



(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 I846855 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109111861

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D239/22 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/08 歐洲專利局 19167897.8
 2019/07/29 美國 62/879,816
 2020/03/26 美國 63/000,257

(71)申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)
 德國

(72)發明人：裘納德 里伯恩 凱瑟琳 JORAND-LEBRUN, CATHERINE (FR)；波文 羅區
 BOIVIN, ROCH (CA)；強森 泰瑞莎 JOHNSON, THERESA (US)；王艷平 WANG,
 YANPING (CN)；肖 玉方 XIAO, YUFANG (US)；陳 曉玲 CHEN, XIAOLING
 (CA)；林德 尼那 LINDE, NINA (DE)；慕許 朵林 MUSCH, DOREEN (DE)；庫
 瑪 迪珮克 KUMAR, DEEPAK (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/203404A1

WO 2016/203405A1

WO 2020/033828A1

審查人員：唐韶璞

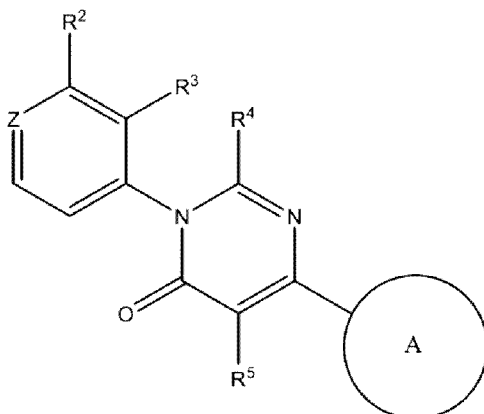
申請專利範圍項數：31 項 圖式數：7 共 211 頁

(54)名稱

作為 SHP2 拮抗劑的嘧啶酮衍生物

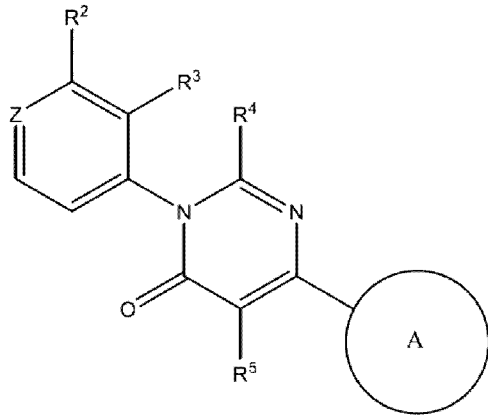
(57)摘要

本發明係關於通式 I 之嘧啶酮衍生物，



或其醫藥學上可接受之鹽，及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)中過度增殖性疾
 病及病症之用途，及含有此類化合物之醫藥組合物。

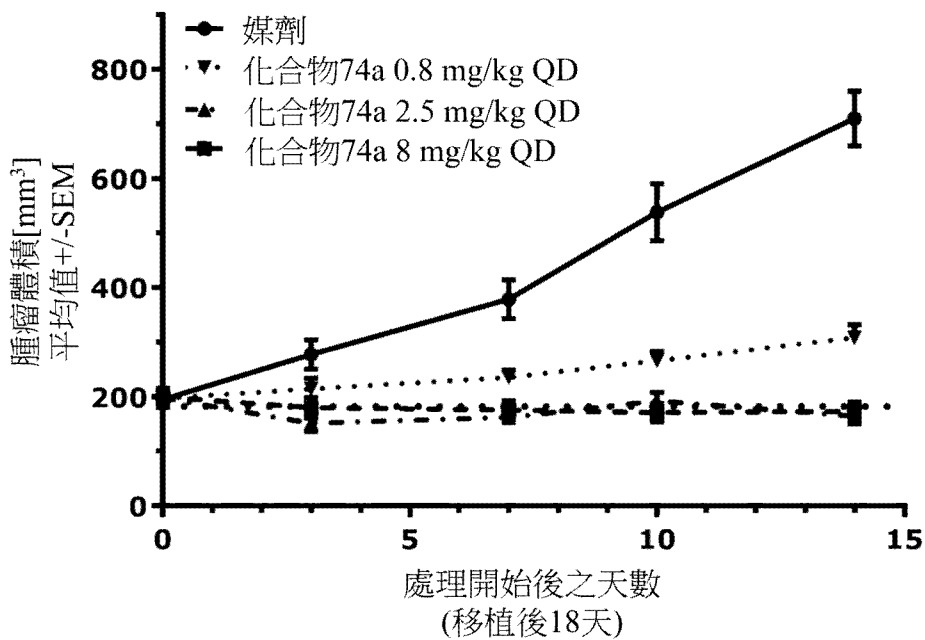
The invention relates to pyrimidinone derivatives of the general Formula I,



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

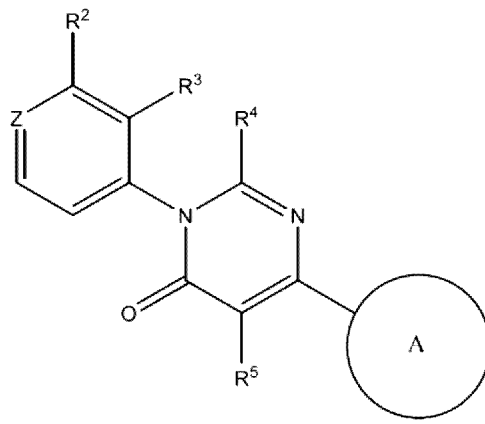
指定代表圖：

KYSE-520之功效
EGFR擴增



【圖3】

特徵化學式：



(I)



I846855

【發明摘要】

【中文發明名稱】

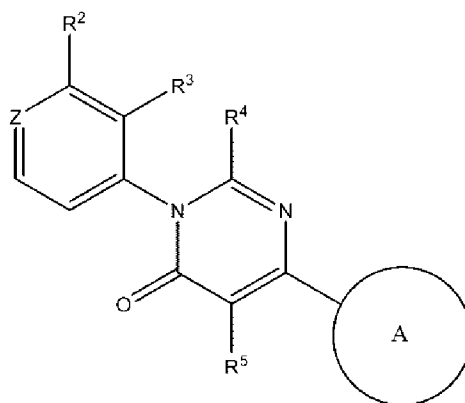
作為SHP2拮抗劑的嘧啶酮衍生物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINONE DERIVATIVES AS SHP2 ANTAGONISTS

【中文】

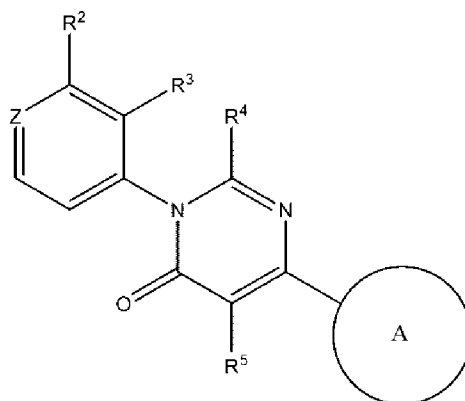
本發明係關於通式I之嘧啶酮衍生物，



或其醫藥學上可接受之鹽，及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)中過度增殖性疾病及病症之用途，及含有此類化合物之醫藥組合物。

【英文】

The invention relates to pyrimidinone derivatives of the general Formula I,



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

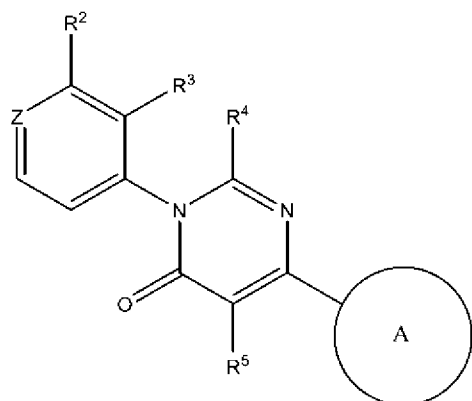
【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

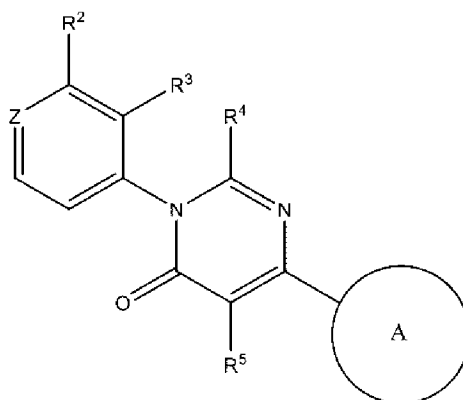
作為SHP2拮抗劑的嘧啶酮衍生物

【英文發明名稱】

PYRIMIDINONE DERIVATIVES AS SHP2 ANTAGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於通式I之嘧啶酮衍生物，



或其醫藥學上可接受之鹽，及本發明化合物用於治療哺乳動物(尤其人類)中之過度增殖性疾病及病症之用途，及含有此類化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 含有蛋白質酪胺酸磷酸酶2(SHP2)之Src同源區2(SH2)為促成多種細胞功能(包括增殖、分化、細胞循環維持及遷移)之PTPN11基因編碼之非受體蛋白酪胺酸磷酸酶。SHP2涉及經由Ras有絲分裂原活化蛋白激酶、JAK-STAT或磷酸肌醇3-激酶-AKT路徑信號傳導。SHP2具有兩個N端Src同源2域(N-SH2及C-SH2)，一個催化域(PTP)及一個C端尾。兩個SH2域控制SHP2之次細胞定位及功能調節。分子以由涉及來自N-SH2及PTP域之殘餘物的結合網狀物穩定之非活性、自抑制構形存在。舉例而

言，由細胞介素或生長因子刺激引起催化位點暴露，產生SHP2之酶活化。

【0003】 SHP2廣泛表現於各種組織及細胞類型中。其在各種信號傳導路徑中起著調節細胞生物過程之重要作用，且涉及各種生長因子及細胞介素之信號傳導路徑。在單個信號傳導路徑內，SHP2可同時在細胞內信號傳導過程中起積極(信號增強)作用及消極(信號衰減)作用。咸信SHP2藉由使其相關信號傳導分子去磷酸化起作用，從而使局部信號傳導流衰減。然而，SHP2活動在大部分信號傳導路徑(例如，生長因子、細胞介素及細胞外基質受體)中之主要作用為增強信號轉導。舉例而言，SHP2為ERK/MAPK信號傳導路徑之正調控劑，其在調節細胞增殖及存活中起關鍵作用(K. S. Grossman等人, *Adv. Cancer Res.*, 2010, 106, 53-89及其中所引用之參考文獻)。

【0004】 PTPN11基因中影響SHP2之基礎抑制所涉及之N-SH2或PTP域殘餘物的突變產生SHP2蛋白之更易活化形式，其會引起不受調控或增加的SHP2活性。SHP2之此類活化突變體與諸如努南症候群(N Noonan syndrome)之發育障礙有關，其中幾乎SHP2之所有突變形式顯示增加的PTP活性。亦已在幼年型骨髓單核細胞性白血病(例如Q506P)、慢性骨髓單核細胞性白血病(例如Y63C)、神經母細胞瘤(例如T507K)、黑色素瘤(例如RI38Q)、急性骨髓白血病(例如G503V)、乳癌、肺癌(例如E76V)及結腸直腸癌(例如E76G)中偵測到活化SHP2突變(M. Bentires-Alj等人,於 *Cancer Res.* 2004, 64, 8816-8820中；及其中所引用之參考文獻)。與癌症相關之其他PTPN1突變揭示於WO 2015/107495及其中所引用之參考文獻中。

【0005】 已在數種人類疾病中鑑別出PTPN11基因中及隨後SHP2中

之突變，該等人類疾病諸如努南症候群(NS)、豹皮症候群、糖尿病、嗜中性白血球減少症(柯士文症候群(Kostmann's syndrome))、全身性紅斑性狼瘡症、神經母細胞瘤、黑色素瘤、幼年型骨髓單核細胞性白血病、急性骨髓白血病、青少年白血病、慢性骨髓單核細胞性白血病及與SHP2失調有關之其他癌症，諸如肺癌、結腸癌及乳癌，諸如HER2陽性乳癌、三陰性乳癌、乳房導管癌、乳房浸潤性乳腺管癌、非小細胞肺癌(包括肺腺癌)、食道癌、胃癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)及結腸癌。(N. Aceto等人 *Nature Medicine*, 2012, 28, 529-538；C.M. Furcht等人 *Oncogene*, 2013, 32, 2346-2355；V. E. Schneeberger等人 *Oncotarget*, 2015, 6, 6191-6202；P. Cai等人, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2014, 6, 285-290；及其中所引用之參考文獻)。

【0006】因此，SHP2代表研發治療各種疾病之新穎療法之高度有吸引力的目標。本發明化合物滿足抑制SHP2活性之小分子之需要。

【0007】SHP2磷酸酶抑制劑揭示於例如WO 2015/107493、WO 2015/107494、WO 2015/107495、WO 2016/203404、WO 2016/203405、WO 2016/203406、WO2017/216706、WO2018/013597、WO2018/136264、WO2018/136265、WO2018/057884、WO2018/081091及J. G. Fortanet等人，*J. Med. Chem.* 2016, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00600及其中所引用之參考文獻中。SHP2磷酸酶抑制之作用描述於例如Y.-N. P. Chen等人，*Nature*, 2016, doi: 10.1038/nature/18621；J. Wang等人，*J. Clin. Invest.*, 2016, 126, 2077-2092；及其中所引用之參考文獻中。SHP2磷酸酶抑制劑包括例如8-羥基-7-[(6-磺基-2-萘基)偶氮]-5-喹啉磺酸(NSC 87077)及SHP-099。

【0008】 然而，諸如 SHP-099(或 WO2015/107493 之化合物)或 RMC-4550(WO2018/013597之化合物)之已知化合物不展示相對於hErg之高選擇性，但對於意欲用於治療疾病之化合物之安全性極其重要。hErg表現肯定地與QT延長有關，其為一種類型的心臟毒性。具有抑制hERG之傾向進而延長QT之化合物可潛在地產生心跳不規則，其稱為心室快速性心律失常及死亡。

【0009】 此外，與諸如 SHP-099(或 WO2015/107493 之化合物)或 RMC-4550(或WO2018/013597之化合物)之化合物相比，本發明之化合物展示優良藥物動力學特性(例如低清除率及/或高暴露)。

【0010】 因此，仍需要具有與先前技術化合物相比改良之毒性及/或藥物動力學特性之高度有效的SHP2抑制劑。本發明之特定目標為提供改良之預防或治療宿主中過度增殖性疾病及病症之方法，尤其提供用於治療及預防此類疾病之有效的SHP2拮抗劑。

