用aq. NaHCO₃ (50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用快速層析法(SiO₂，20% EtOAc/石油醚)純化，得到2-溴-6,7-二氫喹啉-8(5H)-酮(1.2 g, 57%)，為棕色油。MS (ESI) 226.3 $[M+H]^+$ 。

【0223】 步驟2：於2-溴-6,7-二氫喹啉-8(5H)-酮(1.20 g, 5.33 mmol)於DEE (30 mL)中的0℃溶液中，逐滴添加於DEE中之3.0 M CH₃MgI (8.88 mL, 26.65 mmol)。將混合物回溫至室溫並攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用水(25 mL)淬熄，並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用快速層析法(SiO₂，20% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物31 (900 mg, 70%)，為灰白色固體。MS (ESI) 241.9 $[M+H]^+$ 。

中間物32

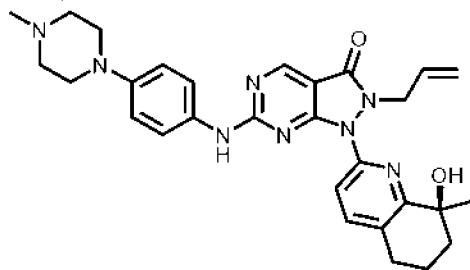
2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-3-酮



【0224】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物31製備中間物32。MS (ESI) 384.1 [M+H]⁺。

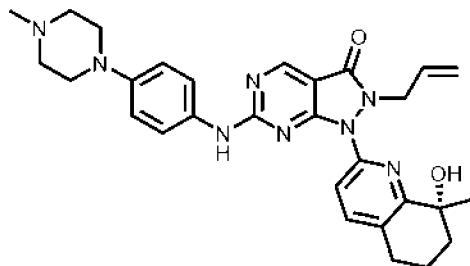
實例25A

(S)-2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



實例25B

(R)-2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮

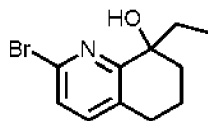


【0225】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物32製備實例25A及25B，得到外消旋2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮 (450 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，45%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例25A，160 mg)及峰2(實例25B，165 mg)。實例25A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.65 (dd, $J=16.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.82 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。實例25B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=15.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。對實例25A及實例25B任意指定絕對立體化學。

中間物33

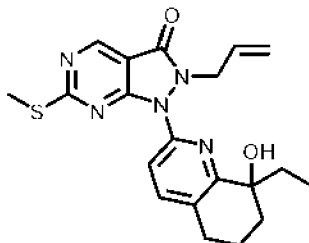
2-溴-8-乙基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇



【0226】於2-溴-6,7-二氫喹啉-8(5*H*)-酮(2.00 g, 8.88 mmol)於二乙醚(40 mL)中的0°C溶液中，逐滴添加於DEE中之3.0 M EtMgBr (14.82 mL, 44.44 mmol)。移除冰浴並使混合物回溫至室溫並攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用水(50 mL)淬熄，並用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機層用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用管柱層析法(SiO_2 ，10% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物33 (900 mg，40%)，為淺黃色油。MS (ESI) 256.2 $[M+H]^+$ 。

中間物34

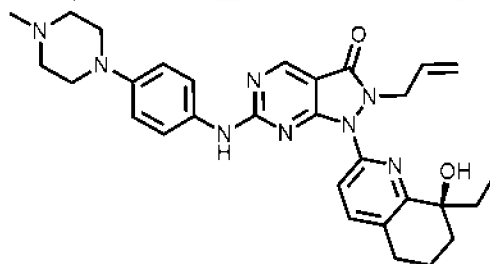
2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-(甲基硫基)-
1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



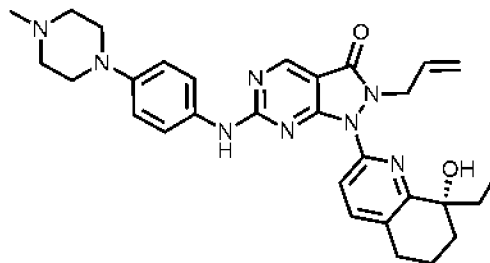
【0227】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物33製備中間物34。MS (ESI) 398.0 [M+H]⁺。

實例26A

(S)-2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

**實例26B**

(R)-2-烯丙基-1-(8-乙基-8-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

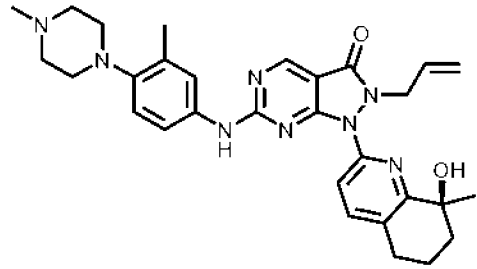


【0228】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物34製備實例26A及26B，得到外消旋2-烯丙基-1-(8-乙基-3-羥基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-
第 106 頁(發明說明書)

3-酮(600 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，35%(0.5% DEA 於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例26A，160 mg)及峰2(實例26B，136 mg)。實例26A：黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd, *J*=16, 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 541.3。實例26B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (dd, *J*=16, 5.6 Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 6H), 0.78 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。MS (ESI) 541.3 [M+H]⁺。對實例26A及實例26B任意指定絕對立體化學。

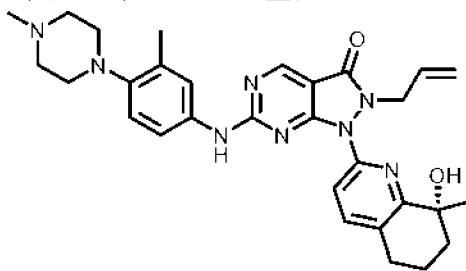
實例27A

(S)-2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-3-酮



實例27B

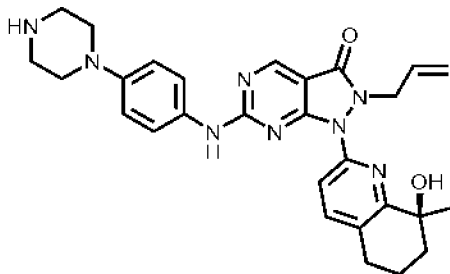
(R)-2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0229】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物32及3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯胺製備實例27A及27B，得到外消旋2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8H-四氫喹啉-2-基)-6-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(800 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，50%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例27A，69 mg)及峰2(實例27B，68 mg)。實例27A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H) 2.47 (s, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 [M+H]⁺。實例27B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.25-2.24 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 [M+H]⁺。對實例27A及實例27B任意指定絕對立體化學。

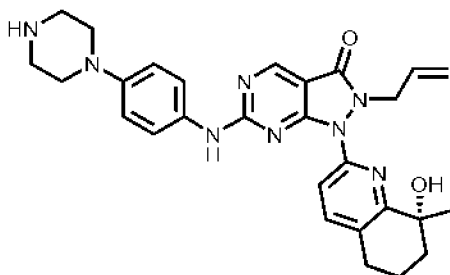
實例28A

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



實例28B

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



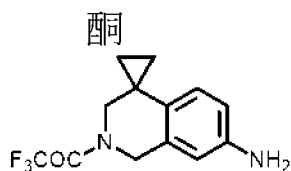
【0230】 步驟1：使用實例9A及實例9B所述之程序，使用中間物32合成2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮。MS (ESI) 609.5 [M+H]⁺。

【0231】 步驟2：於2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3(2H)-酮(400 mg, 0.66 mmol)於MeOH(6 mL)中的0℃溶液中，添加K₂CO₃ (272 mg, 1.97 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃縮。添加水(10 mL)，並將混合物攪拌10分鐘。將所得固體過濾並在真空下乾燥，得到外消旋2-烯丙基

-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(哌啶-1-基)苯基)胺基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮(260 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-n, 40%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物, 得到峰1(實例28A, 39 mg)及峰2(實例28B, 33 mg)。實例28A: 黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.56 (brs, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.00-2.99 (m, 4H), 2.83-2.76 (m, 6H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺。實例28B: 黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.71-5.621 (m, 1H), 4.98 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.67-4.62 (s, 1H), 3.01-2.99 (m, 4H), 2.84-2.74 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺。對實例28A及實例28B任意指定絕對立體化學。

中間物35

1-(7'-胺基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-基)-2,2,2-三氟乙-1-



【0232】 步驟1: 7'-硝基-2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]係根據US 7507748所製備的。

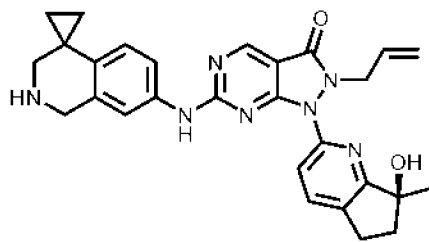
【0233】 步驟2: 在0°C下於7'-硝基-2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-

異喹啉] (2.5 g, 12.25 mmol)於DCM (40 mL)中的攪拌溶液中，添加TEA (3.69 g, 36.75 mmol)及三氟醋酸酐(3.08 g, 14.70 mmol)。移除冰浴並使反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用DCM (100 mL)稀釋、用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗產物用管柱層析法(SiO_2 , 10% EtOAc/石油醚)純化，得到2,2,2-三氟-1-(7'-硝基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-基)乙-1-酮(1.7 g, 46%)，為黃色油。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.26 (dd, $J=20.7$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 4H)。

【0234】 步驟3：於2,2,2-三氟-1-(7'-硝基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-基)乙-1-酮(1.7 g, 5.66 mmol)於EtOH (17 mL)中的攪拌溶液中，添加 SnCl_2 (6.44 g, 33.99 mmol)及 NH_4Cl (1.81 g, 33.99 mmol)。將反應在80℃下加熱2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃縮，並且將殘餘物溶解於水(50 mL)中，使用sat NaHCO_3 鹼化至pH 8，並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮，得到中間物35 (1.4 g, 91%)，為淡黃色固體。MS (ESI) 270.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例29A

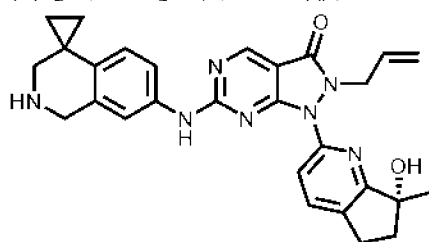
(S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



實例29B

(R)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶

并[3,4-d]嘧啶-3-酮



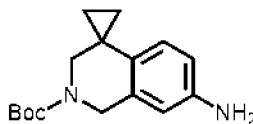
【0235】 步驟1：按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物5及中間物35製備2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮。MS (ESI) 592.4 [M+H]⁺。

【0236】 步驟2：於2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙醯基)-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(135 mg, 0.23 mmol)於MeOH (6 mL)中的0°C溶液中，添加K₂CO₃ (94 mg, 0.68 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃縮。將水(10 mL)添加至粗化合物中，並攪拌10分鐘。將沉澱物過濾、及在真空下乾燥，得到外消旋2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(85 mg)，為

灰白色固體。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak IA, 45%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物, 得到峰1(實例29A, 30 mg)及峰2(實例29B, 25 mg)。實例29A: 黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=16.4$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H)。MS (ESI) 496.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例29B: 黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.16 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=14$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=16$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.77 (s, 2H)。MS (ESI) 496.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對實例29A及實例29B任意指定絕對立體化學。