【發明內容】

【0011】 出人意料地，已發現根據本發明之嘧啶酮衍生物為SHP2之高度有效抑制劑，且因此其可用於治療過度增殖性疾病及病症，諸如癌症。

【0012】 另外，本發明化合物為ERK1 2(信號傳導路徑中之目標下游形式SHP2)之高度有效抑制劑(如上文所提及，SHP2為ERK/MAPK信號傳導路徑之正調控劑，ERK磷酸化取決於SHP2活化)，其在調控細胞增殖及存活中起關鍵作用。此亦證實本發明化合物可用於治療過度增殖性疾病及病症，諸如癌症。

【0013】 同時，與已知SHP2拮抗劑SHP-099、RMC-4550及類似嘧啶衍生物相比，本發明化合物出人意料地具有相比於hErg(離子通道

Kv11.1)之高得多的選擇性。SHP-099、RMC-4550及類似嘧啶衍生物之高hErg抑制活性明顯指向潛在心臟毒性風險，其由本發明化合物避免。本發明化合物之此改良之安全概況與更合乎需要之藥物動力學特性及增強之靶接合(較低IC₅₀)組合。本發明化合物之出人意料特性展示SHP2抑制劑領域中之顯著所需進展。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1說明化合物77抑制在用具有IC₅₀=731 nM之IL-6刺激之U937細胞中之MCP-1產生。

【0015】 圖2說明KYSE-520之功效(EGFR擴增)。

【0016】 圖3說明KYSE-520之功效(EGFR擴增)。

【0017】 圖4說明MiaPaCa-2異種移植物(KRAS G12C突變體)。

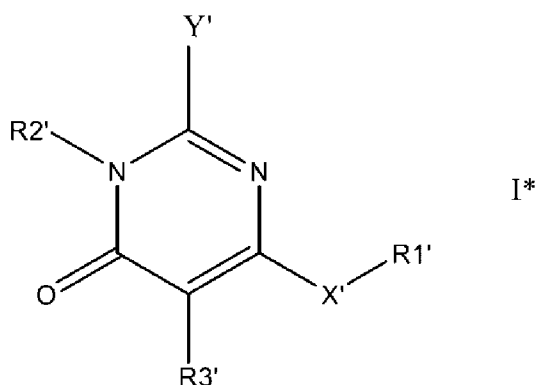
【0018】 圖5說明HPAF-2異種移植物(KRAS G12D突變體)。

【0019】 圖6說明U87 MG中之功效(PTEN LOF+HGF/cMET)。

【0020】 圖7說明cMET擴增之EBC-1異種移植物之功效。

【實施方式】

【0021】 本發明係關於通式I*之嘧啶酮衍生物，



其中

R1' 為含有獨立地選自N、O及S之3至14個碳原子及0至4個雜原子

的單環、雙環或三環烷基、烯基、雜環基、雜芳基或雙環烷基芳基，其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 、Hal或經N-烷基或烷基- NH_2 單取代、雙取代或三取代，其未經取代或經 $\text{OR}4'$ 單取代或雙取代，

X' 為單鍵、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{O}-$ ，

$\text{R}2'$ 為芳基或雜芳基、S-芳基或S-雜芳基，其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、烷基、 $=\text{S}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NH}$ 、 CN 、 CF_3 或Hal單取代、雙取代或三取代，

Y' 為H、 NH_2 、烷基、S-烷基、 CF_3 、 CF_2H 、 $\text{COOR}4'$ 、 CONH_2 、OH或Hal，

$\text{R}3'$ 為H、烷基、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2H 、 $\text{COOR}4'$ 、 CONH_2 、 CD_3 、OH或Hal，

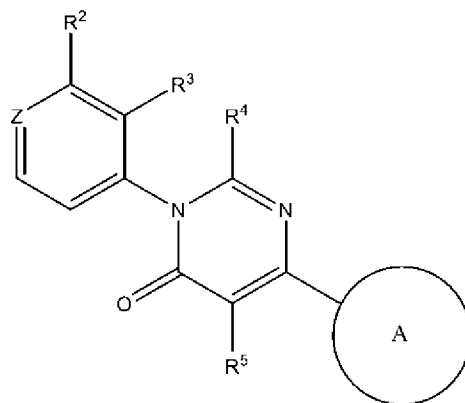
$\text{R}4'$ 為H或烷基

Hal 為F、Cl、Br或I，

n 為0、1、2或3，

及其醫藥學上可接受之鹽。

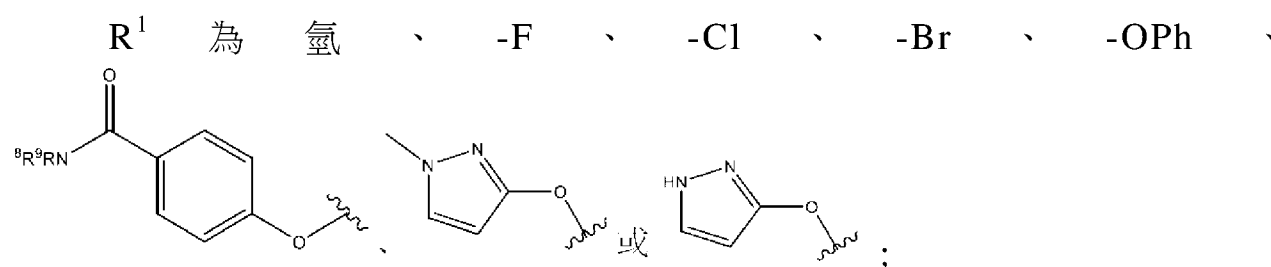
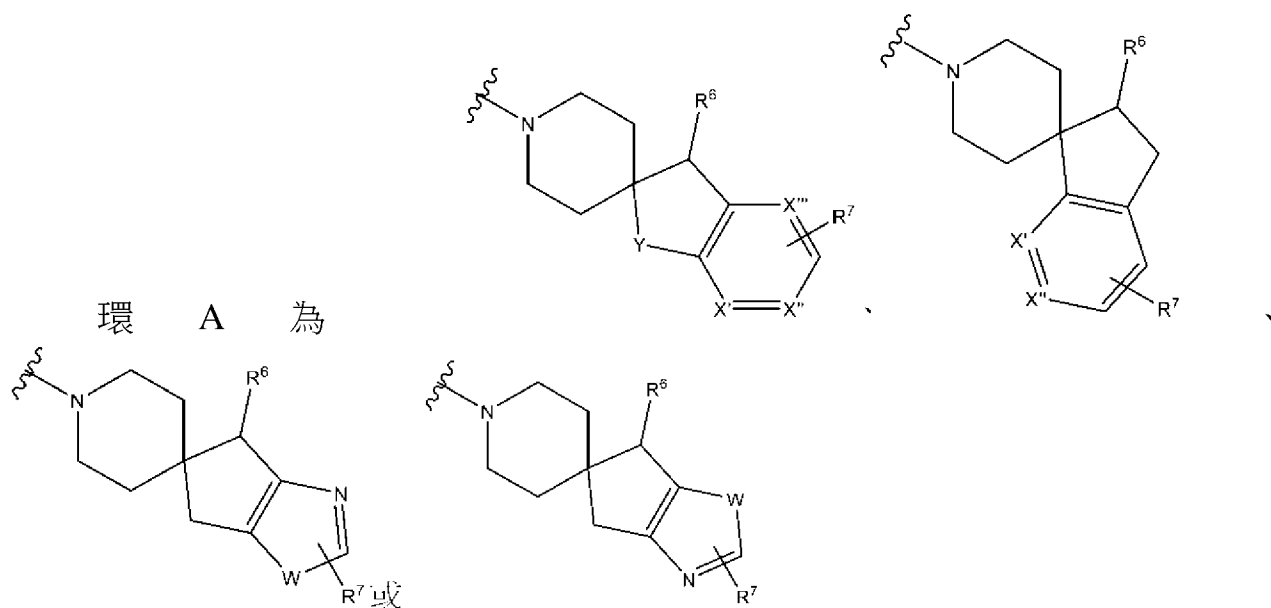
【0022】 本發明之一個實施例為根據式(I)之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中



R^2 及 R^3 中之每一者獨立地選自氫、-CF₃、-Cl、-Br、-F、-CN、-NH₂、-OCH₃及-CH₃；

R^4 及 R^5 中之每一者獨立地選自氫、-Br、-Cl、-CF₃、-CH₃、-CD₃及-NH₂；

R^6 為-NH₂；

R^7 為氫、-Cl、-Br、-F、-CN、-OCH₃、-CH₃或-NH₂；

R^8 及 R^9 中之每一者獨立地為氫或甲基；

各W為S或O；

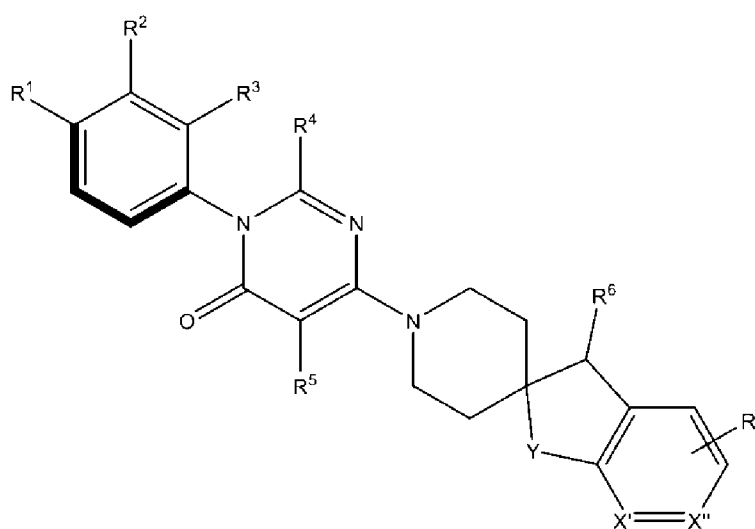
Z為N或-CR¹；

各X'及X''為-CH-或-N-，其限制條件為X'及X''二者不同時為N；及當Y存在時為-CH₂-或-O-。

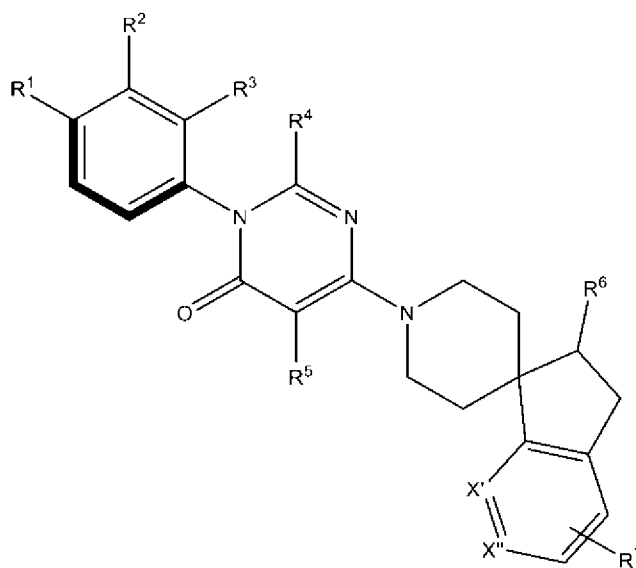
【0023】 此實施例之一個態樣為式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為N。

【0024】 此實施例之另一態樣為式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為C-R¹。

【0025】 本發明之另一實施例為根據式(Ia')或式(Ib')之化合物：



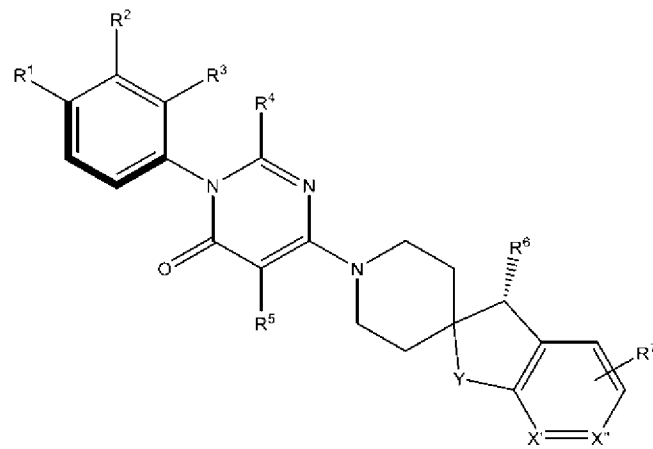
Ia'



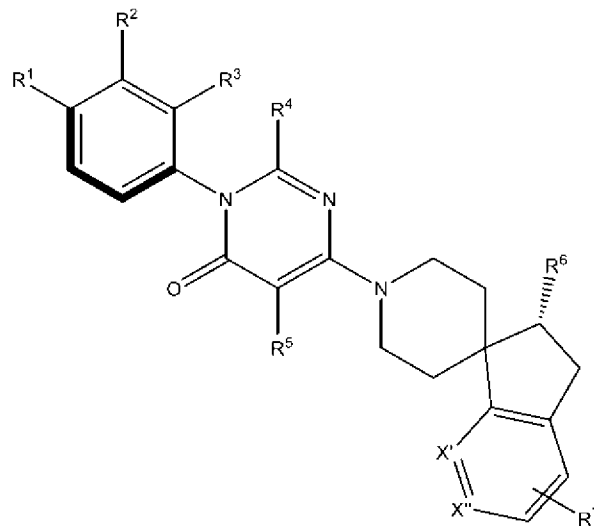
Ib'

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 本發明之另一實施例為根據式(Ia'')或式(Ib'')之化合物：



Ia''



Ib''

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0027】 本發明之一個態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫或-F。

【0028】 本發明之第二態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫。

【0029】 本發明之第三態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²及R³獨立地為-Cl、-Br、-

F、-CN、-OCH₃或-CH₃。

【0030】本發明之第四態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²及R³均為-Cl。

【0031】本發明之第五態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴及R⁵獨立地為-CH₃或-NH₂。

【0032】本發明之第六態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴及R⁵均為-CH₃。

【0033】本發明之第七態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為-NH₂。

【0034】本發明之第八態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為氫。

【0035】本發明之第九態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X'為N且X''為CH。

【0036】本發明之第十態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X'為CH且X''為N。

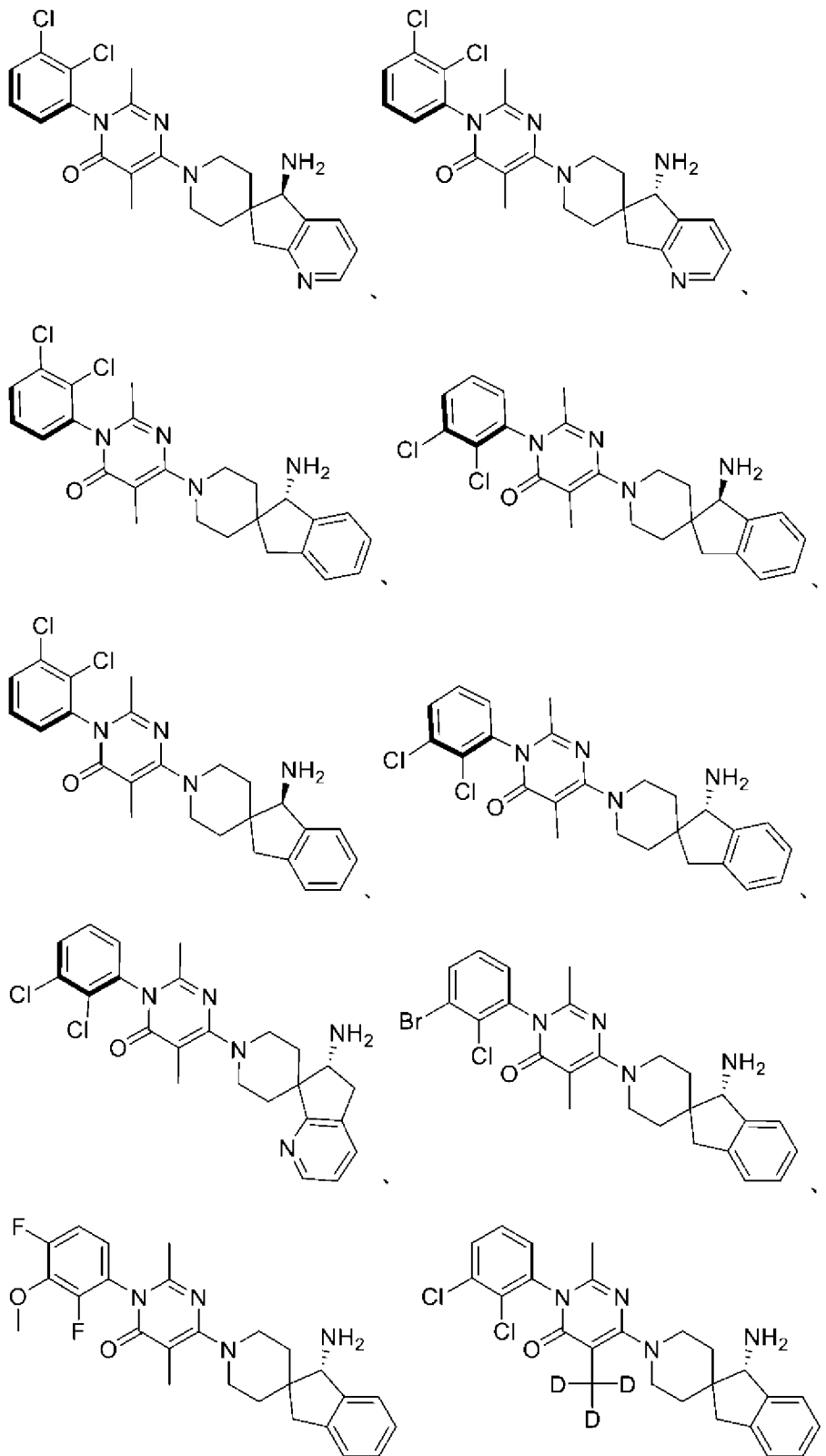
【0037】本發明之第十一態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X'及X''均為CH。

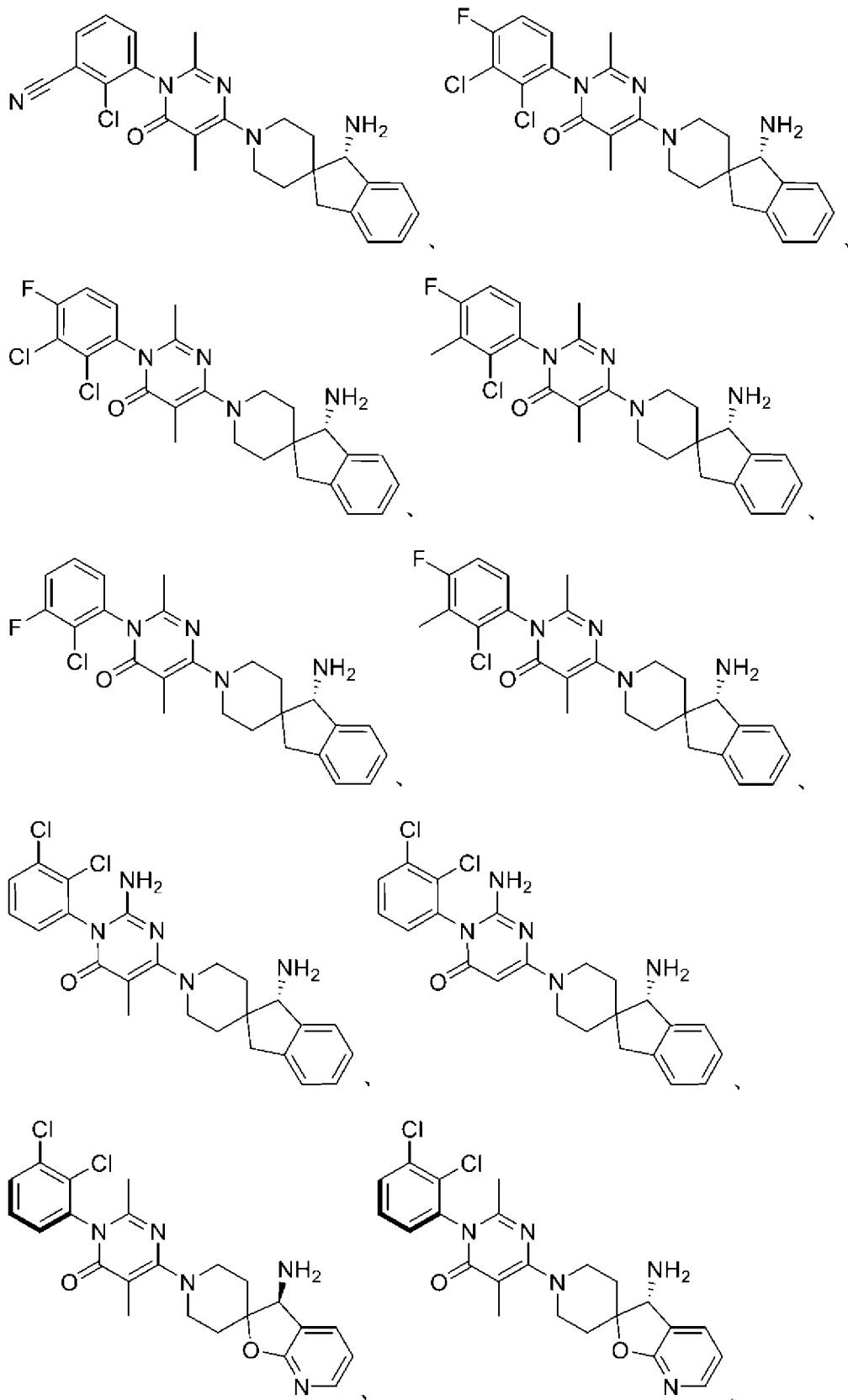
【0038】本發明之第十二態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中當Y存在時為O。

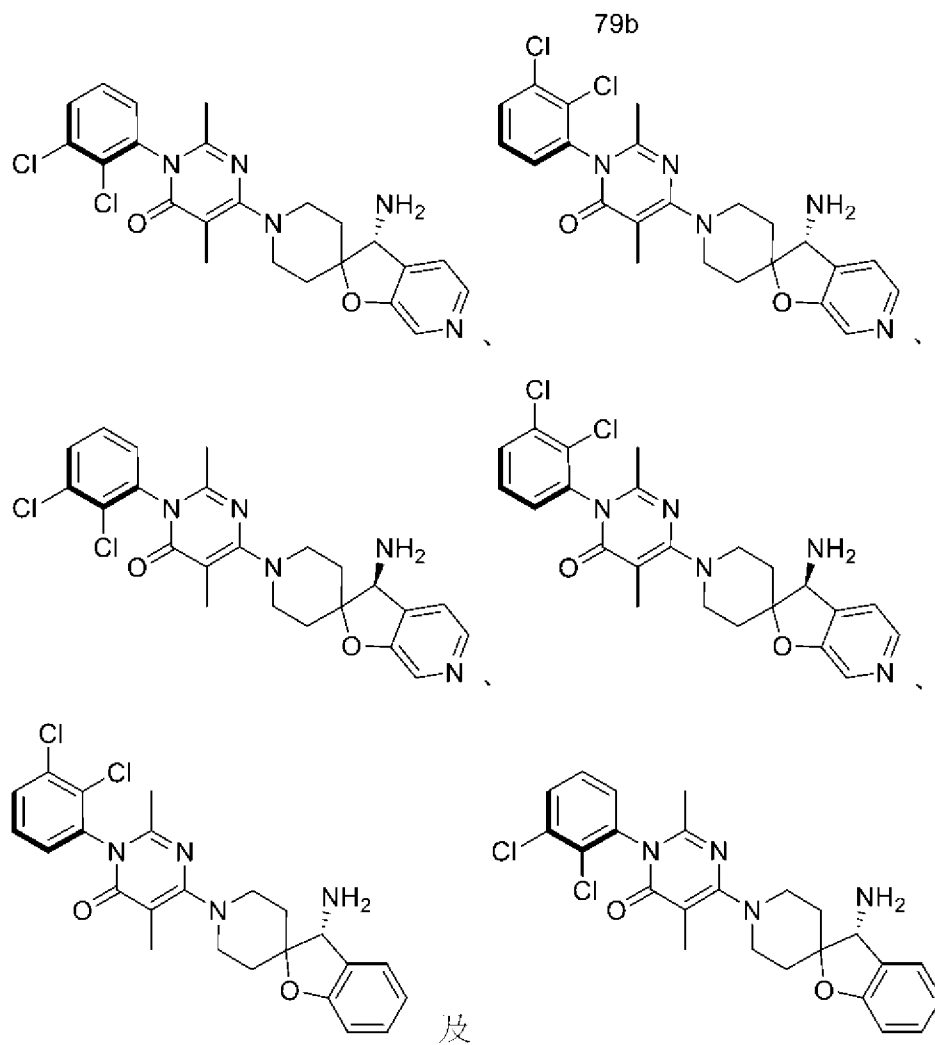
【0039】本發明之第十三態樣為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中當Y存在時為CH₂。

【0040】本發明之一個實施例為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任

一者之化合物，其選自由以下組成之群：



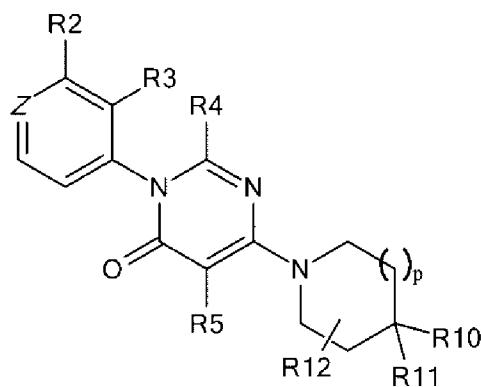




上可接受之鹽。

【0041】 另一實施例為選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

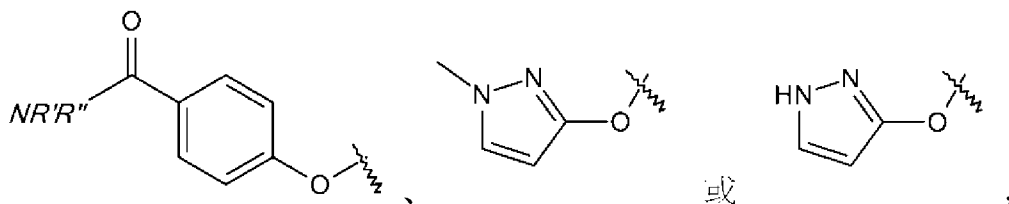
【0042】 本發明之另一實施例為根據式II之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

Z為CR¹或N；

R¹ 為 氫、-OH、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OPh、



R²及R³中之每一者獨立地選自氫、-CF₃、-Cl、-Br、-F、-CN、-NH₂、-OCH₃及-CH₃；

R⁴及R⁵中之每一者獨立地選自氫、-Br、-Cl、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、-CD₃、環丙基、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃羥基烷基、C₁-C₃硫烷基及-NH₂；

R¹⁰及R¹¹中之每一者獨立地選自氫、-OH、-NR'R''、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₃羥基烷基、C₁-C₃羥基(胺基)烷基、C₁-C₃鹵烷基及5-7員雜環基，其中該雜環基視情況經選自甲基、乙基、-OH、-NH₂、-CH₂NH₂及-CH₂OH之1-3個基團取代；

或R¹⁰及R¹¹可與其所連接之碳原子連在一起形成3-10員環烷基或4-11員雜環基，其各者視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、丙基、異丙基、-OH、-NH₂、-Br、-Cl、-F、C₁-C₃鹵基烷基、C₁-C₃胺基烷基及C₁-C₃羥基烷基；

R¹²為氫、-OH、C₁-C₃烷基、-NH₂、-Cl、-Br、-F、C₁-C₃氫烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃胺基烷基；或