中間物36

7'-胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯



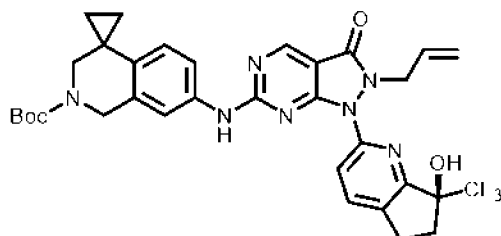
【0237】 步驟1: 在 0°C 下於7'-硝基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉] (3 g, 14.63 mmol)於1,4-二噁烷: H_2O (45 mL, 2:1)中的攪拌溶液中添加1 N NaOH (15 mL)。5 min後, 在 0°C 下添加二碳酸二-三級丁酯

(3.7 mL, 16.91 mmol)，並將反應在室溫下攪拌 2 h。將反應用 KHSO_4 (pH: 2至3) 酸化，並將混合物用乙酸乙酯 (2 × 100 mL) 萃取。將合併的有機層用水 (25 mL) 洗滌、乾燥 (Na_2SO_4)、及濃縮。將所得粗混合物用管柱層析法 (SiO_2 , 20% EA/石油醚) 純化，得到 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%)，為淡黃色固體。MS (LCMS) 249.0 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}]^+$ 。

【0238】 步驟2：在室溫下於 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) 中的攪拌溶液中，添加 SnCl_2 (3.74 g, 19.67 mmol)、接著 NH_4Cl (1.04 g, 19.67 mmol)。將反應在 70°C 下攪拌 1h。藉由 LCMS 判定反應完成後，將粗反應在減壓下濃縮，用水 (50 mL) 稀釋並用 sat. NaHCO_3 (pH: 8至9) 鹼化。然後將混合物通過矽藻土墊而過濾、用 30% MeOH: DCM (3 × 100 mL) 萃取。將合併的有機層乾燥 (Na_2SO_4)、及濃縮，得到中間物 36 (615 mg, 93%)，為灰白色固體。MS (LCMS) 275.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物37A

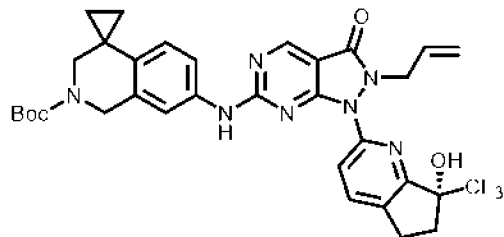
(S)-7'-((2-烯丙基-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]-吡啶-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基-1'*H*-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'*H*)-羧酸三級丁酯



中間物37B

(R)-7'-((2-烯丙基-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]-吡

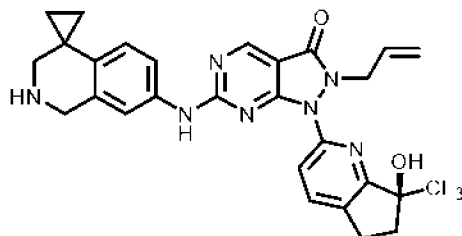
啖-2-基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)胺基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯



【0239】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物7及中間物36製備實例37A及37B，得到外消旋7'-((2-烯丙基-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]-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'H-螺-[環丙烷-1,4'-異喹啉]-2'(3'H)-羧酸三級丁酯(364 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak IC，35%甲醇)分離該等鏡像異構物，得到峰1(中間物37A，140 mg)及峰2(中間物37B，135 mg)。中間物37A：黃色固體；MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺。中間物37B：黃色固體；MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺。對中間物37A及中間物37B任意指定絕對立體化學。

實例30A

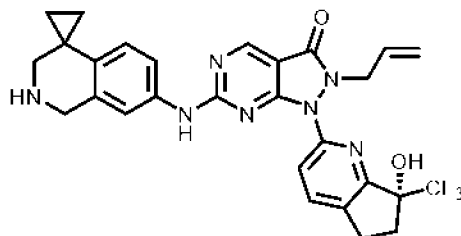
(S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(7-羥基-7-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0240】 在0℃下於中間物37A (140 mg, 0.22 mmol)於DCM (4 mL)中的攪拌溶液中，添加於Et₂O (1 mL)中之2M HCl。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌4 h。將反應在減壓下濃縮並用二乙醚研製(triturate)，在

高度真空下乾燥之後得到實例30A (60 mg, 50%)，為HCl鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H)；MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺。

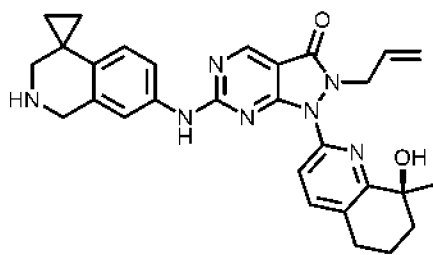
實例30B



【0241】實例30B係根據實例30A之程序所製備的，為鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.4 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H)；MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺。對實例30A及實例30B任意指定絕對立體化學。

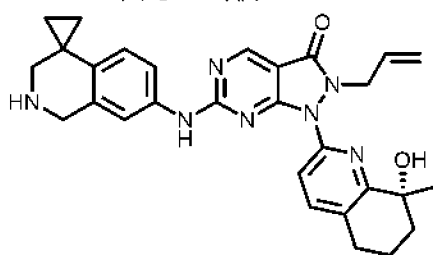
實例31A

(S)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

**實例31B**

(R)-2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-3-酮



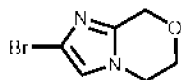
【0242】 步驟1：按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物32及中間物35製備2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙醯基)-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(364 mg, 26%)。MS (ESI) 606.4 [M+H]⁺。

【0243】 步驟2：於2-烯丙基-1-(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((2'-(2,2,2-三氟乙醯基)-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(400 mg, 0.66 mmol)於MeOH (12 mL)中的攪拌溶液中，添加K₂CO₃ (183 mg, 1.32 mmol)，並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發。將反應混合物用水稀釋(20 mL)稀釋，並用於DCM中之10% MeOH (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮，得到外消旋2-烯丙基-6-((2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-異喹啉]-7'-基)胺基)-1-

(8-羥基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮(310 mg)，為淡黃色固體。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak AD-H，(0.5% 異丙胺於IPA中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例31A，120 mg)及峰2(實例31B，123 mg)。實例31A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.90-4.81 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.66 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]⁺。實例31B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.30 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 3H), 4.67-4.62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.88 (s, 2H), 0.78 (s, 2H); MS (ESI) 510.2 [M+H]⁺。對實例31A及實例31B任意指定絕對立體化學。

中間物38

2-溴-5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡



【0244】 步驟1：5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡係根據WO 2016138821中的程序所合成。

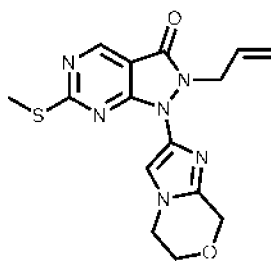
【0245】 步驟2：在0°C下於5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡 (3 g, 24.16 mmol)於CH₃CN (30 mL)中的攪拌溶液中，分批添加NBS (9.04

g, 50.80 mmol)。將反應在0°C下攪拌2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應濃縮。將粗混合物用CCl₄ (5 × 30 mL)研製、過濾、並將濾液在真空中濃縮，得到2,3-二溴-5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡啶(3 g, 44%)，為白色固體。MS (ESI) 281.1 [M+H]⁺。

【0246】 步驟3：在0°C下於2,3-二溴-5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡啶(500 mg, 1.76 mmol)於乾燥的THF中的攪拌溶液中，逐滴添加1.6 M *i*PrMgCl (1.65 mL, 2.85 mmol)。將反應在0°C下攪拌2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用水(25 mL)淬熄，並用EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、及在減壓下蒸發。將殘餘物用快速層析法(SiO₂, 3% MeOH/DCM)純化，得到中間物38 (280 mg, 77%)，為灰白色固體。MS (ESI) *m/z* 203.3 [M+H]⁺。

中間物39

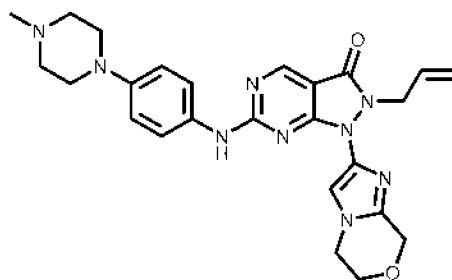
2-烯丙基-1-(5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘓啶-3-酮



【0247】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物38製備中間物39。將混合物除氣20 min，然後在100°C下於微波中加熱2 h。MS (ESI) 345.5 [M+H]⁺。

實例32

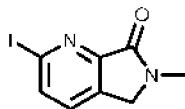
2-烯丙基-1-(5,6-二氫-8*H*-咪唑并[2,1-*c*][1,4]噁吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘓啶-3-酮



【0248】 按照實例2A及實例2B所述之程序，使用中間物39製備實例32 (5 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.11 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.06 (t, *J*=4.4 Hz, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H) ; MS (ESI) *m/z* 488.2 [M+H]⁺。

中間物40

2-碘-6-甲基-5,6-二氫-7H-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-7-酮



【0249】 步驟1：在室溫下於6-氯-3-甲基吡啶甲酸甲酯(10 g, 54 mmol)於CH₃CN (50 mL)中的攪拌溶液中，添加NaI (40 g, 270 mmol)、接著TMS-Cl (36 mL, 270 mmol)。使反應回流8小時。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發，用水(100 mL)稀釋殘餘物，並用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層在(Na₂SO₄)上乾燥、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，50% EtOAc/石油醚)純化，得到6-碘-3-甲基吡啶甲酸(8 g, 57%)，為灰白色固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.50 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【0250】 步驟2：在0℃下於6-碘-3-甲基吡啶甲酸(8 g, 30 mmol)於MeOH (80 mL)中的攪拌溶液中，逐滴添加H₂SO₄ (4.8 ml, 91 mmol)。移

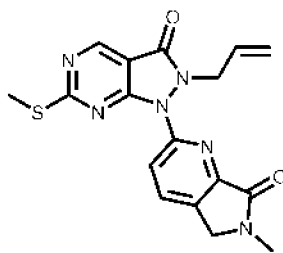
除冰浴並將混合物在回流下攪拌12 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發，用水(100 mL)稀釋殘餘物。使用飽和 NaHCO_3 將pH調節至9，並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取反應。將合併的萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 ，20% EtOAc/石油醚)純化，得到6-碘-3-甲基吡啶甲酸甲酯(7 g, 83%)，為淡黃色固體。MS (ESI) 278.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0251】 步驟3：於6-碘-3-甲基吡啶甲酸甲酯(8.5 g, 30 mmol)於 CCl_4 (100 mL)中的攪拌溶液中，添加NBS (7.1 g, 39 mmol)、AIBN (492 mg, 3 mmol)。使反應在 65°C 下加熱16 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發，並使殘餘物懸浮在水(100 mL)中。將混合物用DCM (3 × 50 mL)萃取。將合併的萃取物乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 ，15% EtOAc/石油醚)純化，得到3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯(4.31 g, 40%)，為棕色液體。MS (ESI) 356.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0252】 步驟4：於3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯(3 g, 8.4 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌的室溫溶液中，添加於THF中之2.0 M甲胺(42 mL, 84 mmol)。將反應在室溫下攪拌24 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發，並用水(30 mL)稀釋殘餘物。將所得沉澱物並乾燥，得到中間物40 (1.3 g, 56%)，為灰白色固體。MS (ESI) 275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物41