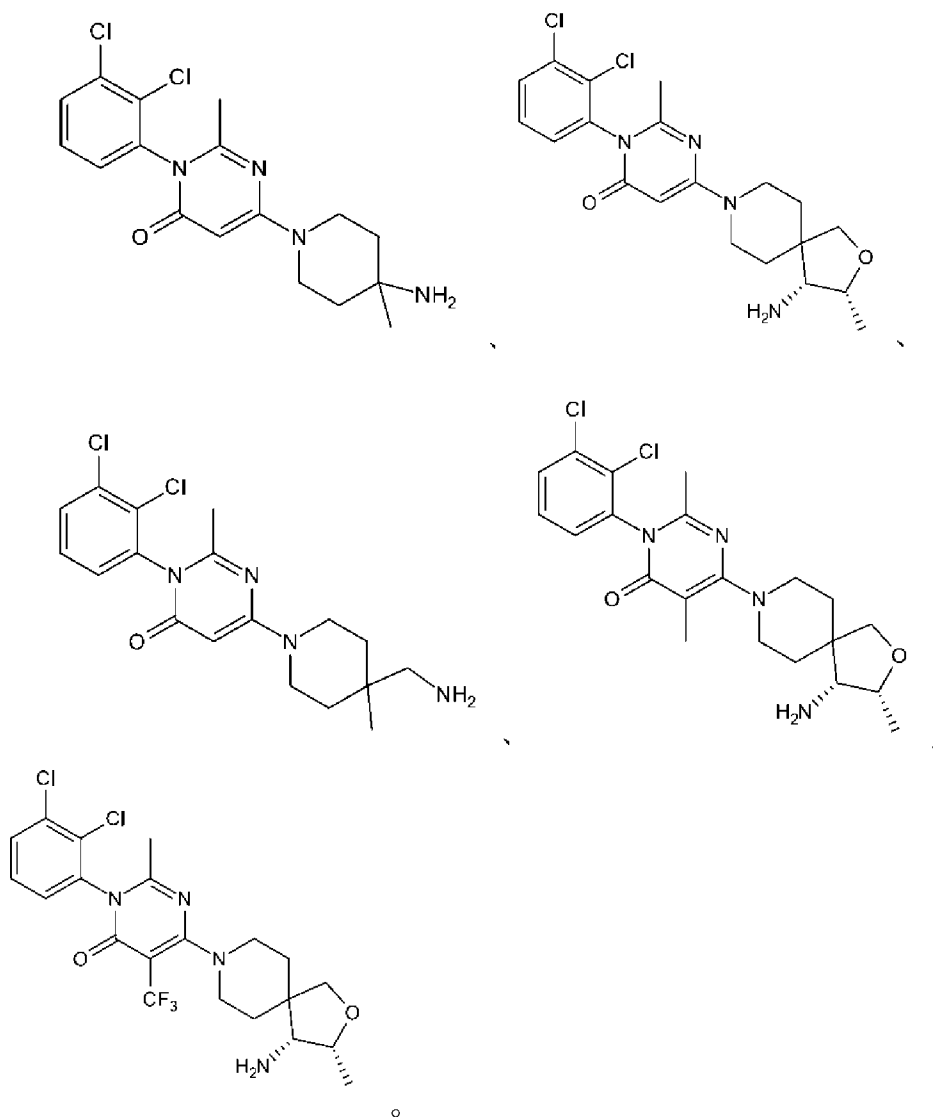
當R¹²在碳原子α至R¹⁰上時，R¹²可與其各自連接之含氮環的R¹⁰及兩個碳原子連在一起形成5-6員稠合雙環或三環雜環基環，其視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、丙基、異丙基、-OH、-

NH_2 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 胺基烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羥基烷基；

R' 及 R'' 中之每一者獨立地為 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (4-羥基環己基)、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥基烷氧基及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羥基烷基；及

p 為0、1或2；

且其中該化合物不為



【0043】 另一實施例為根據式II之化合物，其中 Z 為 N 。

【0044】 另一實施例為根據式II之化合物，其中 Z 為 C-R^1 。在此實施例之一個態樣中， R^1 為氫、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{F}$ 。在實施例之另一態樣中， R^1 為氫。

【0045】本發明之一個實施例為根據式II之化合物，其中 R^2 及 R^3 獨立地選自-Cl、-Br、-F、-CF₃、-OCH₃及-CN。另一實施例為根據式II之化合物，其中 R^3 為-Cl、-Br或-F。此實施例之一個態樣為其中 R^2 及 R^3 皆為-Cl。

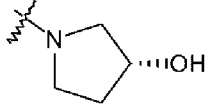
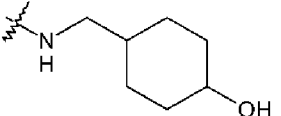
【0046】一個實施例為根據式II之化合物，其中Z為CR¹，R¹為H，且 R^2 及 R^3 皆為-Cl。

【0047】另一實施例為根據式II之化合物，其中 R^4 選自-CH₃、-NH₂、-CF₂H、氫、-CF₃、乙基、異丙基、-CD₃、-OCH₃及-CH₂CH₂OH。在此實施例之一個態樣中， R^4 選自-CH₃、-NH₂、氫及-CF₂H。在此實施例之另一態樣中， R^4 為-CH₃或-NH₂。在此實施例之另一態樣中， R^4 為-CH₃。

【0048】另一實施例為根據式II之化合物，其中 R^5 選自-CH₃、-NH₂、-CF₂H、氫、-CF₃、乙基、異丙基、-CD₃、-OCH₃及-CH₂CH₂OH。在此實施例之一個態樣中， R^5 選自氫、-CH₃、-CF₃、乙基、異丙基、-CD₃、-OCH₃及-CH₂CH₂OH。在此實施例之另一態樣中， R^5 為-CH₃。

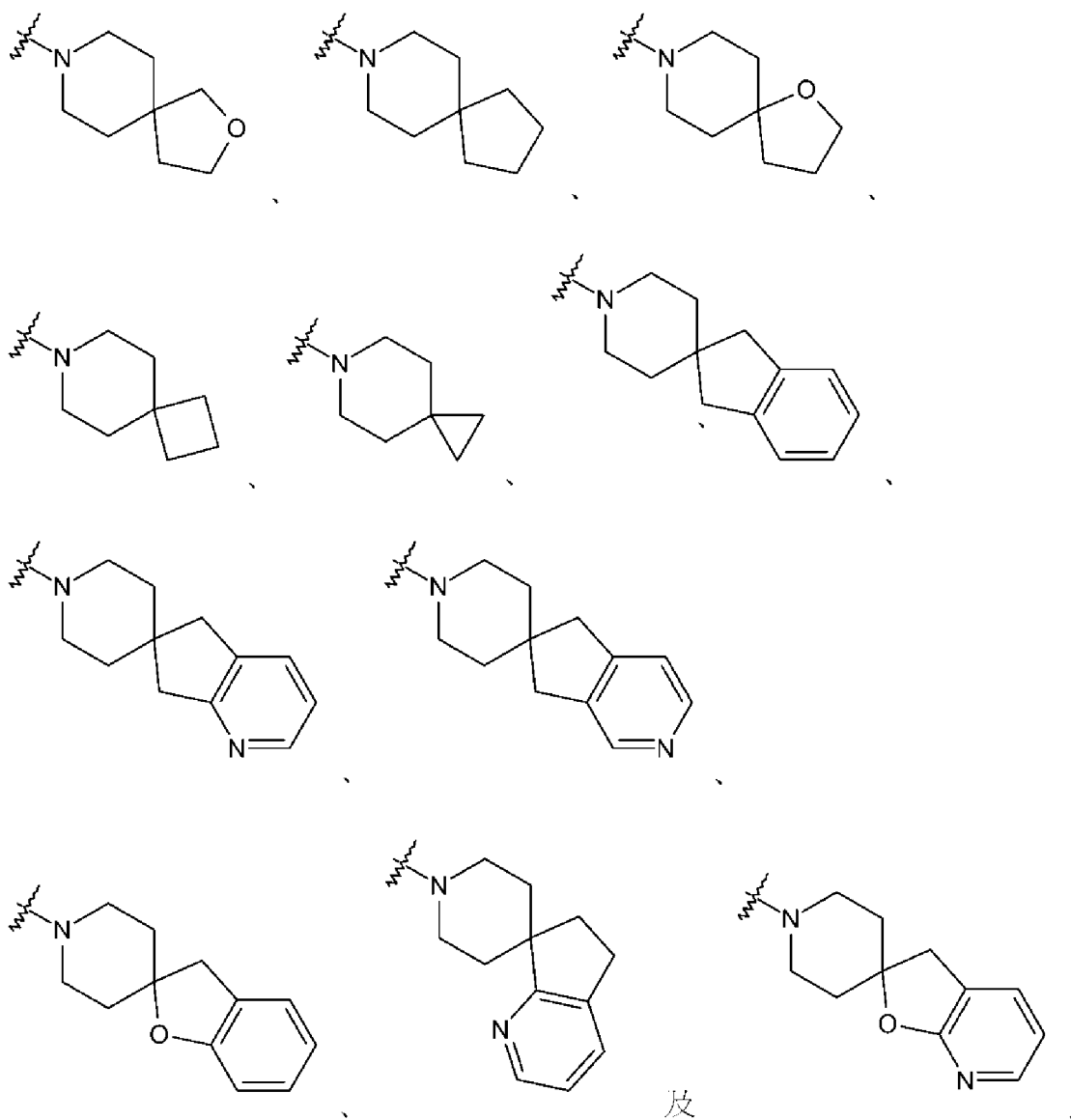
【0049】本發明之一個實施例為根據式II之化合物，其中 R^4 及 R^5 皆為-CH₃。

【0050】本發明之一個實施例為根據式II之化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 中之每一者獨立地選自氫、-OH、-NR'R''、C₁-C₃胺基烷基、C₁-C₃羥基烷基、C₁-C₃羥基(胺基)烷基、C₁-C₃鹵烷基及5-7員雜環基，其中雜環基視情況經1-3個選自甲基、乙基、-OH、-NH₂、-CH₂NH₂及-CH₂OH之基團取代。在此實施例之一個態樣中，p為1或2；且 R^{10} 及 R^{11} 選自氫、-NH₂、

C_1-C_3 胺基烷基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 羥基烷基及-OH，其中 R^{10} 及 R^{11} 皆不為氫。在此實施例之另一態樣中， p 為1；且 R^{10} 及 R^{11} 選自氫、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CHOHCH_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CHOHCH_2OCH_3)$ 、 $-CHOHCH_2NH_2$ 、及，其中 R^{10} 及 R^{11} 皆不為氫。在此實施例之額外態樣中， R^{10} 及 R^{11} 中之一者為 $-NH_2$ 或 $-CH_2NH_2$ 。

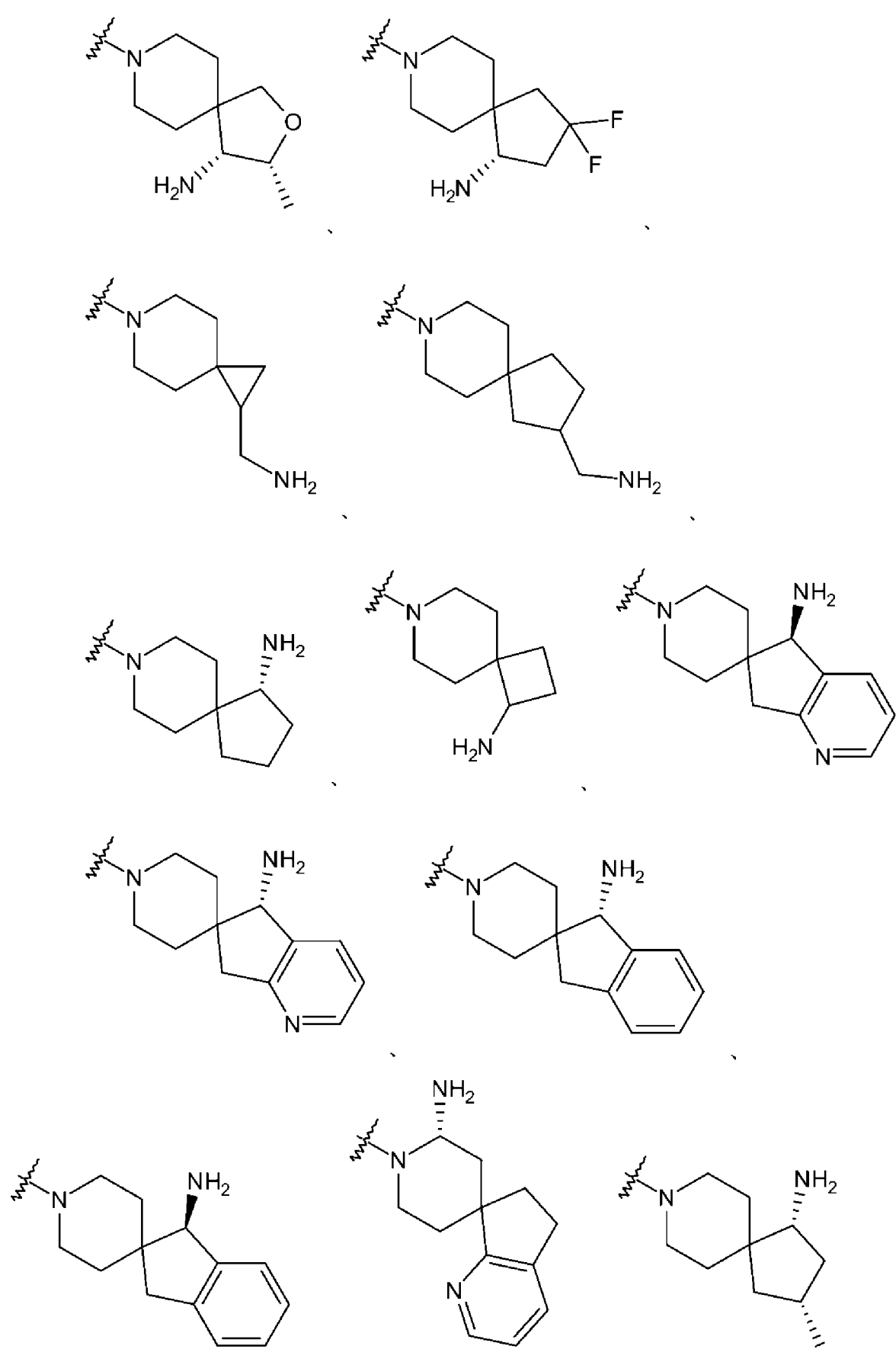
【0051】本發明之一個實施例為式II之化合物，其中 p 為2，且 R^{10} 及 R^{11} 選自 $-NH_2$ 及 $-C_1-C_3$ 羥基烷基。

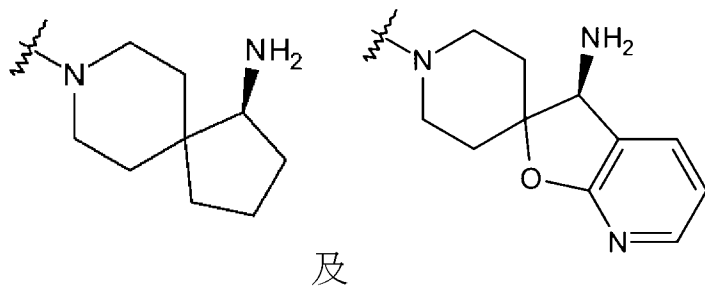
【0052】本發明之另一實施例為根據式II之化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子結合在一起以形成3-10員環烷基或4-11員雜環基，其各者視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、丙基、異丙基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 C_1-C_3 鹵烷基、 C_1-C_3 胺基烷基及 C_1-C_3 羥基烷基。在此實施例之一個態樣中， p 為1；且 R^{10} 及 R^{11} 與其所結合之哌啶基部分之碳原子結合在一起以形成如所展示之基團(包括哌啶基部分)：