2-烯丙基-1-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

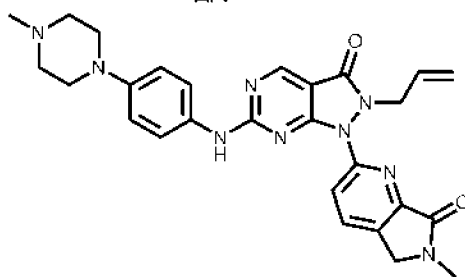


【0253】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物40製備中間物41。將混合物除氣20 min，然後在100℃下於微波中加熱2 h。MS (ESI) 369.4 [M+H]⁺。

實例33

2-烯丙基-1-(6-甲基-7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-

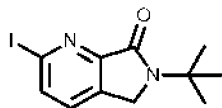
3-酮



【0254】 按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物41製備實例33(150 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)；MS (ESI) 512.3 [M+H]⁺。

中間物42

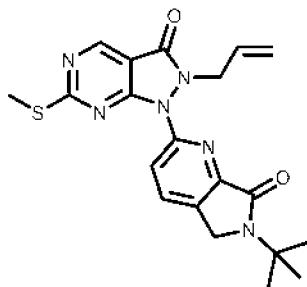
6-(三級丁基)-2-碘-5,6-二氫-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-7-酮



【0255】 於3-(溴甲基)-6-碘吡啶甲酸甲酯之攪拌的室溫溶液中，添加三級丁胺(256 mg, 3.50 mmol)。將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將溶劑蒸發，並用水(30 mL)稀釋殘餘物。將沉澱的固體過濾並乾燥，得到中間物42 (220 mg, 49%)，為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)。

中間物43

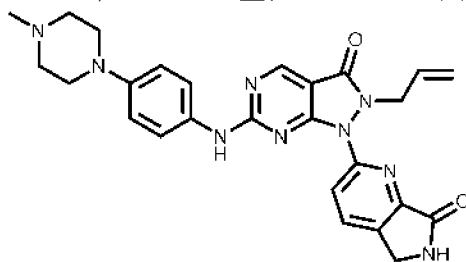
2-烯丙基-1-(6-(三級丁基)-7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0256】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物42製備中間物43。將混合物除氣20 min，然後在100℃下於微波中加熱2 h。MS (ESI) 411.14 [M+H]⁺。

實例34

2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1-(7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0257】 步驟1：按照實例2A及2B所述之程序，使用中間物43製備2-烯丙基-1-(6-(三級丁基)-7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

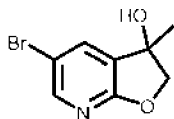
第 123 頁(發明說明書)

基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(150 mg)。MS (ESI) 554.0 $[M+H]^+$ 。

【0258】 步驟2：在0℃下於2-烯丙基-1-(6-(三級丁基)-7-側氧基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(150 mg, 7.05 mmol)的攪拌溶液中，添加三氟甲磺酸(0.7 mL)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用NaHCO₃中和，然後用EtOAc (3 × 20 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用逆相HPLC(H₂O/CH₃CN梯度)純化，得到實例34 (10 mg)，為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.01 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)；MS (ESI) 498.2 $[M+H]^+$ 。

中間物44

5-溴-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-醇



【0259】 步驟1：在0℃下於2-羥乙酸乙酯(27.67 g, 266.14 mmol)於DME (200 mL)中的攪拌溶液中，分批添加60% NaH (8.744 g, 380.2 mmol)。移除冰浴並將反應攪拌30 min。添加5-溴-2-氯菸鹼酸乙酯(20 g, 76.04 mmol)，並將反應回流16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃縮，並將殘餘物溶於水(150 mL)中。使用乙酸將混合物調節至pH為4。將混合物用EtOAc (3 × 80 mL)萃取。將合併的有機層乾燥

(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，30% EtOAc/石油醚)純化，得到5-溴-3-側氧基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(8.5 g, 30%)，為灰白色固體。

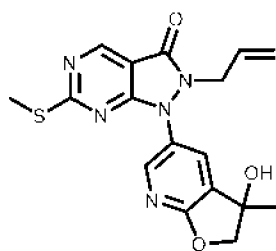
MS (ESI) 285.9 [M+H]⁺。

【0260】 步驟2：將5-溴-3-側氧基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(9 g, 31.57 mmol)及50%水性H₂SO₄ (90 mL)之混合物加熱至60℃，並攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應混合物用冰冷的水(200 mL)稀釋，並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用水(150 mL)及鹽水(200 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮，得到5-溴呋喃并[2,3-*b*]吡啶-3(2*H*)-酮(4.5 g, 66%)，為淡棕色固體。MS (ESI) 213.8 [M+H]⁺。

【0261】 步驟3：在0℃下於5-溴呋喃并[2,3-*b*]吡啶-3(2*H*)-酮(4 g, 18.77 mmol)於二乙醚(40 mL)中的攪拌溶液中，添加於DEE中之3.0 M CH₃MgI (31 mL, 93.85 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌1 h。將反應混合物用sat. NH₄Cl (50 mL)淬熄，並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，20% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物44 (2.0 g, 46%)，為棕色固體。MS (ESI) 229.9 [M+H]⁺。

中間物45

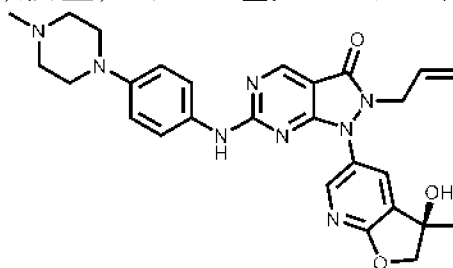
2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0262】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物44製備中間物45。將混合物除氣20 min，然後在100℃下於微波中加熱6 h。MS (ESI) 372.4 [M+H]⁺。

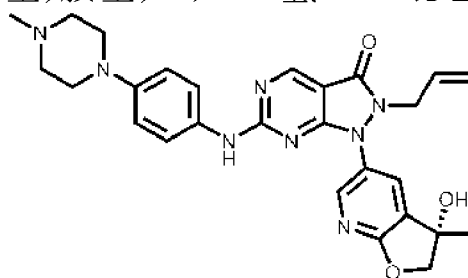
實例35A

2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例35B

(S)-2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

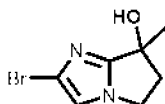


【0263】 按照實例2A及實例2B所述之程序，使用中間物45製備實例35A及35B，得到外消旋2-烯丙基-1-(3-羥基-3-甲基-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-5-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(150 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，

(35.0%(0.5%異丙胺於IPA中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例35A，48 mg)及峰2(實例35B，46 mg)。實例35A：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。實例35B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09-3.01 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。對實例35A及實例35B任意指定絕對立體化學。

中間物46

2-溴-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[1,2-a]咪唑-7-醇



【0264】 步驟1：5,6-二氫-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮係根據美國公開案第2012/0214762號所製備的。

【0265】 步驟2：於5,6-二氫-7H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮(15 g, 123.0 mmol)於THF(150 mL)中的0°C溶液中，逐滴添加3M MeMgBr (49 mL, 147.0 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌5 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在0°C下用sat. NH_4Cl 溶液淬熄。將混合物用10% MeOH/DCM (2 $\times$ 200 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、及在減

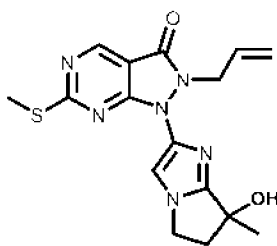
壓下蒸發。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 , 3% MeOH/DCM)純化，得到7-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(5.1 g, 30%)，為黃色固體。MS (ESI) 139.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0266】 步驟3：於7-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(14 g, 0.101 mol)於DCM (140 mL)中的0°C 溶液中，以10 min的時間分批添加 NaHCO_3 (0.111 mmol)、及NBS (37.7 g, 0.212 mol)。移除冰浴並使反應在室溫下攪拌3 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 , 3% MeOH/DCM)純化，得到2,3-二溴-7-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(7 g, 23%)，為黃色固體。MS (ESI) 296.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0267】 步驟4：於0°C 的2,3-二溴-7-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-7-醇(7 g, 23.7 mmol)於THF (70 mL)中，逐滴添加於THF中之1.3 M *i*-PrMgCl (29 mL, 37.9 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌2 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用sat. NH_4Cl (100 mL)淬熄，並用EtOAc (2 × 300 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)、及在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 , 3% MeOH/DCM)純化，得到中間物46 (3.5 g, 68%)，為灰白色固體。MS (ESI) 217.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物47

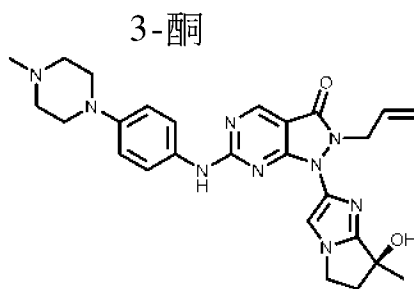
2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[1,2-*a*]咪唑-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3-酮



【0268】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物46製備中間物47。MS (ESI) 359.1 [M+H]⁺。

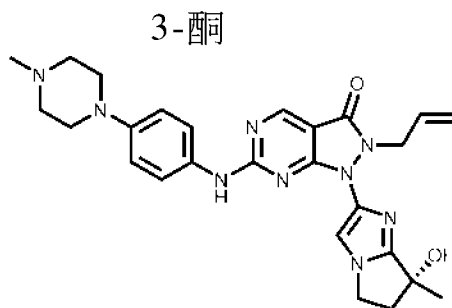
實例36A

(S)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-



實例36B

(R)-2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-

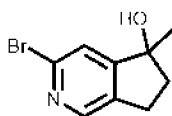


【0269】 按照實例2A及實例2B所述之程序，使用中間物47製備實例36A及36B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-羥基-7-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(250 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak OJ-H，10.0%(0.5% DEA於乙醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例36A，53 mg)及峰2(實例36B，66 mg)。實例36A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H),

7.45 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H) 3.05 (s, 4H), 2.44 (s, 1H) 2.43 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 502.2 $[M+H]^+$ 。實例36B：黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ESI) 502.3 $[M+H]^+$ 。對實例36A及實例36B任意指定絕對立體化學。

中間物48

3-溴-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-5-醇



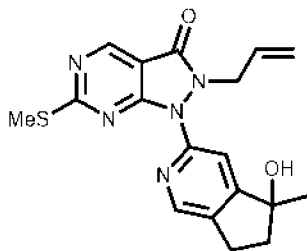
【0270】 步驟1：3-胺基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-5-酮係根據 Sakairi, M., Arzneimittel Forschung, 62(11), 537-544; 2012所製備的。

【0271】 步驟2：於3-胺基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-5-酮(200 mg, 1.34 mmol)於二溴乙烷(2 mL)中的0°C溶液中，分批添加CuBr₂ (0.149 g, 0.668 mmol)。然後逐滴添加亞硝酸異戊酯(0.179 g, 1.49 mmol)。將反應混合物回溫至室溫並攪拌16 h。將反應用水(50 mL)淬熄並用sat. NaHCO₃鹼化、並用DCM (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，30% EtOAc/石油醚)純化，得到3-溴-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-5-酮(60 mg, 21%)，為棕色固體。MS (ESI) 212.3 $[M+H]^+$ 。