其中由 R^{10} 及 R^{11} 形成之各環獨立地且視情況經1-3個選自 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 及 $-F$ 之基團取代。在此實施例之一個態樣中，由 R^{10} 及 R^{11} 形成之環經 $-NH_2$ 或 $-CH_2NH_2$ 中之至少一者取代。

【0053】本發明之另一實施例為根據式II之化合物，其中 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之碳原子結合在一起以形成選自以下之基團：





【0054】 另一實施例為根據式II之化合物，其中R¹²為氫。

【0055】 本發明之一個實施例為一種醫藥組合物，其包含根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、佐劑及/或賦形劑。

【0056】 本發明之一個實施例為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。

【0057】 在此實施例之一個態樣中，該癌症係選自急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮癌、子宮增生、絨膜癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、胃癌、泌尿生殖癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌癌瘤、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰臟胰島素瘤、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓白血病、淋巴球性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅細胞增多症、原發性腦癌瘤、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)。

【0058】 在此實施例之另一態樣中，該癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、骨肉瘤、黑色素瘤及腎癌。

【0059】 在此實施例之另一態樣中，根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外治療劑組合投與。

【0060】 在此實施例之一個態樣中，一或多種額外治療劑為EGFR抑制劑、MET抑制劑、PD-L1抑制劑、MEK 1/2抑制劑、TGF- β R路徑抑制劑或其組合。

【0061】 在此實施例之另一態樣中，一或多種額外治療劑為艾必妥(Erbitux)、特潑替尼(tepotinib)、阿維魯單抗(avelumab)、Muc1-TGF β R2 Nb、EGFR-Muc1-ADC、皮馬瑟替(pimasertib)、派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)或其組合。

【0062】 在此實施例之另一態樣中，一或多種額外治療劑為艾必妥、特潑替尼、阿維魯單抗、皮馬瑟替或其組合。

【0063】 本發明之一個實施例為根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療選自由以下組成之群的疾病或病症：老年性黃斑變性、克隆氏病(Crohn's disease)、肝硬化、慢性發炎性相關病症、增殖性糖尿病視網膜病變、增殖性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病、肉芽腫、與器官或組織移植相關之免疫過度增殖、發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、繼發於視網膜低氧之脈管過度增殖及脈管炎。

【0064】 本發明之一個實施例為一種治療有需要患者之癌症的方法，該方法包含向該患者投與有效量之根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0065】 在此方法之一個態樣中，癌症係選自急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮癌、子宮增生、絨膜癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、胃癌、泌尿生殖癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病、卡堡氏肉瘤、腎癌、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌癌瘤、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰臟胰島素瘤、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓白血病、淋巴球性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅細胞增多症、原發性腦癌瘤、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏腫瘤。

【0066】 在此方法之另一態樣中，癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、骨肉瘤、黑色素瘤及腎癌。

【0067】 在此方法之另一實施例中，該方法進一步包含向個體投與一或多種額外治療劑。

【0068】 在此實施例之一個態樣中，一或多種額外治療劑為EGFR抑制劑、MET抑制劑、PD-L1抑制劑、MEK 1/2抑制劑、TGF- β R路徑抑制劑或其組合。

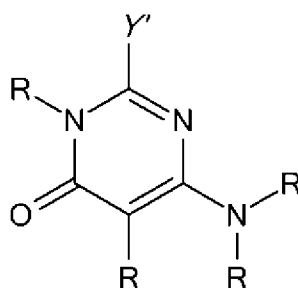
【0069】 在此實施例之另一態樣中，一或多種額外治療劑為艾必妥、特潑替尼、阿維魯單抗、皮馬瑟替或其組合。

【0070】 本發明之一個實施例為一種治療有需要之患者的增殖性疾病或病症的方法，該方法包含向該患者投與有效量之根據式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 在此實施例之一個態樣中，增殖性疾病或病症係選自由以下組成之群：老年性黃斑變性、克隆氏病、肝硬化、慢性發炎性相關病症、增殖性糖尿病視網膜病變、增殖性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病、肉芽腫、與器官或組織移植相關之免疫過度增殖、發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、繼發於視網膜低氧之脈管過度增殖及脈管炎。

【0072】 在本發明之另一實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量之一或多種額外治療劑。

【0073】 本發明較佳地關於根據式Ia之化合物，



Ia

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

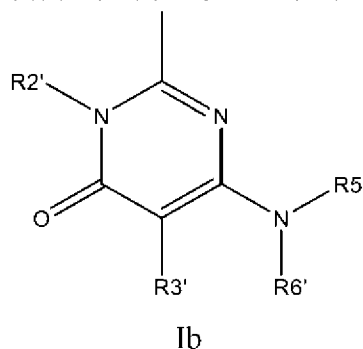
R5'為H或CH₃且R6'為含有獨立地選自N、O及S之3至14個碳原子及0-4個雜原子的單環、雙環或三環烷基、雜環基、雜芳基或雙環烷基芳基，其未經取代或經(CH₂)_nNHR₄'、(CH₂)_nCONH₂、(CH₂)_nCF₂H、

$(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 、Hal或經N-烷基或烷基- NH_2 單取代、雙取代或三取代，其未經取代或經OR4'單取代或雙取代，

或R5'及R6'一起形成含有獨立地選自N、O及S之3至14個碳原子及0-4個雜原子的單環、雙環或三環烷基、雜環基、雜芳基或雙環烷基芳基，其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 或Hal或經N-烷基或烷基- NH_2 單取代、雙取代或三取代，其未經取代或經OR4'單取代或雙取代，

且Y'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0074】 本發明較佳地關於根據式Ib之化合物，



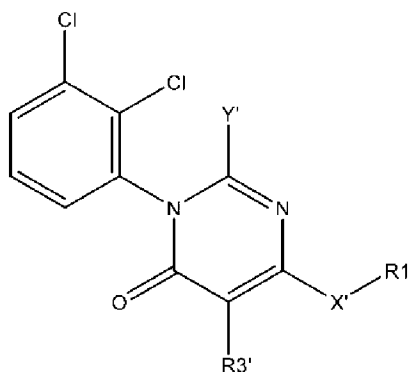
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R5'為H或 CH_3 且R6'為含有獨立地選自N、O及S之3至14個碳原子及0-4個雜原子的單環、雙環或三環烷基、雜環基、雜芳基或雙環烷基芳基，其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 或Hal或經N-烷基或烷基- NH_2 單取代、雙取代或三取代，其未經取代或經OR4'單取代或雙取代，

或R5'及R6'一起形成含有獨立地選自N、O及S之3至14個碳原子及0-4個雜原子的單環、雙環或三環烷基、雜環基、雜芳基或雙環烷基芳基，其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 或Hal或經N-烷基或烷基- NH_2 單取

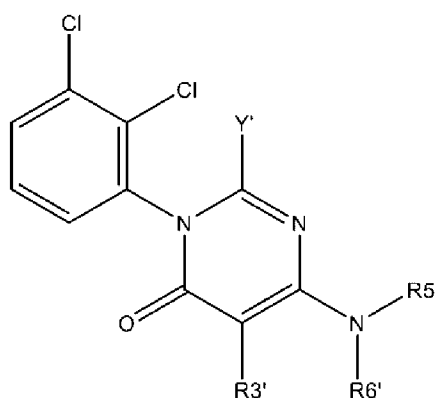
代、雙取代或三取代，其未經取代或經OR4'單取代或雙取代，
且R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0075】 本發明較佳地關於根據式Ic之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y'、X'、R1'及R3'具有如上文所揭示之含義。

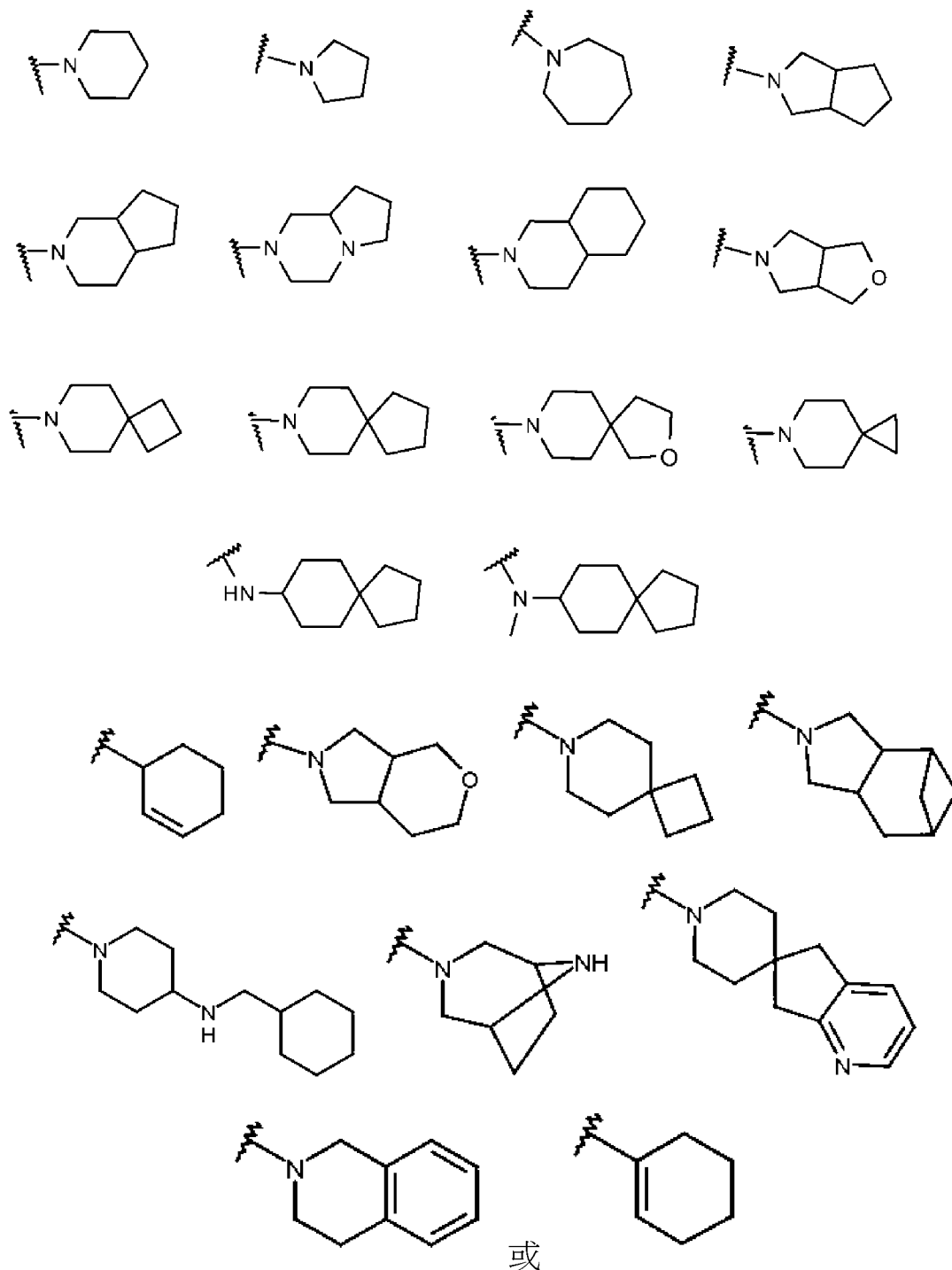
【0076】 本發明較佳地關於根據式Id之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y'、R3'、R5'及R6'具有如上文所揭示之含義。

【0077】 本發明較佳地關於根據式I*之化合物，其中X'為單鍵且R1'為未經取代或經(CH₂)_nNHR4'、(CH₂)_nCONH₂、(CH₂)_nCF₂H、(CH₂)_nCF₃、(CH₂)_nOH、烷基、=O或Hal或經N-烷基或烷基-NH₂單取代、雙取代或三取代的單環、雙環或三環烷基、雜環基，其未經取代或經OR4'單取代或雙取代，且其中Y'、R2'及R3'具有上文所揭示含義。

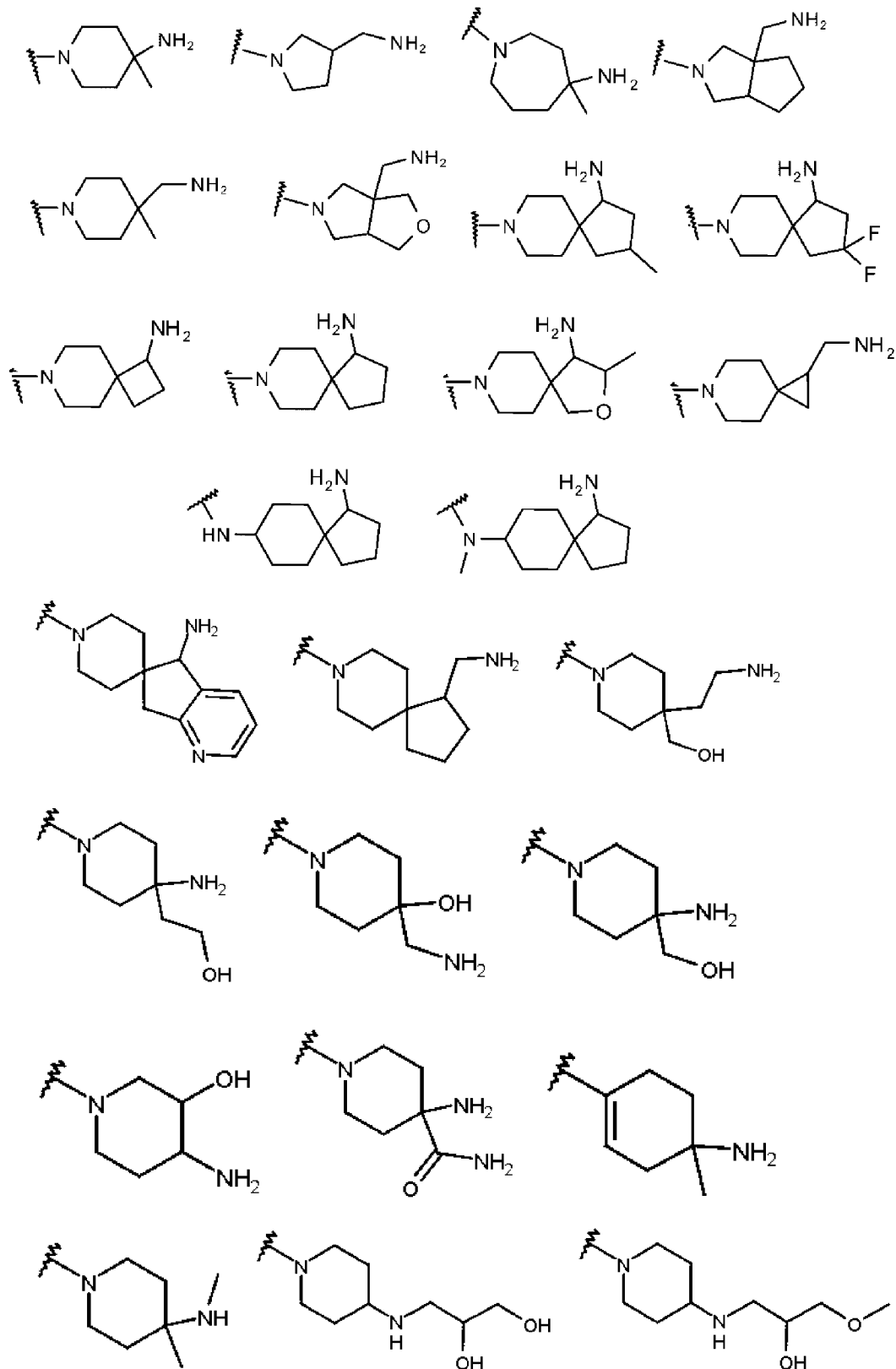
【0078】 本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中X'-R1'為以下結構中之一者：

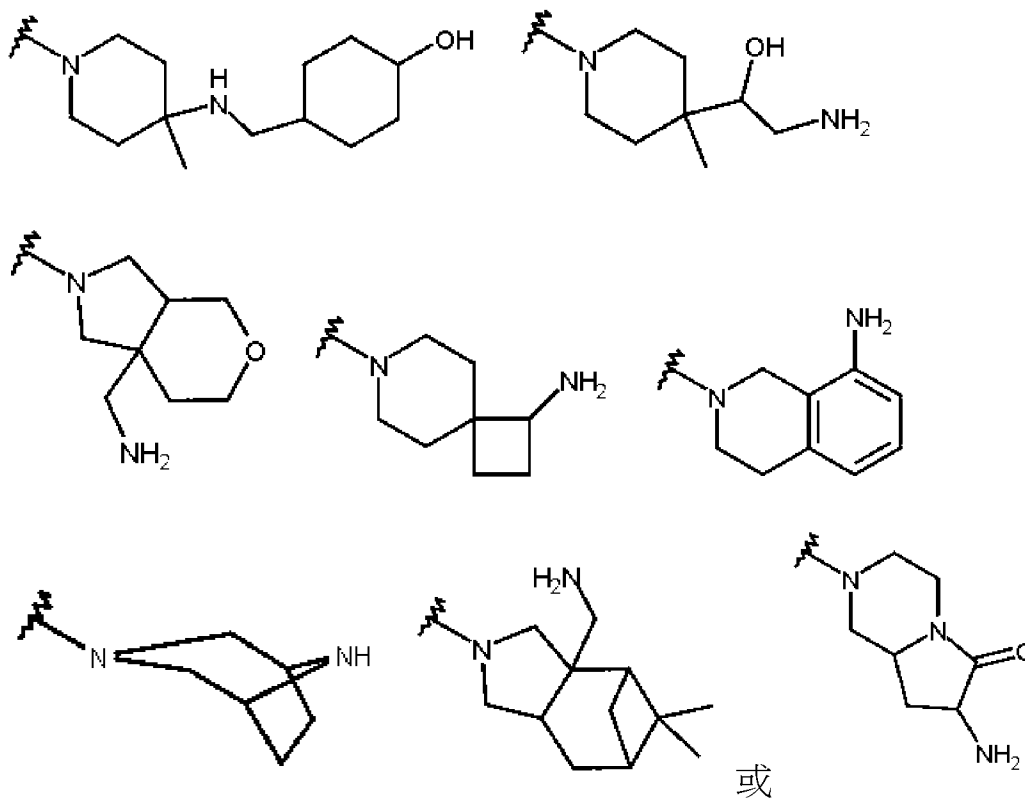


其未經取代或經 $(\text{CH}_2)_n\text{NHR}4'$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、烷基、 $=\text{O}$ 或 Hal 或經 N-烷基或烷基- NH_2 單取代、雙取代或三取代，其未經取代或經 $\text{OR}4'$ 單取代或雙取代，

且其中Y'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0079】本發明更佳地關於一種根據式I之化合物，其中X'-R1'為以下結構中之一者：





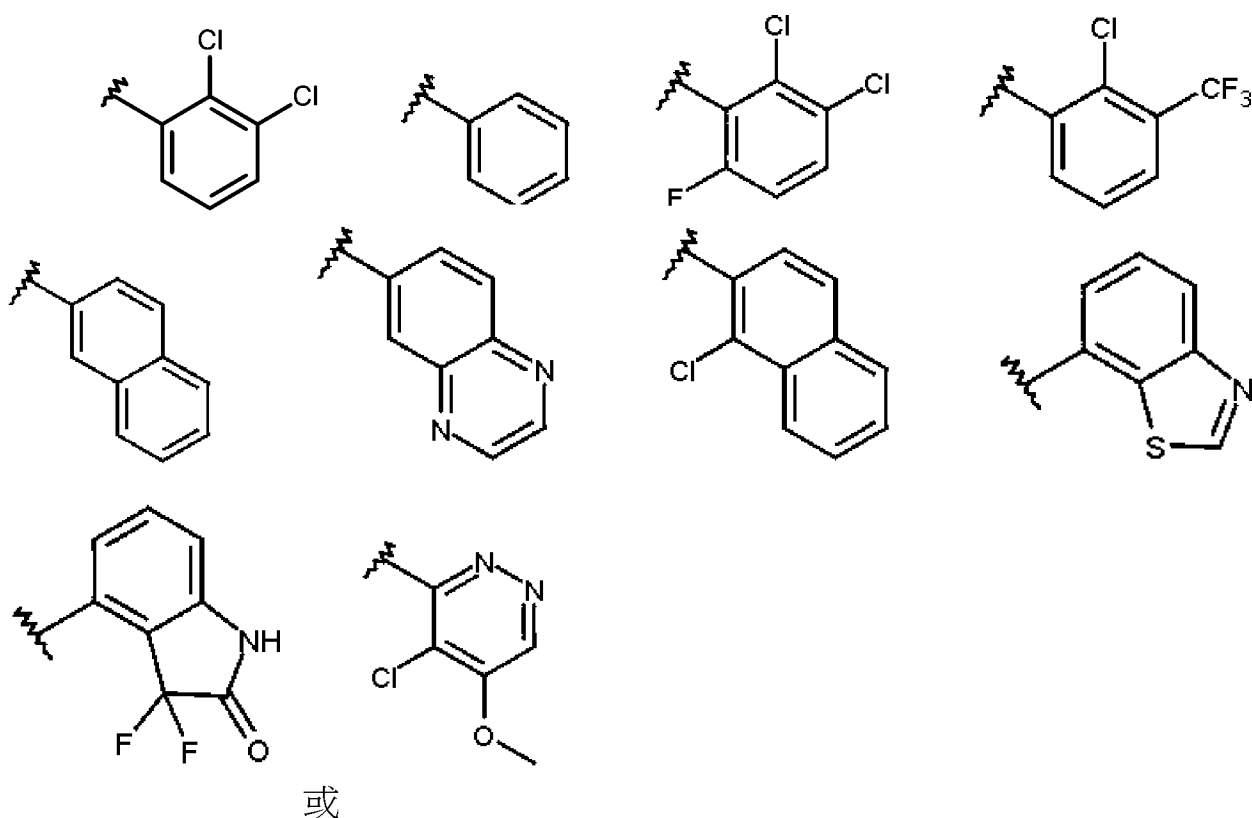
且其中Y'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0080】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R2'為在鄰位或間位或在鄰位及間位經取代之芳基或雜芳基，且Y'、X'、R1'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0081】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R2'為在鄰位及間位經Hal、=O、OMe、CF₃或OCF₃取代之芳基或雜芳基，且Y'、X'、R1'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0082】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R2'為未經取代或經Hal單取代、雙取代或三取代之苯基，且其中Y'、X'、R1'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0083】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R2'為以下結構中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y'、X'、R1'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0084】 本發明較佳地關於根據式I*之化合物，其中R3'為H、烷基、NH₂、CF₃、COOR₄'、CD₃或Hal，且其中Y'、X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0085】 本發明較佳地關於根據式I*之化合物，其中R3'為NH₂，且其中Y'、X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0086】 本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R3'為CH₃，且其中Y'、X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0087】 本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R3'為H，且其中Y'、X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0088】 本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中R3'為Hal，且其中Y'、X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0089】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中X'為單鍵、-NH-或-N(CH₃)-，且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0090】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中X'為(CH₂)_n或O，且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

【0091】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中X'為單鍵，且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

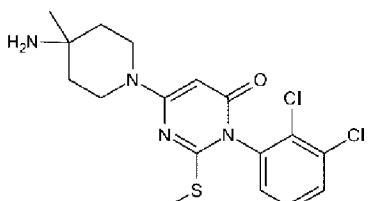
【0092】本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中Y'為H、NH₂、烷基、S-烷基、CF₂H或Hal，且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

本發明較佳地關於一種根據式I*之化合物，其中Y'為NH₂，且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

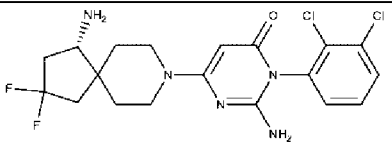
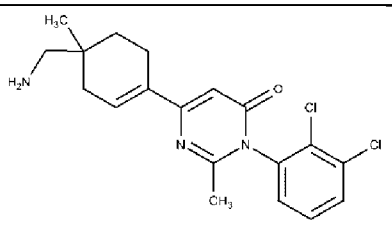
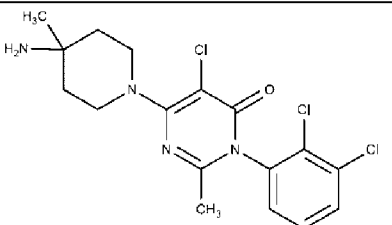
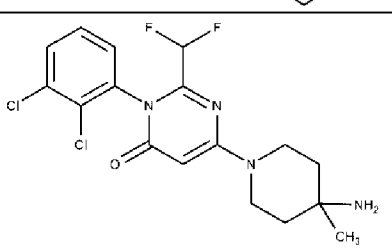
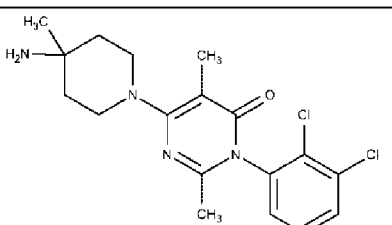
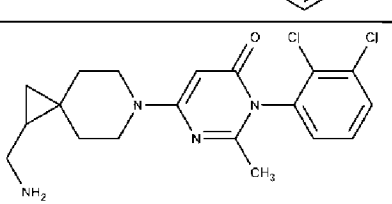
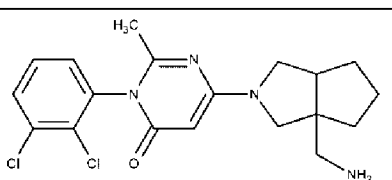
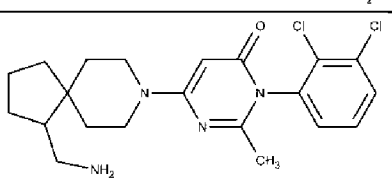
【0093】尤其較佳為一種根據式I*之化合物，其中Y'為CH₃且其中Y'、R1'、R2'及R3'具有如上文所揭示之含義。

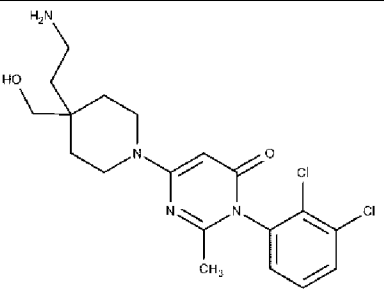
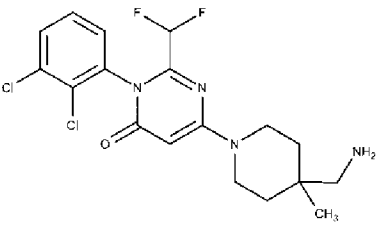
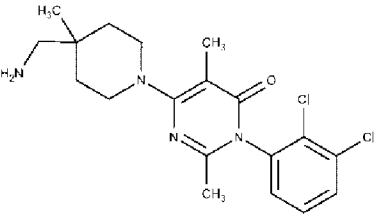
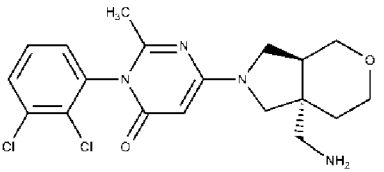
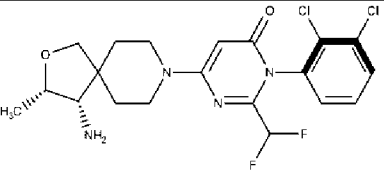
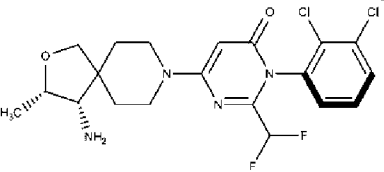
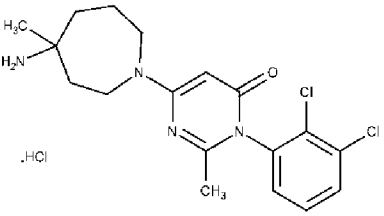
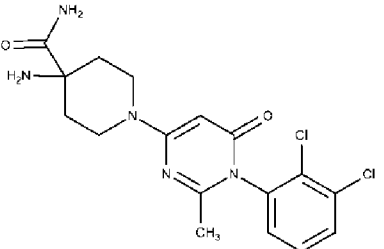
【0094】尤其較佳為一種根據式I*之化合物，其中Y'及R3'為CH₃，且其中X'、R1'及R2'具有如上文所揭示之含義。

【0095】本發明之一個實施例為選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其包括由以下組成之群：