【0272】 步驟3：於3-溴-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-5-酮(50 mg, 0.23 mmol)於Et₂O (2 mL)中的0°C溶液中，添加於Et₂O中之3.0 M MeMgBr (0.4 mL, 1.15 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應倒入冰水(15 mL)中，並用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將有機層乾燥(Na₂SO₄)、及在減壓下濃縮。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，30% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物48 (15 mg, 28%)，為棕色固體。MS (ESI) 228.4 [M+H]⁺。

中間物49

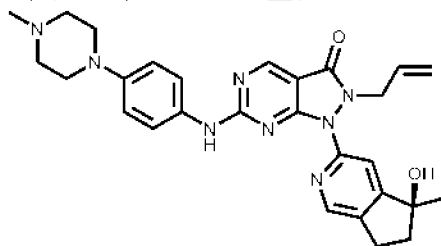
2-烯丙基-1-(5-羥基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-3-基)-6-(甲基
 硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0273】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物48製備中間物49。MS (ESI) 370.4 [M+H]⁺。

實例37A

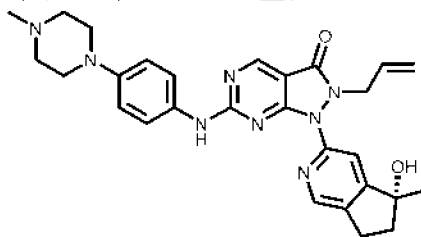
(S)-2-烯丙基-1-(5-羥基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-3-基)-6-
 ((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例37B

(R)-2-烯丙基-1-(5-羥基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-3-基)-6-

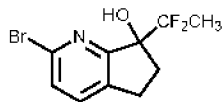
((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0274】 按照實例9A及實例9B所述之程序，使用中間物49製備實例37A及37B，得到外消旋2-烯丙基-1-(5-羥基-5-甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-3-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (25 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak AD-H 20.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例37A，10 mg)及峰2(實例37B，10 mg)。實例37A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.4 [M+H]⁺。實例37B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.7 [M+H]⁺。對實例37A及實例37B任意指定絕對立體化學。

中間物50

2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇



【0275】 步驟1：在0℃下於2-溴-5,6-二氫-7H-環戊[b]吡啶-7-酮(5 g, 23.58 mmol)於THF (50 mL)中的攪後溶液中，逐滴添加0.5 M於THF中之*i*PrMgCl (70.7 mL, 35.37 mmol)。將反應在室溫下攪拌16 h。一旦完成，將反應冷卻至0℃並用sat. NH₄Cl (100 mL)溶液淬熄，並用EtOAc (2 × 200 mL)萃取。將合併的萃取物用鹽水(200 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、及蒸發至乾。將殘餘物用快速層析法(SiO₂，15% EtOAc/己烷)純化，得到2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇(1.7 g, 28%)，為黃色液體。MS (ESI) 254.1 [M+H]⁺。

【0276】 步驟2：在0℃下於2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇(2.5 g, 9.82 mmol)於THF (25 mL)中的攪拌溶液中，添加60% NaH (590 mg, 14.76 mmol)。將混合物攪拌30 min，並且在0℃下逐滴添加乙酸酐(1.39 mL, 14.76 mmol)。將反應在室溫下攪拌16 h。藉由TLC判定反應完成後，將反應用冰水淬熄並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將合併的萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、及蒸發至乾。將殘餘物用快速層析法(中性氧化鋁，10% EtOAc/石油醚)純化，得到乙酸2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(1.7 g, 58%)，為黃色液體。MS (ESI) 296.0 [M+H]⁺。

【0277】 步驟3：使臭氧氣體在-78℃下通過乙酸2-溴-7-(丙-1-烯-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(3.4 g, 11.5 mmol)於MeOH (40 mL)中的攪拌溶液吹掃30 min。一旦藉由TLC判定反應完成，在-78℃下將反應用1 mL的二甲硫醚(dimethylsulfide)淬熄，並在室溫下攪拌1 h。將反

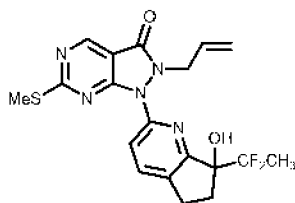
應混合物濃縮並用水(100 mL)及EtOAc (200 mL)稀釋。將有機層分離、乾燥(Na_2SO_4)、及在減壓下蒸發，得到乙酸7-乙醯基-2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(2.1 g, 61%)，為白色固體。MS (ESI) m/z 298.1 [M+H]。

【0278】 步驟4：在密封管中，於乙酸7-乙醯基-2-溴-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(800 mg, 2.69 mmol)中添加DAST (8.9 mL, 67.34 mmol)，並將反應在室溫下攪拌2天。一旦完成，將反應混合物逐滴添加至碎冰，並用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。將有機層分離、用水(2 × 50 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、及在減壓下蒸發。將殘餘物用快速層析法(SiO_2 ，10% EtOAc/己烷)純化，得到乙酸2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(85 mg, 10%)，為棕色油。MS (ESI) 320.1 [M+H]⁺。

【0279】 步驟5：在0°C下於所得之乙酸2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基酯(300 mg, 0.937 mmol)於MeOH (5 mL)中的攪拌溶液中，添加 K_2CO_3 (259 mg, 1.88 mmol)。移除冰浴並將反應在室溫下攪拌3 h。一旦藉由TLC判定反應完成，將反應混合物在減壓下濃縮。添加水(20 mL)，並將混合物用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。將合併的有機層用水(2 × 50 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、及在減壓下蒸發，得到(2-溴-7-(1,1-二氟乙基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-醇(230 mg, 0.83 mmol, 88%)，為棕色液體。MS (ESI) 278.0 [M+H]⁺。

中間物51

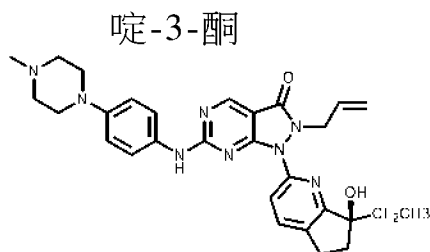
2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟乙基)-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-(甲基硫基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0280】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物50製備中間物51。MS (ESI) 420.2 [M+H]⁺。

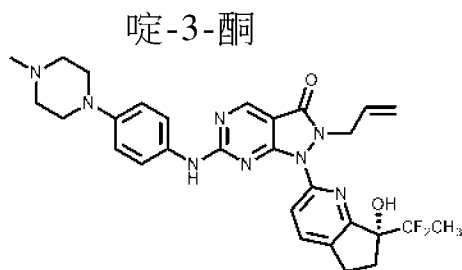
實例38A

(S)-2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟乙基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧



實例38B

(R)-2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟乙基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧

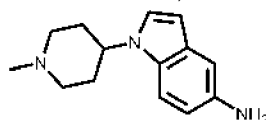


【0281】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物51製備實例38A及38B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-(1,1-二氟乙基)-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[c]吡啶-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(105 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，(30.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例38A，

10 mg)及峰2(實例38B, 20 mg)。實例38A：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.6-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.09 (s, 5H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.92 (t, *J*=19.6 Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 [M+H]⁺。實例38B：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.00-4.97 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.09-2.86 (m, 5H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.92 (t, *J*=19.6 Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 [M+H]⁺。對實例38A及實例38B任意指定絕對立體化學。

中間物52

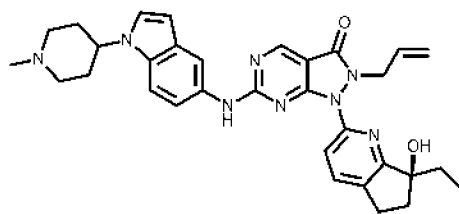
1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-胺



【0282】 按照EP 2141163中所述之程序製備中間物52。MS (ESI) 230.6 [M+H]⁺。

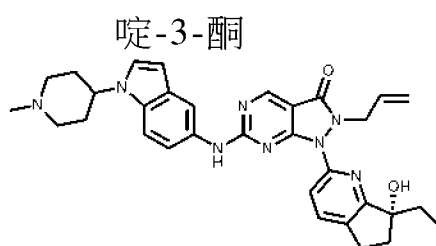
實例39A

(S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



實例39B

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧

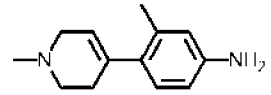


【0283】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物17及中間物52製備實例39A及39B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(240 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，(30.0%(0.5% DEA於甲醇中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例39A，69 mg)及峰2(實例39B，67 mg)。實例39A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); MS (ESI) 565.5 [M+H]⁺。實例39B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H),

8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 6H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.73-1.68 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 565.4 $[M+H]^+$ 。對實例39A及實例39B任意指定絕對立體化學。

中間物53

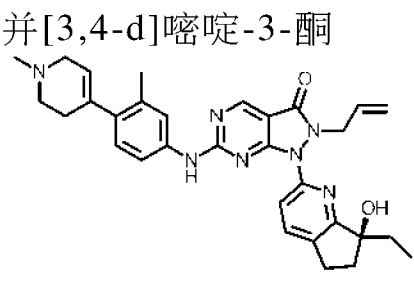
3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯胺



【0284】 按照於WO公開案第2014/134308號中所述之類似程序製備中間物53。MS (ESI) 203.4 $[M+H]^+$ 。

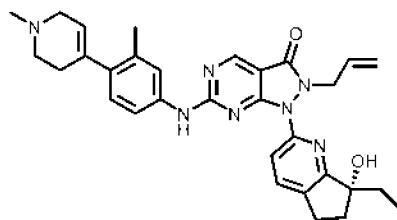
實例40A

S)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶



實例40B

(R)-2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮

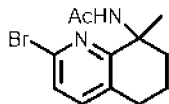


【0285】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物17及中間物53製備實例40A及40B，得到外消旋2-烯丙基-1-(7-乙基-7-羥基-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-2-基)-6-((3-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(217 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiral Pak AD-H，(30.0% (0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例40A，35 mg)及峰2(實例40B，33 mg)。實例40A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 [M+H]⁺。實例40B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.45 (dd, *J*= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.51-5.50 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4.85 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 2.01-1.69 (m, 3H), 0.86 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 [M+H]⁺。對實例40A及實例40B任意指定絕對立體化學。

中間物54

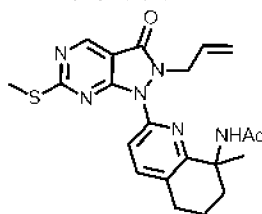
第 139 頁(發明說明書)

N-(2-溴-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙醯胺



【0286】 在室溫下於中間體31 (250 mg, 1.037 mmol)於乙腈(6 mL)中的攪拌溶液中，添加氯磺酸(0.2 mL)並攪拌2 h。將反應在減壓下濃縮，稀釋於水(10 mL)中，用EtOAc (2 × 10 mL)萃取、乾燥(Na_2SO_4)、過濾、及在減壓下濃縮。以3 × 250 mg的規模重複上述反應。將合併的殘餘物用快速層析法(SiO_2 ，40% EtOAc/石油醚)純化，得到中間物54 (480 mg, 41%)，為灰白色固體。MS (ESI) 283.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

中間物55

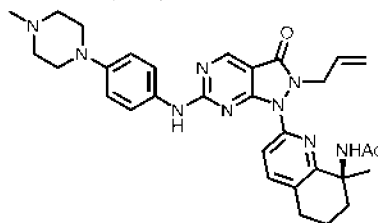


【0287】 按照中間物3所述之程序，使用中間物1及中間物54製備中間物55。MS (ESI) 425.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例41A

(S)-N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙

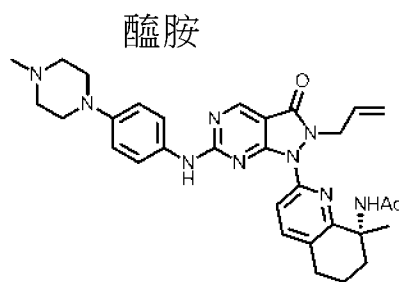
醯胺



實例41B

(R)-N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙

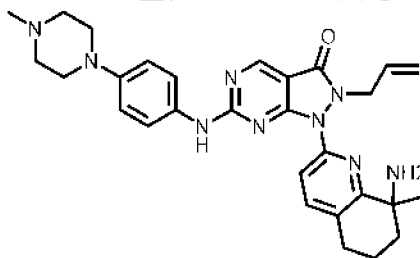
第 140 頁(發明說明書)



【0288】 按照實例9A及9B所述之程序，使用中間物17及中間物55製備實例41A及41B，得到外消旋N-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙醯胺(220 mg)。藉由掌性SFC層析法(Chiralpak IC，(40.0% (0.5% DEA於MeOH中))分離該等鏡像異構物，得到峰1(實例41A，70 mg)及峰2(實例41B，50 mg)。實例41A：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 6.96 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.93-2.76 (m, 6H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2 [M+H]⁺。實例41B：黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.97 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 6H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) 568.2 [M+H]⁺。對實例41A及實例41B任意指定絕對立體化學。

實例42

2-烯丙基-1-(8-胺基-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-1,2-二氫-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮



【0289】 於壓力管中之*N*-(2-(2-烯丙基-6-((4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)胺基)-3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)乙醯胺(500 mg, 0.881 mmol)的攪拌溶液中，添加1,4-二噁烷(10 mL)及6M HCl (10 mL)。將反應在100°C下加熱16 h。在減壓下將反應濃縮並將pH用1 M NaOH調整至8。將混合物用10% MeOH/DCM (3 × 50 mL)萃取。將合併的有機層乾燥(Na₂SO₄)、過濾、及在減壓下濃縮。將粗殘餘物用HPLC層析法(C18，水/CH₃CN)純化，得到實例42 (90 mg, 19%)，為淡黃色固體。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 6.92 (d, *J*=9.3 Hz, 2H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.00 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 6H), 1.35 (s, 3H); MS (ESI) 526.2 [M+H]⁺。

程序A

Wee1結合測定

【0290】 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 μl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。結果顯示於表1中。

程序B

H23細胞增生檢定

【0291】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°C、5% CO₂中培養4天。在藉由向檢定板中添加100 μL 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。結果顯示於表1中。

表1. Wee1酶及細胞數據

實例#	Wee1酶(nM)	H23 (nM)
AZD1775	A	B
1A	A	C
1B	A	
2A	A	C
2B	A	B
3A	A	C
3B	A	B
4A	A	C
4B	A	C
5A	--	C
5B	--	B
6A	--	C

實例#	Wee1酶(nM)	H23 (nM)
6B	--	B
7	A	C
8	A	B
9A	A	B
9B	A	B
10A	A	B
10B	A	B
11A	A	C
11B	A	B
12A	A	B
12B	A	A
13A	--	B
13B	--	A
14	--	B
15A	A	C
15B	A	B
16A	--	B
16B	A	B
17A	--	B
17B	--	B
18A	--	B
18B	--	B
19A	--	C
19B	--	B
20A	--	C
20B	--	B
21A	A	C
21B	A	B
22A	B	C
22B	A	B
23A	--	B
23B	--	A
24A	--	B
24B	--	B

實例#	Wee1酶(nM)	H23 (nM)
25A	A	B
25B	A	B
26A	A	C
26B	A	A
27A	A	B
27B	A	B
28A	--	B
28B	--	B
30A	A	B
30B	A	B
31A	--	A
31B	--	A
32	B	C
33	B	C
34	A	--
35A	B	C
35B	B	C
36A	B	C
36B	C	C
37A	--	C
37B	--	C
38A	--	C
38B	--	B
39A	--	B
39B	--	B
40A	--	B
40B	--	A
41A	--	C
41B	--	C

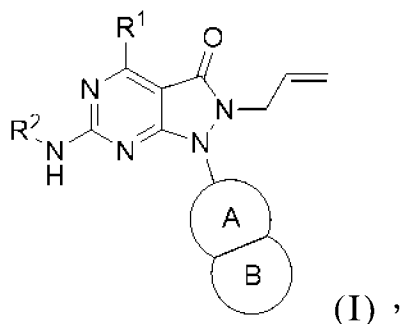
對於Wee1酶IC₅₀：A =單一IC₅₀ ≤10 nM；B =單一IC₅₀ >10 nM且< 100 nM；C =單一IC₅₀ ≥100 nM。對於H23 CTG IC₅₀：A =單一IC₅₀ ≤ 100 nM；B =單一IC₅₀ >100 nM且< 1000 nM；C =單一IC₅₀ ≥1000 nM。

【0292】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。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，其中該化合物具有以下結構：



其中：

R^1 係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、及未經取代的 C_1 - C_6 烷基；

環A係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基，其中當環A係經取代時，環A係經一或多個選自鹵素、未經取代的 C_1 - C_4 鹵烷基及未經取代的 C_1 - C_4 烷基的取代基取代；

環B係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基，其中當環B係經取代時，環B係經一或多個選自鹵素、羥基、胺基、未經取代的N-鍵聯醯胺基、未經取代的 C_1 - C_6 鹵烷基、及未經取代的 C_1 - C_6 烷基的取代基取代；

R^2 係選自由下列所組成之群組：

及

m 係0、1、2、或3；

R^3 係選自由下列所組成之群組：鹵素、及未經取代的 C_1 - C_6 烷基；

X係經取代的或未經取代的4至6員單環雜環基，其中該經取代的4至6員單環雜環基係經1或2個獨立地選自鹵素、經取代的或未經取代的C₁-C₆烷基、經單取代的胺、經二取代的胺、胺基、經取代的或未經取代的胺(C₁-C₆烷基)、及經取代的或未經取代的(C₁-C₆烷基)醯基的取代基取代；

Y係CH或N；

Y¹係CR^{4A}或N；

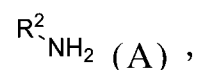
Y²係CR^{4B}或N；

環C係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基、及經取代的或未經取代的7至10員雙環雜環基，其中當環C係經取代時，環C係經一或多個獨立地選自未經取代的C₁-C₆烷基、及未經取代的(C₁-C₆烷基)醯基的取代基取代；

R^{4A}及R^{4B}獨立地選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、及未經取代的C₁₋₄烷基；及

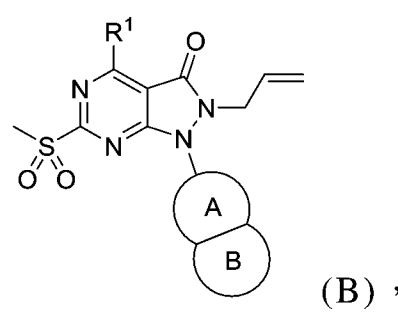
R⁵係經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基，其中當R⁵係經取代時，R⁵係經一或多個獨立地選自未經取代的C₁₋₄烷基、鹵素、羥基、及未經取代的C₁₋₄鹵烷基的取代基取代；