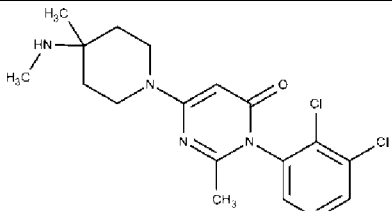
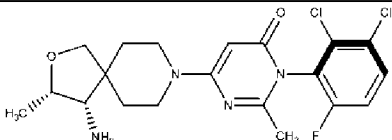
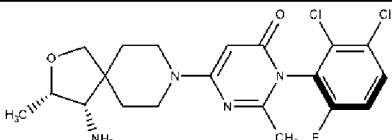
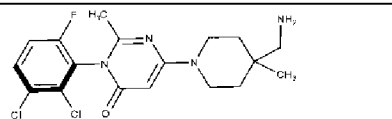
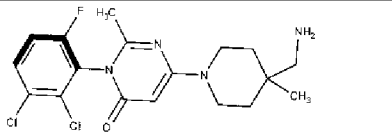
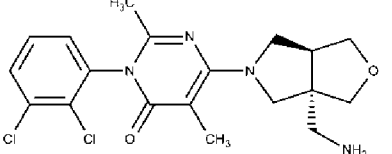
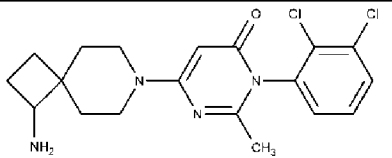
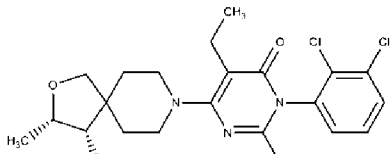
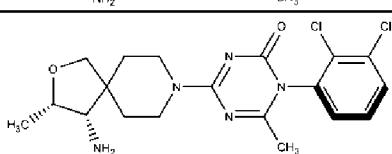
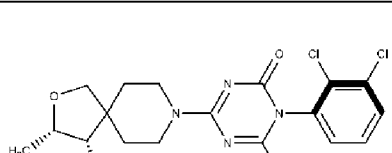
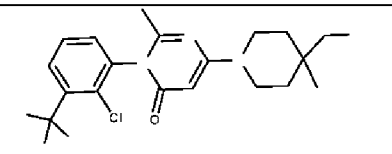
No.	結構	化學名稱
1		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

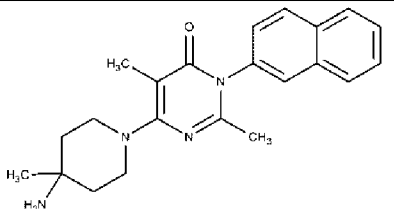
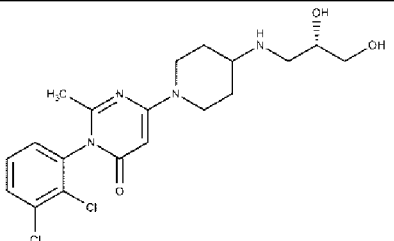
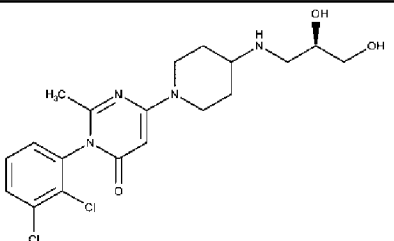
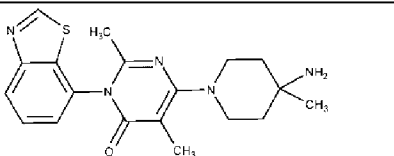
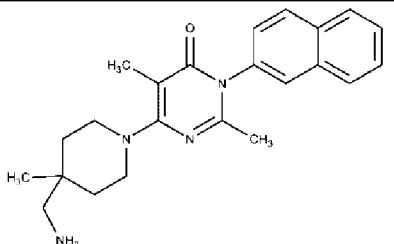
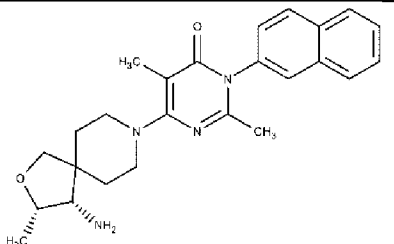
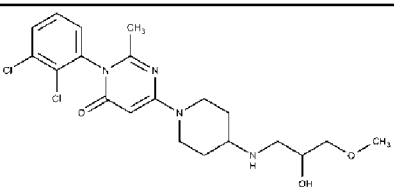
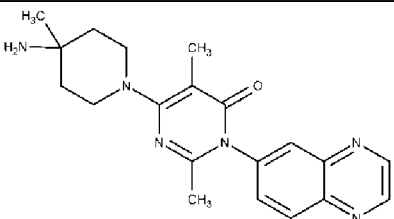
2		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
2a		(3P)-6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
2b		(3M)-6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
3		6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
3a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
3b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
4		6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
5		2-胺基-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
6a		(+/-)-(3M)-6-[(4S)-4-胺基-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
6b		(+/-)-(3P)-6-[(4S)-4-胺基-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
7		6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-2-甲基-3-苯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

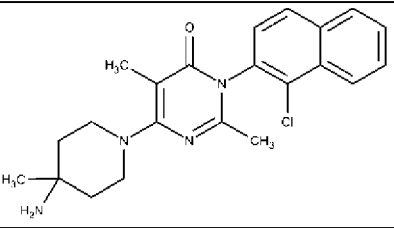
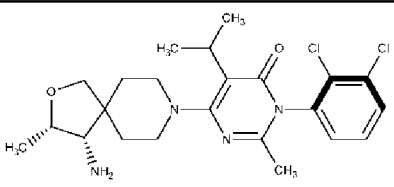
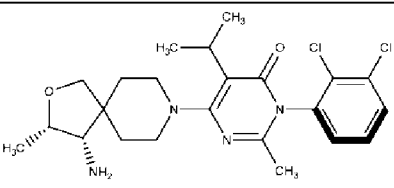
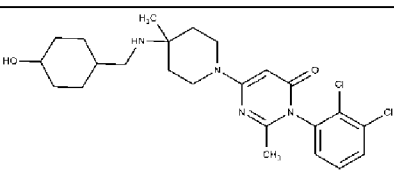
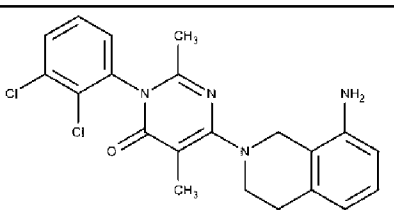
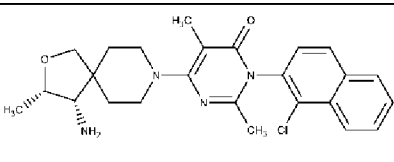
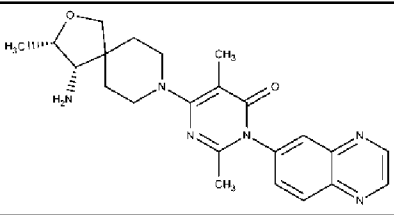
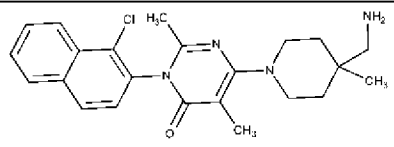
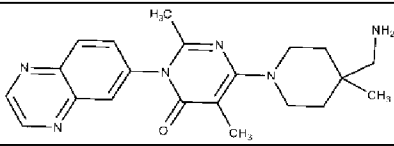
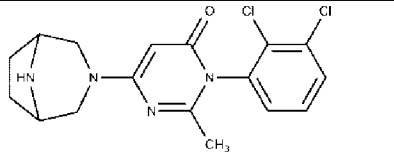
8		2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-3,3-二氟-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
9		6-[4-(胺基甲基)-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
10		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
11		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
12		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
13		6-[1-(胺基甲基)-6-氮螺[2.5]辛-6-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
14		6-[3a-(胺基甲基)-八氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
15		6-[1-(胺基甲基)-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

16		6-[4-(2-胺基乙基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
17		6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
18		6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
19		(±)-6-[(3aS,7aR)-7a-(胺基甲基)-八氫哌喃[3,4-c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
20a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
20b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
21		6-(4-胺基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮氫氯化物
22		4-胺基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]哌啶-4-甲醯胺

23a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
23b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
24		6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
25		(+/-)-6-[(3aS,6aR)-3a-(胺基甲基)-八氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
26		6-[4-胺基-4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
27		6-{(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
28		6-[4-(胺基甲基)-4-羥基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
29		6-[4-胺基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
30		(+/-)-6-[(3S,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

31		3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-[4-甲基-4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮
32a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
32b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
33a		(3P)-6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
33b		(3M)-6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
34		(+/-)-6-[(3aS,6aS)-3a-(胺基甲基)-六氫-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
35		6-1-胺基-7-氮螺[3.5]壬烷-7-基-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
36		6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-乙基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
37a		(1M)-4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1,2-二氫-1,3,5-三嗪-2-酮
37b		(1P)-4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1,2-二氫-1,3,5-三嗪-2-酮
38		6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

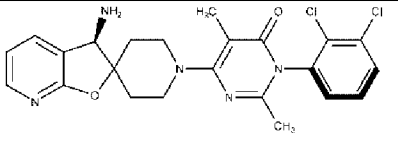
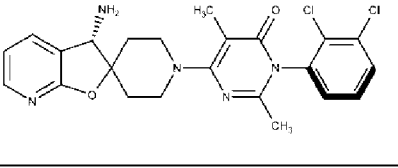
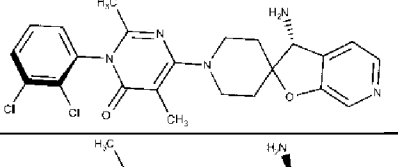
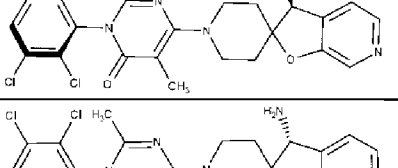
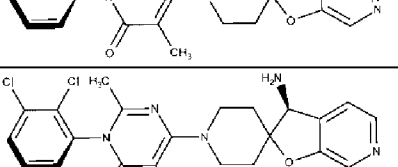
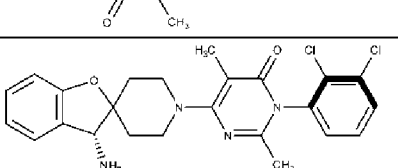
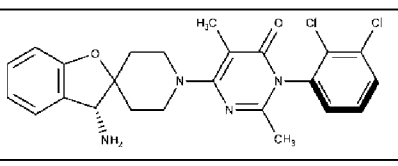
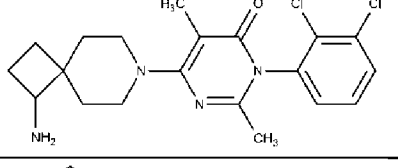
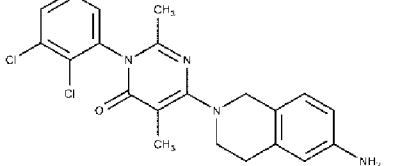
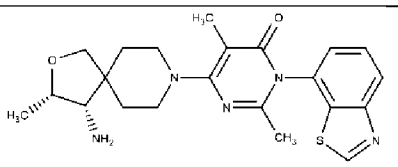
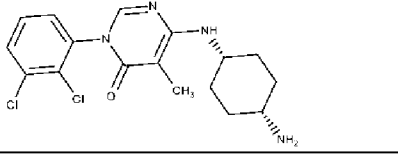
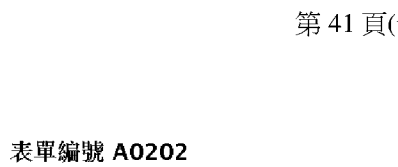
39		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-2,5-二甲基-3-萘-2-基-3H-嘧啶-4-酮
41		3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(2R)-2,3-二羥基丙基]胺基)哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
42		3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基)哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
43		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-苯并噻唑-7-基-2,5-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
44		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-2,5-二甲基-3-萘-2-基-3H-嘧啶-4-酮
45		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-2,5-二甲基-3-萘-2-基-3H-嘧啶-4-酮
46		3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)-胺基]哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
47		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-2,5-二甲基-3-喹啉-6-基-3H-嘧啶-4-酮

48		6-(4-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(1-氯-萘-2-基)-2,5-二甲基-3H-噁啶-4-酮
49a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氯螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(丙-2-基)-3,4-二氫噁啶-4-酮
49b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氯螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(丙-2-基)-3,4-二氫噁啶-4-酮
50		3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-((4-羥基環己基)甲基)胺基)-4-甲基哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫噁啶-4-酮
51		6-(8-胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫噁啶-4-酮
52		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氯雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(1-氯-萘-2-基)-2,5-二甲基-3H-噁啶-4-酮
53		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氯雜-螺[4.5]癸-8-基)-2,5-二甲基-3-喹啉-6-基-3H-噁啶-4-酮
54		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(1-氯-萘-2-基)-2,5-二甲基-3H-噁啶-4-酮
55		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-2,5-二甲基-3-喹啉-6-基-3H-噁啶-4-酮
56		6-3,8-二氯二環[3.2.1]辛-3-基-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫噁啶-4-酮

57a		(+/-)-(3M)-6-{4-[(1S)-2-胺基-1-羥基乙基]-4-甲基哌啶-1-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
57b		(+/-)-(3P)-6-{4-[(1S)-2-胺基-1-羥基乙基]-4-甲基哌啶-1-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
58a		(+/-)-(3M)-6-4-[(1R)-4-胺基-4-(2,2-二氟乙基)氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
58b		(+/-)-(3P)-6-4-[(1R)-4-胺基-4-(2,2-二氟乙基)氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
59		6-[(3aR,6aS)-3a-(胺基甲基)-5-羥基-八氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
60		6-[2-(胺基甲基)-9,9-二甲基-4-氮雜環[6.1.1.0 ^{2,6}]癸-4-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
61		6-7-胺基-6-側氧基-八氫吡咯[1,2-a]吡嗪-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
62a		(3P)-6-[(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
62b		(3M)-6-[(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
63		6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(² H ₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
63a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(D ₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

63b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(D ₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
66a		(3P)-6-[(5R)-5-胺基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
66b		(3M)-6-[(5S)-5-胺基-5,7-二氫螺[環戊[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
67a		(3P)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
67b		(3M)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
70		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘧啶-4-酮
71a		3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-甲基[(反)-4-胺基-4-甲基環己基]胺基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
71b		3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-甲基[(順)-4-胺基-4-甲基環己基]胺基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
72a		(+/-)-(3P)-3-(2,3-二氯苯基)-6-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基}-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
72b		(+/-)-(3M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基}-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
73a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

73b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
74a		(3M)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
74b		(3P)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
74c		(3M)-6-[(1R)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
74d		(3P)-6-[(1R)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
75		(3M)-6-[(6R)-6-胺基-5,6-二氫螺[環戊[b]吡啶-7,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
76		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-(2-羥基乙基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮氫氯化物
77		(3M)-6-[(1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
78a		(3P)-2-胺基-6-[(1S)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
78b		(3P)-2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
78c		(3M)-2-胺基-6-[(1S)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
78d		(3M)-2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