該方法包含使具有以下結構之式(A)化合物：



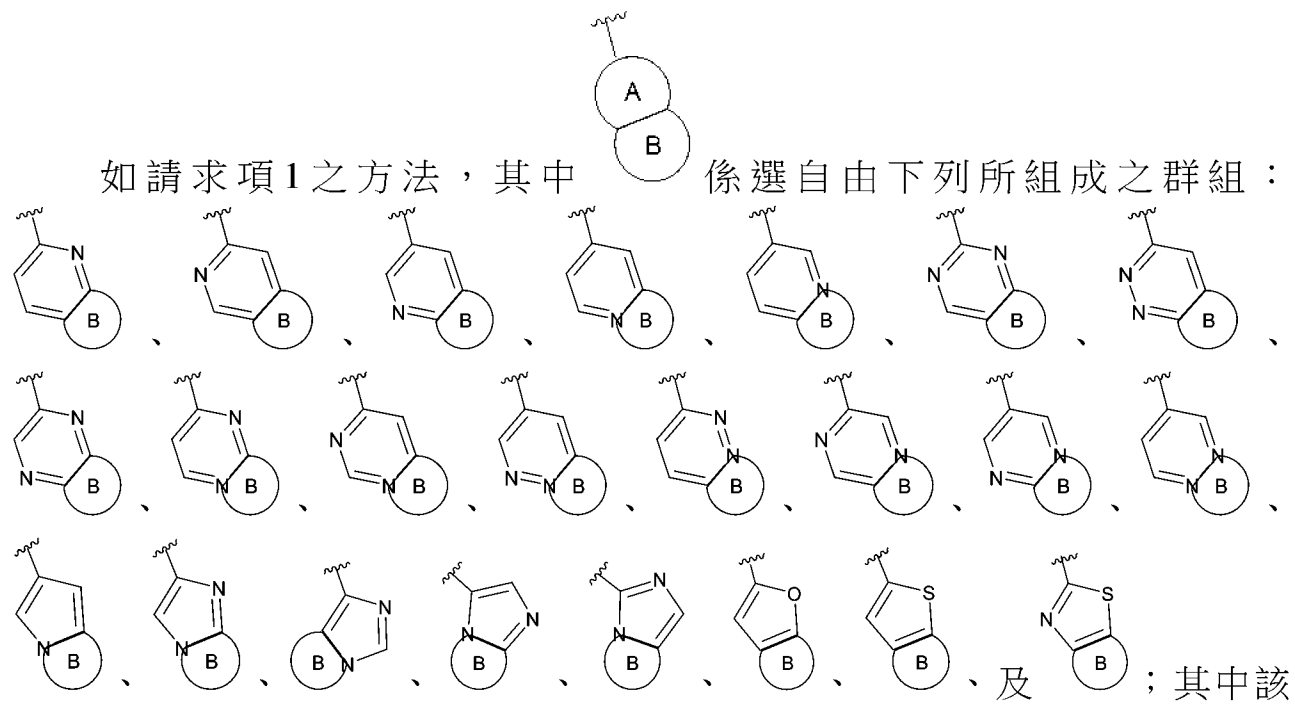
其中R²係如上所定義；

與具有以下結構之式(B)化合物偶合：



其中R¹、環A及環B係如上所定義；
以提供該式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

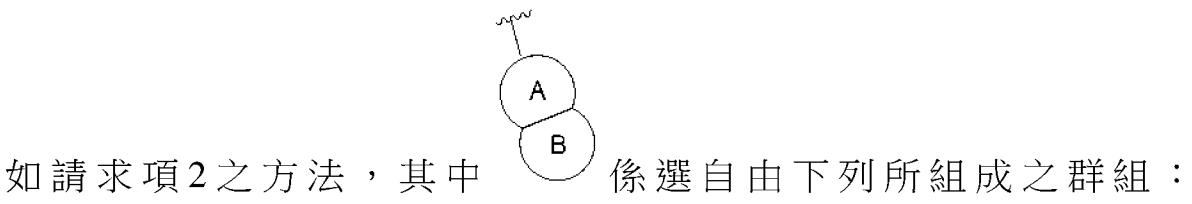


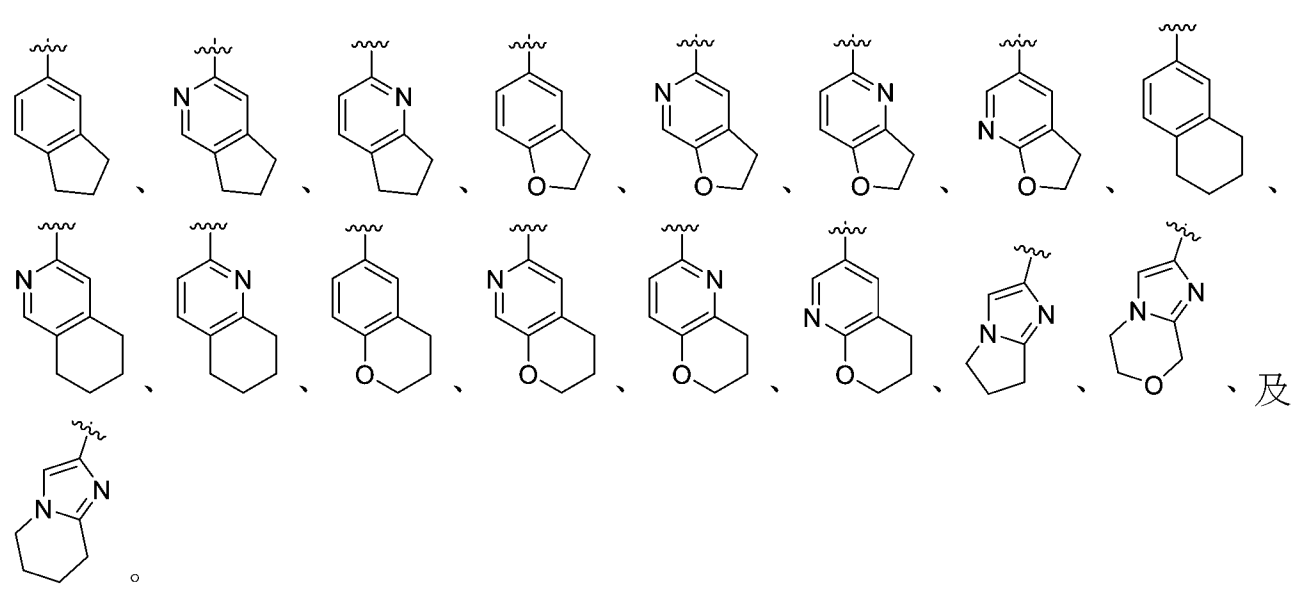
等前述基團之各者係經取代的或未經取代的。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中環B係經取代的單環5員碳環基。

【請求項4】





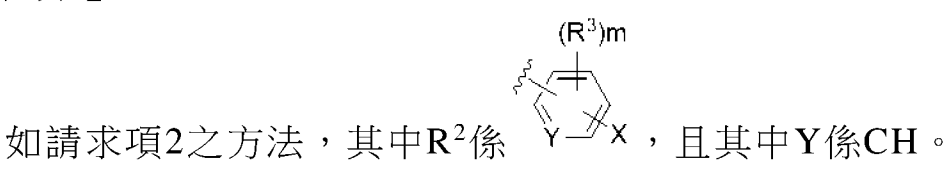
【請求項5】



【請求項6】

如請求項2之方法，其中環B係經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：氟基、羥基、胺基、未經取代的-NHC(O)C₁-C₆烷基、未經取代的C₁-C₆鹵烷基、及未經取代的C₁-C₆烷基。

【請求項7】

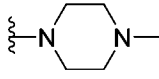


【請求項8】

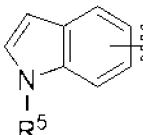
如請求項7之方法，其中X係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的氮環丁烷、經取代的或未經取代的氧環丁烷、經取代的或未經取代的二氮環丁烷、經取代的或未經取代的氮氧環丁烷、經取代的或未經取代的吡咯啉、經取代的或未經取代的四氫呋喃、經取代的或未經取代的咪唑啉、經取代的或未經取代的吡啶啉、經取代的或未經取代的哌啶、經

取代的或未經取代的四氫哌喃、經取代的或未經取代的哌啶、經取代的或未經取代的嗎啉、及經取代的或未經取代的二噁烷。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中X係 。

【請求項10】

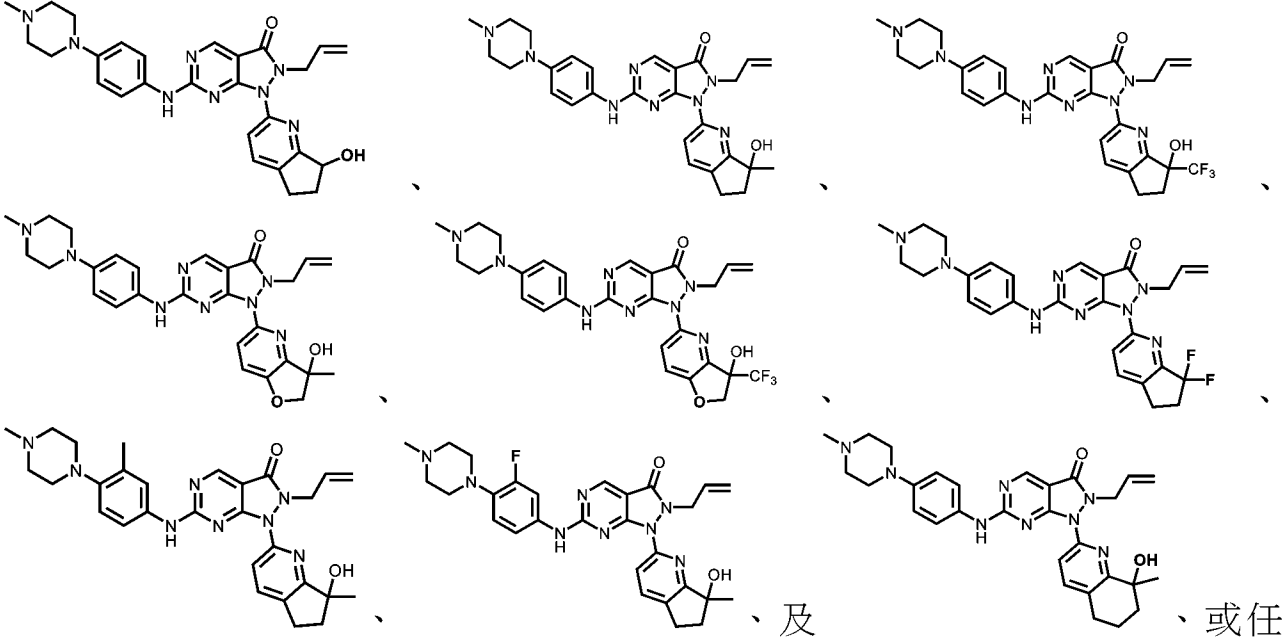
如請求項1之方法，其中R²係 。

【請求項11】

如請求項7之方法，其中m係0。

【請求項12】

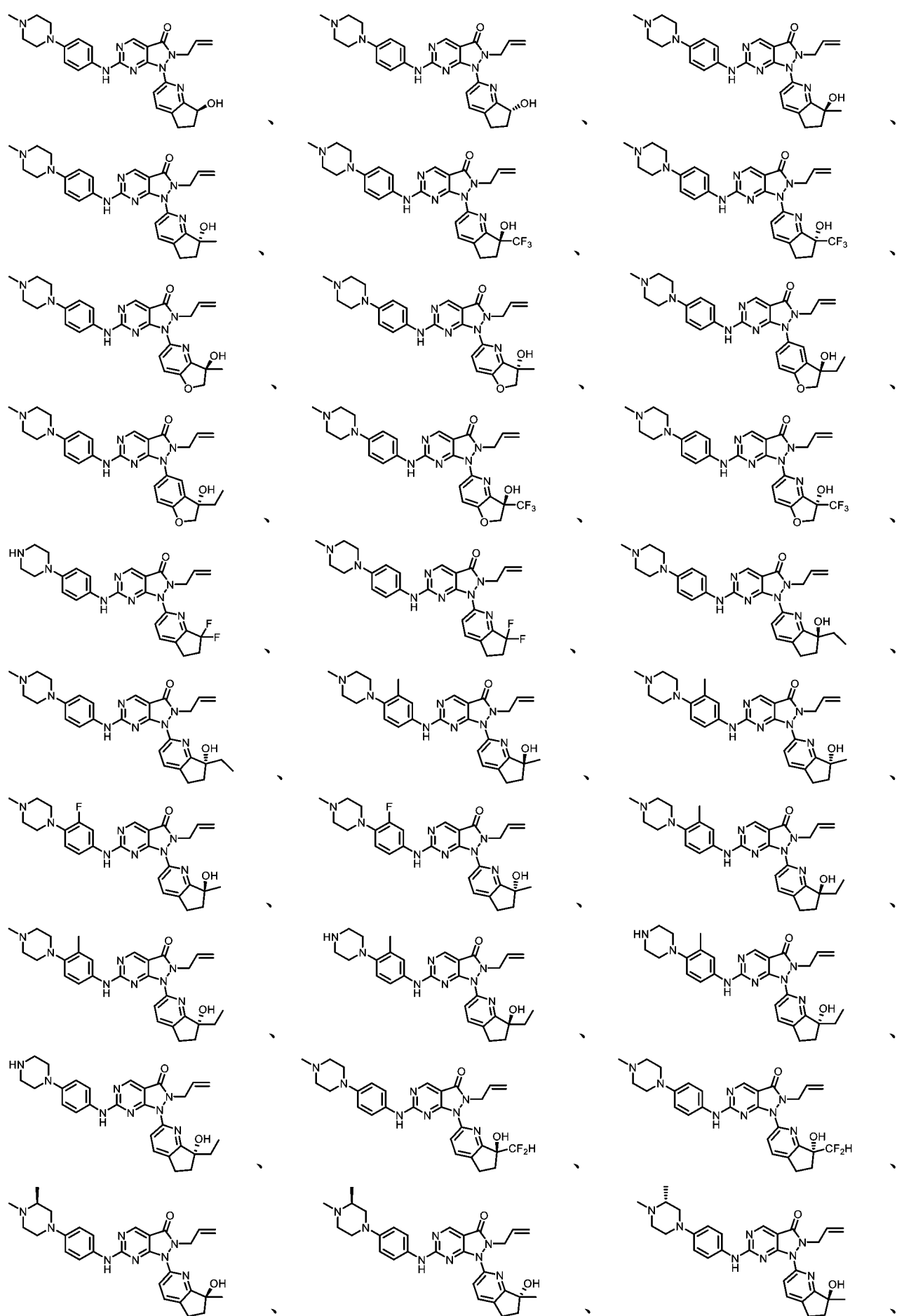
如請求項1之方法，其中該式(I)化合物係選自由下列所組成之群組：

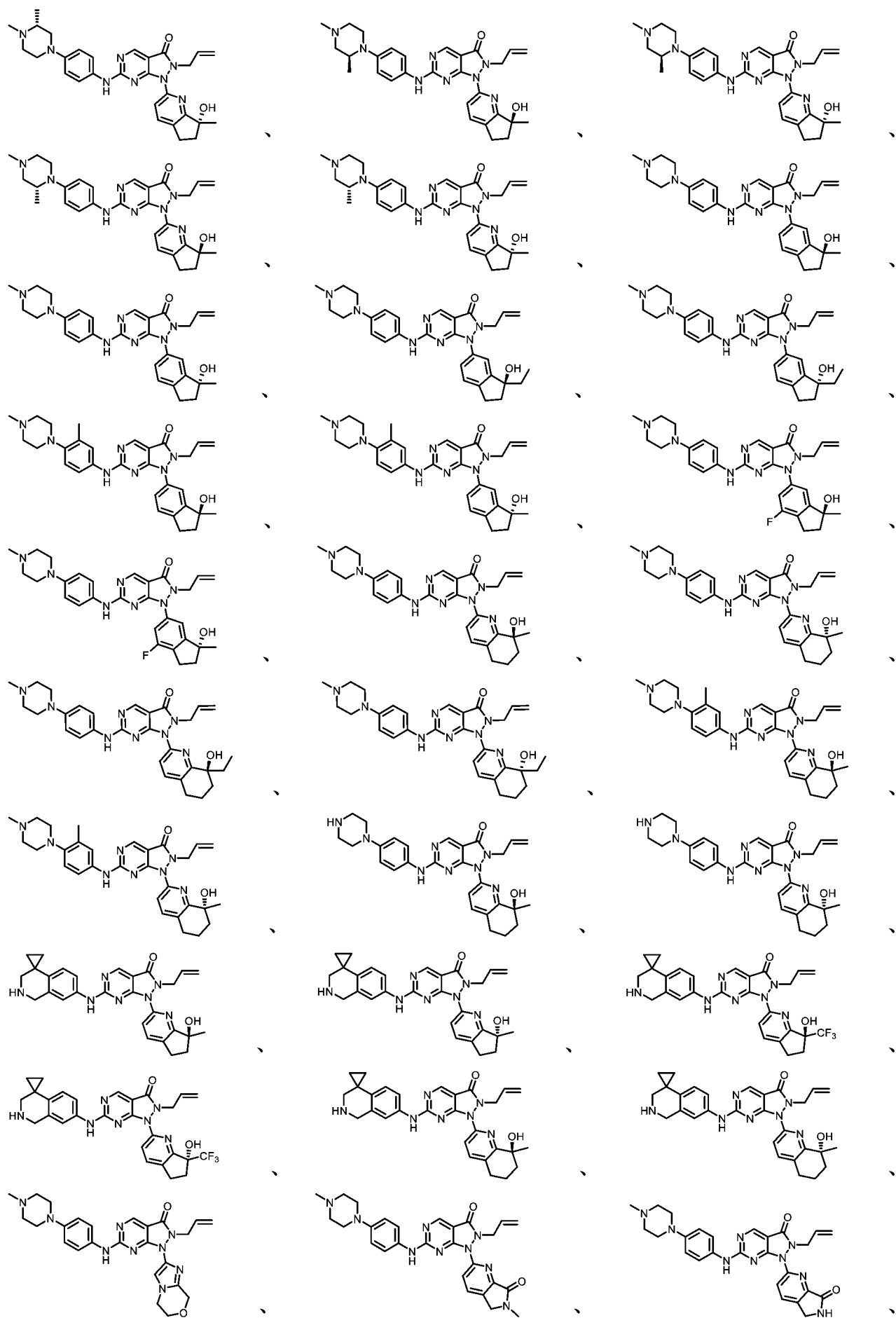


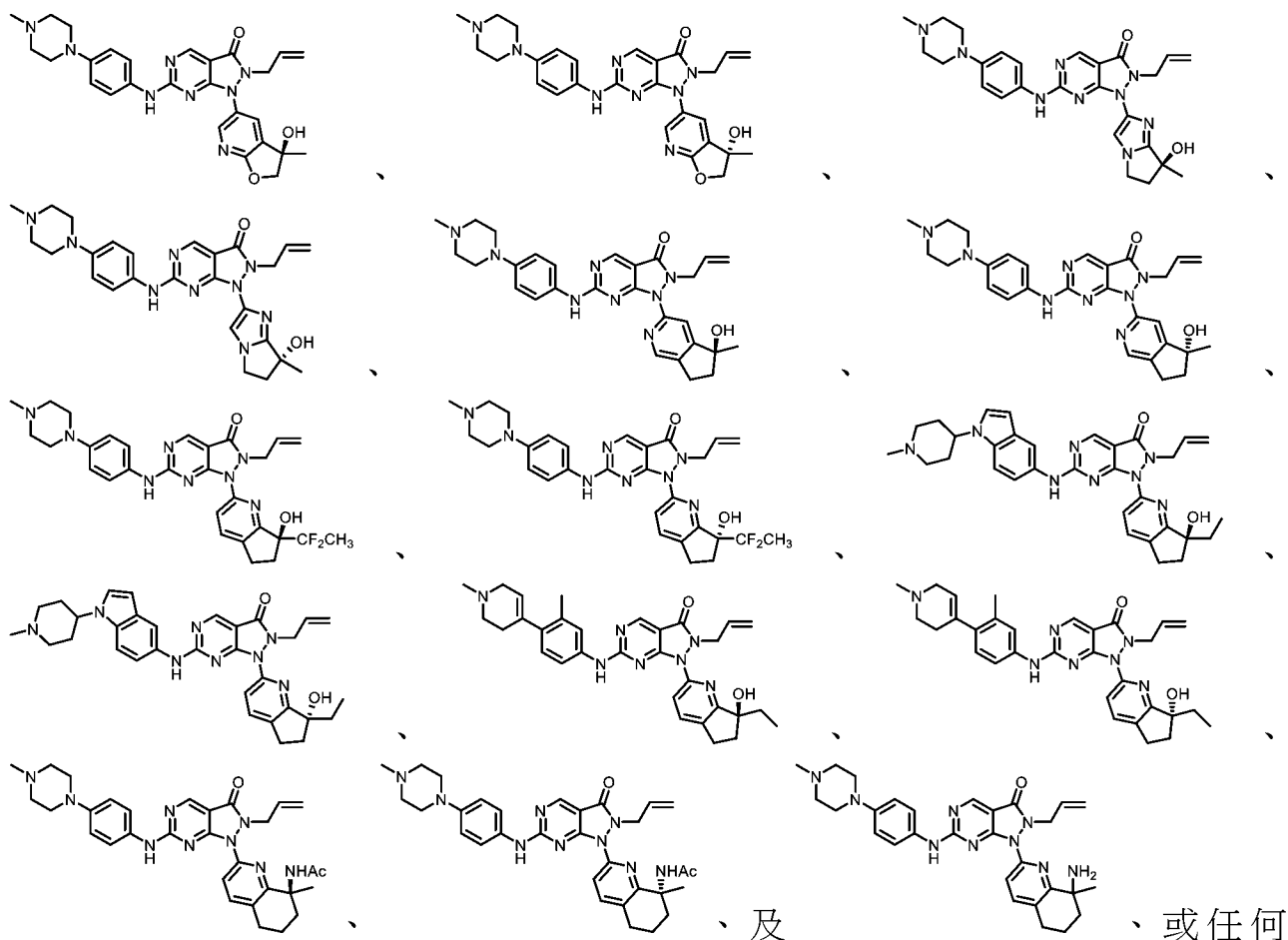
何前述者之醫藥上可接受之鹽。

【請求項13】

如請求項1之方法，其中該式(I)化合物係選自由下列所組成之群組：



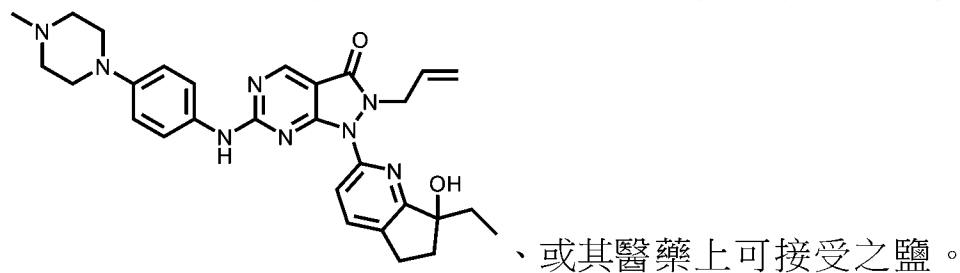




前述者之醫藥上可接受之鹽。

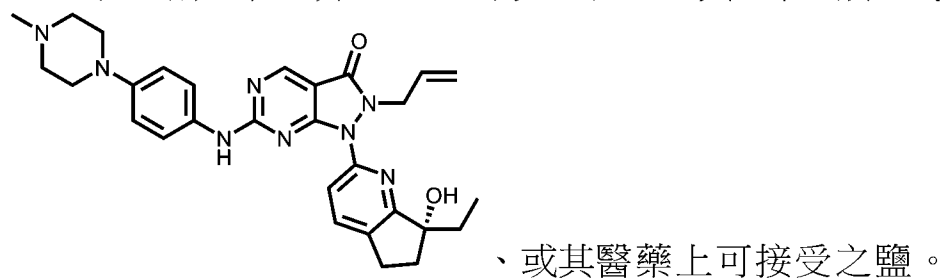
【請求項14】

如請求項 1 之方法，其中該式 (I) 化合物係



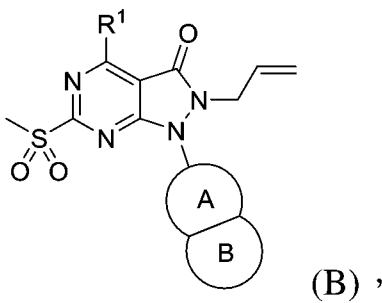
【請求項15】

如請求項 1 之方法，其中該式 (I) 化合物係



【請求項16】

一種式(B)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有以下結構：



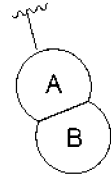
其中R¹係選自由下列所組成之群組：氫、鹵素、及未經取代的C₁-C₆烷基；

環A係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的苯基、及經取代的或未經取代的5至6員單環雜芳基，其中當環A係經取代時，環A係經一或多個選自鹵素、未經取代的C₁-C₄鹵烷基及未經取代的C₁-C₄烷基的取代基取代；且

環B係選自由下列所組成之群組：經取代的或未經取代的單環5至7員碳環基、及經取代的或未經取代的5至7員單環雜環基，其中當環B係經取代時，環B係經一或多個選自鹵素、羥基、胺基、未經取代的N-鍵聯醯胺基、未經取代的C₁-C₆鹵烷基、及未經取代的C₁-C₆烷基的取代基取代。

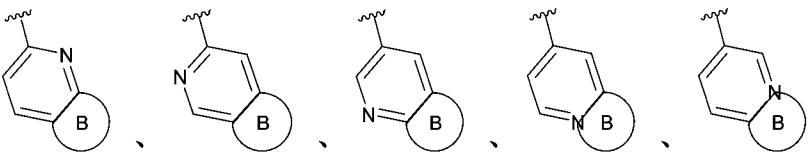
【請求項17】

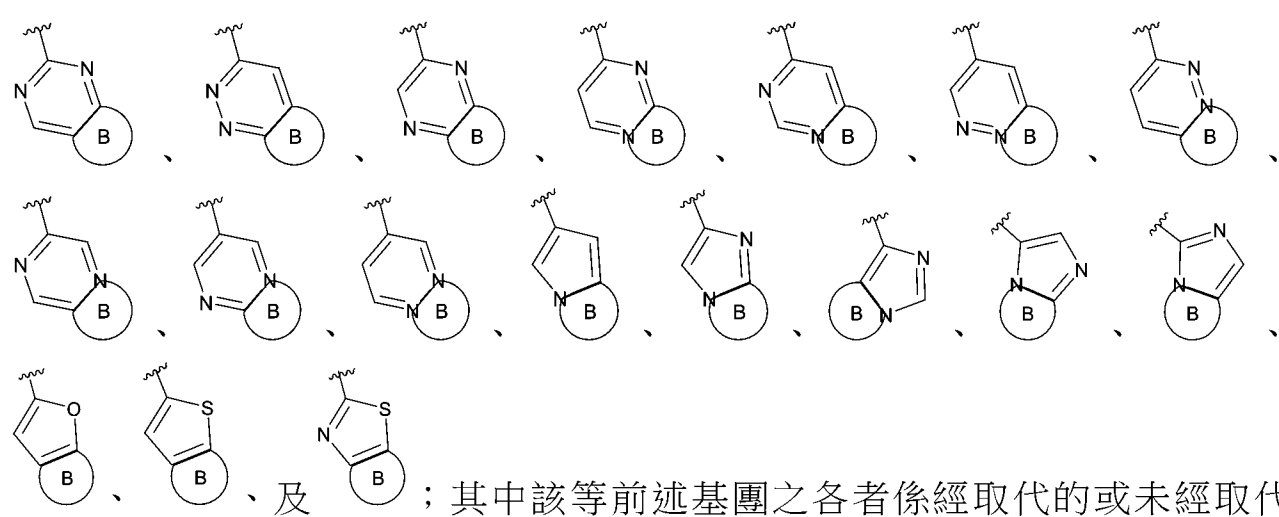
如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



係選自由

下列所組成之群組：





的。

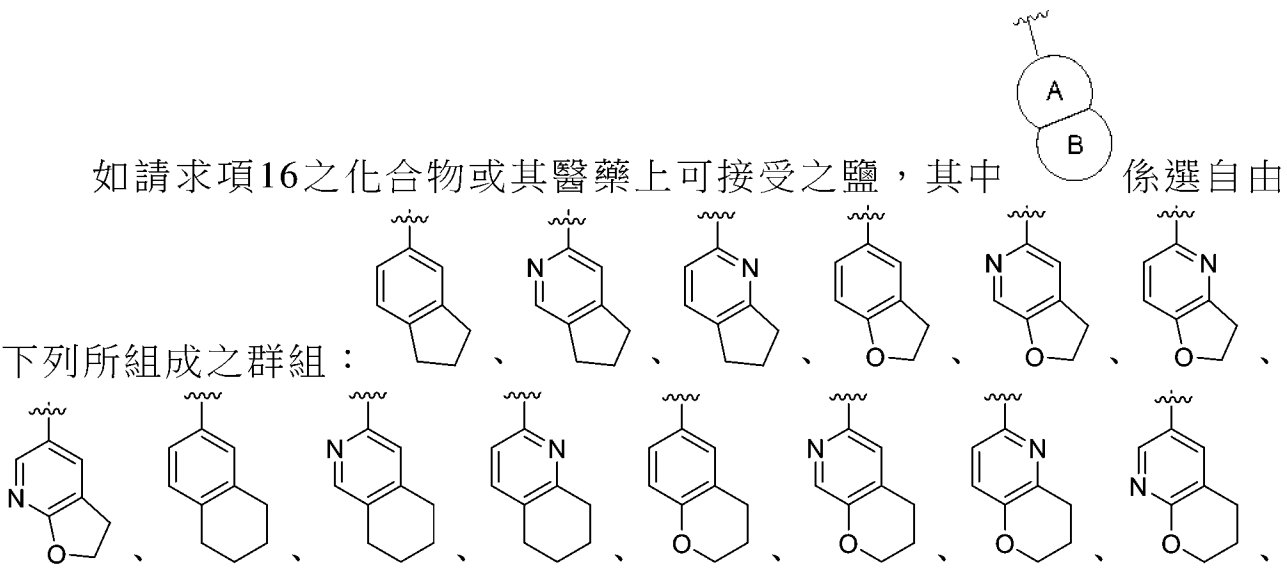
【請求項18】

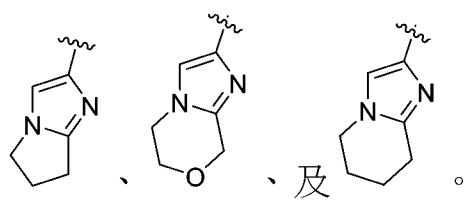
如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環A係未經取代的。

【請求項19】

如請求項17之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係經取代的單環5員碳環基。

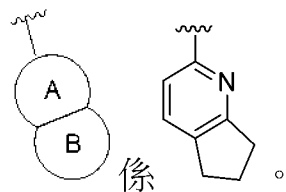
【請求項20】





【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

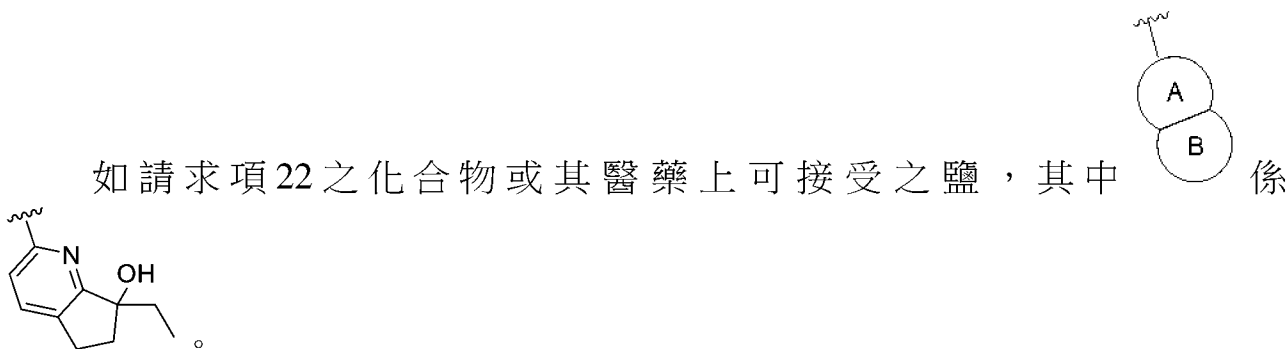


【請求項22】

如請求項16之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中環B係經1、2、或3個取代基取代，該等取代基係獨立地選自由下列所組成之群組：氟基、羥基、胺基、未經取代的-NHC(O)C₁-C₆烷基、未經取代的C₁-C₆鹵烷基、及未經取代的C₁-C₆烷基。

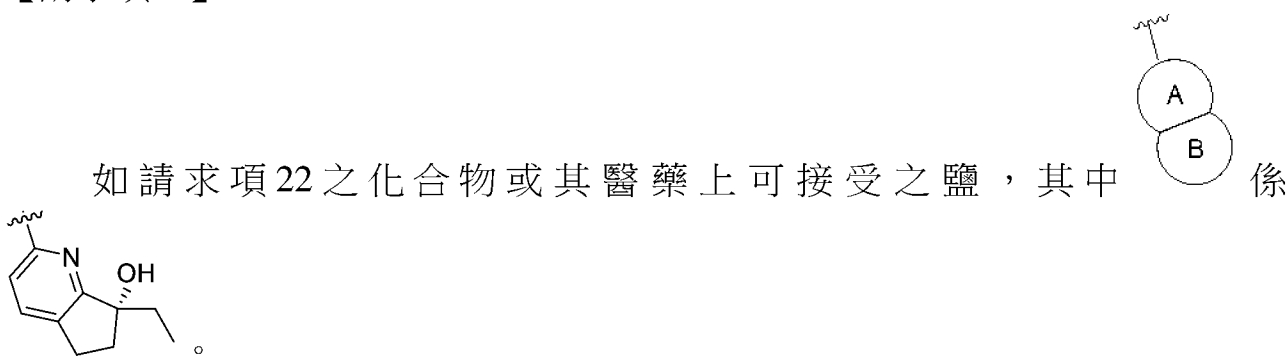
【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



【請求項24】

如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

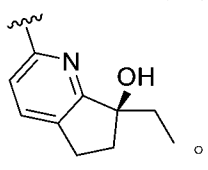


【請求項25】



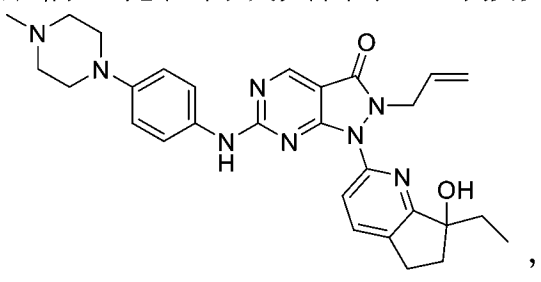
如請求項22之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

係

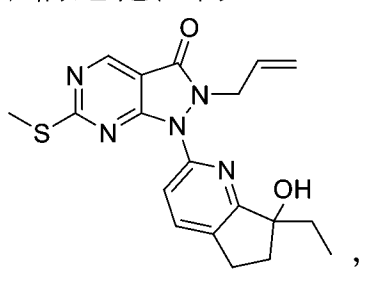


【請求項26】

一種製備具有以下結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，

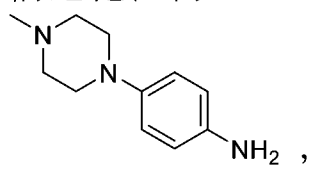


該方法包含使具有以下結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

與氧化劑以及具有以下結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

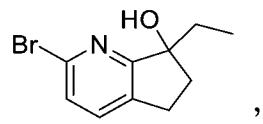
進行反應。

【請求項27】

如請求項26之方法，其中該氧化劑係間氯過氧苯甲酸(*m*-CPBA)。

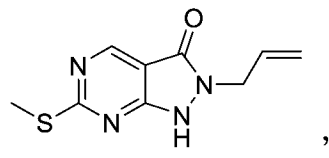
【請求項28】

如請求項26或27之方法，其進一步包含使具有以下結構之化合物：



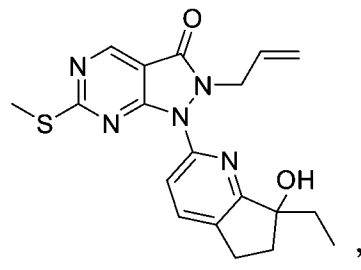
或其醫藥上可接受之鹽，

與具有以下結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，

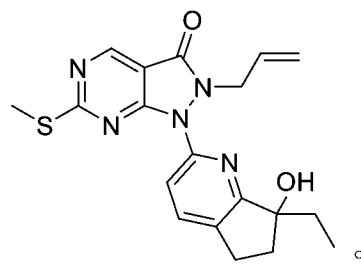
進行反應以提供具有以下結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項29】

一種具有以下結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



【請求項30】

一種具有以下結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