79a		(3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
79b		(3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
80a		(3P)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮
80b		(3P)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮
80c		(3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮
80d		(3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮
81a		(3P)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
81b		(3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
82		6-(6-胺基-7-氮螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
83		6-(6-胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
84		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-苯并噻唑-7-基-2,5-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
85		6-(4-胺基-環己基胺基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘧啶-4-酮

86		6-[1-(胺基甲基)-6-氮螺[2.5]辛-6-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
87		6-[4-(胺基甲基)-3,3-二甲基吡咯啉-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
88		6-[4-(胺基甲基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
89		6-1-胺基-6-氮螺[2.5]辛-6-基-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
90		6-1-胺基-6-氮螺[3.5]壬烷-6-基-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
91		6-[4-(胺基甲基)氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
92		6-[(2R)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
93		6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-5-環丙基-3-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-3H-嘧啶-4-酮
94		6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-(D ₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
95		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(3-溴-2-氯-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘧啶-4-酮
96		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2-氯-3-氟-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘧啶-4-酮

97		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2-溴-3-氯-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘓啶-4-酮
98		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘓啶-4-酮
99		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘓啶-4-酮
100		(3M)-6-7-胺基-八氫吡咯[1,2-a]吡嗪-2-基-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
101		(3M)-6-[(3aR,6aS)-3a-(胺基甲基)-5-(羥基甲基)-八氫環戊[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
102		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯-6-甲基-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘓啶-4-酮
103		6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-3H-嘓啶-4-酮
104		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(3-溴-2-氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
105		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
106		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(2H3)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
107		(3M)-6-[4-(胺基甲基)-4-甲基氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮
108		3-4-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-1-基-2-氯苯甲腈

109		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯-4-氟苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
110		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
111a		(3M)-6-[(1R,3S)-1-胺基-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
112		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
113		6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2-氯-3,4-二氟苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
114		2-胺基-6-(4-胺基甲基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘧啶-4-酮
115		(3M)-6-[4-胺基-4-(2-羥基丙基)氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
116		2-胺基-6-((3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘧啶-4-酮
117		2-胺基-6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
118		2-胺基-6-[(3S)-3-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮
119a		(3P)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮
119b		(3M)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

及其醫藥學上可接受之鹽。

【0096】 應理解，限定式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之特定變數之含義的實施例之所有上文提及之實施例及態樣，以此方式使得此等特定實施例及/或實施例之態樣可在變數之任何可能定義中彼此組合，得到式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''之化合物。

【0097】 烷基為飽和非分支鏈或分支鏈烴鏈且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C原子。「烷基」之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基及其類似者。

【0098】 胺基烷基為如上所描述之烷基，其經1-3個-NH₂基團取代。

【0099】 羥基烷基為如上文所描述之烷基，其經1-3個-OH基團取代。

【0100】 羥基(胺基)烷基為經至少1個-OH及至少1個-NH₂基團取代之烷基。

【0101】 烷氧基為根據式-O(CH₂)_nCH₃之具有1-10個C原子之飽和非分支鏈或分支鏈烴鏈，其中n為0-9。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及其類似基團。

【0102】 環狀烷基或環烷基為具有3-15個碳原子且可呈橋接環系統、單環系統、雙環系統及/或螺接環系統形式之飽和環烴鏈。單環環烷基較佳為3-7個C原子且較佳表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。環烷基亦可表示部分不飽和環狀烷基，諸如環己烯基或環己炔基。當環烷基為雙環系統之一部分時，該等環中之至少一者為3-7員環烷基，其可與5員或6員雜芳基、苯基、5-7員雜環基或5-7員環烷基稠合。體現於

環烷基之定義中的雙環系統之實例包括例如2,3-二氫-1H-茛基、4H,5H,6H-環戊并[d][1,3]噻唑基、1,2,3,4-四氫萘基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5H,6H,7H-環戊并(b)吡啶基、5H,6H,7H-環戊并(c)吡啶基及其類似基團。

【0103】 芳基、Ar或芳環表示單環或多環芳族或完全不飽和環烴鏈，例如未經取代之苯基、萘基或聯二苯，此外更佳苯基、萘基或聯二苯，其各者例如藉由以下經單取代、雙取代或三取代：氟、氯、溴、碘、羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、硝基、氰基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、三氟甲基、胺基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、苯甲氧基、磺醯胺基、甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基、丙基磺醯胺基、丁基磺醯胺基、二甲基磺醯胺基、苯基磺醯胺基、羧基、甲氧基羧基、乙氧基羧基、及/或菸醯胺基。

【0104】 雜環及雜環基係指飽和或不飽和非芳族單環，或部分或完全非芳族環系統，其可經橋接、雙環(「稠合」)及/或螺連接。雜環基含有至少一個選自O、S及N之雜原子，且進一步可包括硫之氧化形式，即SO及SO₂。單環雜環基較佳為3-7個原子且包括氮雜環丁基、四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻唑、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊環、咪唑啶、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啶、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻唑、氧硫吡、硫嗎啉、氧雜環戊烷、噁烷、吡啶及其類似者。當雜環基為雙環系統之一部分時，環中之至少一者為3-7員雜環基，其可與5員或6員雜芳基、苯基、5-7員雜環基或5-7員環烷基稠合。體現於雜環基之定義中之雙環系統之實例包括例如2H,3H-呋喃并[2,3-b]吡啶、2H,3H-呋喃并[2,3-c]吡啶、2H,3H-呋喃

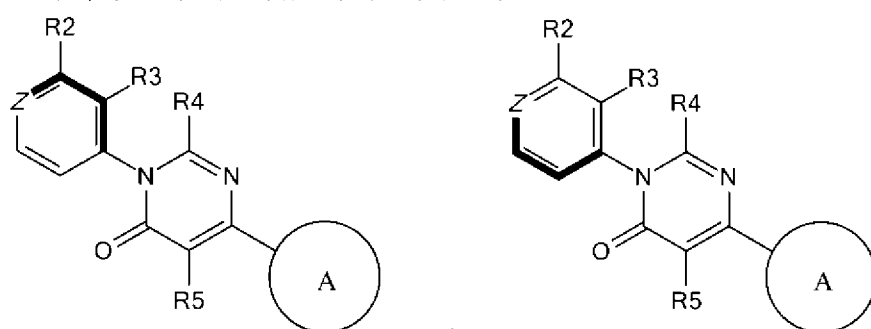
并[2,3-d]吡啶、2,3-二氫苯并呋喃、八氫-1H-異吲哚、八氫環戊并[c]吡咯、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷、3,9-二氮雜雙環[4.2.1]壬-3-基及其類似基團。

【0105】 雜芳基意謂含有至少一個選自O、S及N之環雜原子的芳族或部分芳族雜環。雜芳基由此包括稠合至其他類型的環(諸如芳基、環烷基及不為芳族之雜環)的雜芳基。雜芳基之實例包括：吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫苯并呋喃基、吲哚啉基、噻嗪基、吲唑基、異噁唑基、異吲哚基、二氫苯并噻吩基、吲哚嗪基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、苯并二氧雜環己烯基、苯并二氧雜環戊烯基、喹啉基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、異苯甲基呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、異喹啉基、二苯并呋喃基及其類似基團。對於雜環基及雜芳基，包括含有3-15個原子之環及環系統，形成1-3個環。

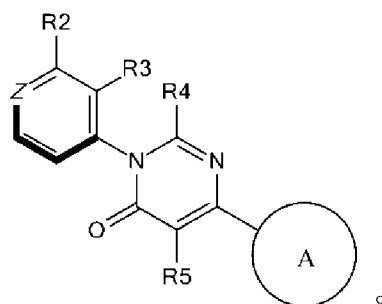
【0106】 螺接之環部分表示其中兩個環或環系統經由單一共同碳原子連接之彼等。螺形化合物可為完全碳環(所有碳)或雜環的(具有一或多個非碳原子)。將包括兩個環之螺接環狀部分視為雙環；將單環與雙環部分連接之螺接環狀部分視為三環部分。螺接之雙環部分之實例包括8-氮螺[4.5]癸烷、2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸烷、2-氮螺[3.4]辛烷、6-氮螺[3.4]辛烷、2-氧雜-6-氮螺[3.4]辛烷、2-氮螺[4.4]壬烷、1-氧雜-9-氮螺[5.5]十一烷、5-氮螺[2.4]庚烷、1,3-二氫螺-[茛-2,4'-哌啶]、5,7-二氫螺[環戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]、3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]、3H-螺[1-苯并呋

喃-2,4'-吡啶], 4,6-二氫螺[環戊并[d][1,3]噻唑-5,4'-吡啶]及其類似物。

【0107】本發明化合物可形成滯轉異構體，其為與存在於式I、Ia'、Ib'、Ia''、或Ib''中之嘓啶部分有關之構形異構體。滯轉異構體為由於圍繞單鍵之位阻旋轉而產生之立體異構體，其中因立體應變或其他促成因素所致之能量差異產生足夠高以允許個別構象異構體分離之旋轉阻障。存在於本發明化合物中觀測到之兩種不同滯轉異構體，其例如在Z為CR1且R1為經取代之苯環時展示於下文中。



。視芳基或雜芳基之定向及嘓啶環上之取代基R4而定，此等形式以化合物之命名法表示為M或P形式。M及P形式之實例提供於實例中。尤其較佳化合物為具有以下定向之彼等：



【0108】本發明亦關於一種醫藥製劑，其包含根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者。本發明亦關於一種如上文所描述之醫藥製劑，其包含其他賦形劑及/或佐劑。

【0109】另外，本發明係關於根據本發明之以上醫藥製劑，其包含

一或多種額外治療劑。

【0110】 本發明化合物可以其游離鹼形式使用。另一方面，本發明亦涵蓋本發明化合物以其醫藥學上可接受之鹽之形式的用途，其可藉由此項技術中已知之程序衍生自各種有機及無機鹼。術語醫藥鹽用於指已與反離子組合形成中性絡合物之可電離藥物。經由此製程將藥物轉化成鹽可增加其化學穩定性，使得絡合物更易於投與且允許操作藥劑之藥物動力學概況。鹽選擇現為在藥物研發期間用較小的可電離分子進行之常見標準操作，且在許多情況下，與母分子相比，藥物鹽顯示較佳特性。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽形式大部分藉由習知方法製備。

【0111】 在一個實施例中，本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽可選自鹽酸鹽、鈉、硫酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽或二磷酸鹽、氯化物、鉀、順丁烯二酸鹽、鈣、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、酒石酸鹽、鋁、葡糖酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽及乙二磺酸鹽。在此實施例之一個態樣中，醫藥學上可接受之鹽為苯甲酸鹽、苯磺酸鹽或乙二磺酸鹽。

【0112】 本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括該等鹽之溶劑合物。採用術語溶劑合物意謂本發明化合物之惰性溶劑分子之加合，該等惰性溶劑分子由於其相互吸引力而形成。溶劑合物為例如水合物，諸如單水合物或二水合物，或醇合物，亦即與醇(諸如與甲醇或乙醇)之加成化合物。

【0113】 通式I之化合物可含有一或多個對掌性中心，以使得本發明中亦主張通式I之化合物之所有立體異構體、對映異構體、非對映異構體等。因此，本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構體)、對映異構體、外消旋體、非對映異構體及水合物及溶劑合物。

【0114】 此外預期式I之化合物包括其同位素標記形式。除了化合物之一或多個原子已由原子質量或質量數不同於通常天然存在之原子的原子質量或質量數之一或多種原子置換的事實以外，式I之化合物之同位素標記形式與此化合物相同。容易購得且可藉由熟知方法併入式I之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有一或多種上文提及之同位素及/或其他原子之其他同位素的式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽預期為本發明之一部分。式I之同位素標記化合物可以許多有益方式使用。舉例而言，已併入諸如 ^3H 或 ^{14}C 之放射性同位素的式I之同位素標記化合物適合於藥劑及/或受質組織分佈分析。此等放射性同位素，亦即氚(^3H)及碳-14 (^{14}C)，由於其製備簡單及極佳可偵測性而尤其較佳。由於此同位素標記化合物之代謝穩定性較高，例如氘(^2H)之較重同位素併入式I之化合物具有治療優點。代謝穩定性較高直接轉換成活體內半衰期延長或劑量降低，此在大部分情形下將表示本發明之一較佳實施例。式I之同位素標記化合物通常可藉由進行本發明正文中實例部分及製備部分中合成流程及相關描述中所揭示之程序，用容易獲得之同位素標記反應物替換非同位素標記反應物來製備。

【0115】 為了藉由一級動力學同位素效應操控化合物之氧化代謝，氘(^2H)亦可併入至式I之化合物中。一級動力學同位素效應為由同位素核交換產生的化學反應之速率改變，同位素核交換又由此同位素交換後共價鍵形成所需之基態能量改變引起。較重同位素之交換通常使得化學鍵之基態能量的降低且因此引起速率限制鍵斷裂中之速率減小。若鍵斷裂發生在沿著多產物反應座標的鞍點區域中或附近，則可實質上改變產物分佈比

率。出於解釋：若氘鍵結至不可交換位置之碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差異為典型的。若此速率差異成功應用於易於氧化之式I之化合物，則此化合物在活體內之概況由此可大幅度改變且引起藥物動力學特性改良。

【0116】 在式I之化合物中氘對氫之置換亦可用於實現起始化合物之代謝物譜的有利改變，從而減輕或消除非所需有毒代謝物。舉例而言，若有毒性代謝物經由氧化碳-氫(C-H)鍵裂解而出現，則可合理地假設，氘化類似物將大大減輕或消除非所需代謝物之產生，即使特定氧化不為速率判定步驟亦如此。關於氘-氫交換之目前先進技術之更多資訊例如在以下中給出：Hanzlik等人，*J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990, Reider等人，*J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985, Gillette等人，*Biochemistry* 33(10), 2927-2937, 1994, 及Jarman等人，*Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993。

【0117】 本發明亦關於根據本發明之式I之化合物之混合物，例如兩種滯轉異構體及/或兩種或更多種非對映異構體之混合物，例如呈以下比率：1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000。此等混合物為兩種立體異構化合物之尤其較佳混合物。在本發明之一個實施例中，滯轉異構體及/或非對映異構體之混合物含有至少80%之所需構形。在此實施例之一個態樣中，滯轉異構體及/或非對映異構體之混合物含有至少85%所需構形。在此實施例之另一態樣中，滯轉異構體及/或非對映異構體之混合物含有至少90%所需構形。在此實施例之一個態樣中，滯轉異構體及/或非對映異構體之混合物含有至少95%所需構形。在此實施例之一個態樣中，滯轉異構體及/或非對映異構體之混合物含有至少98%所需構形。

【0118】 若需要，起始物質亦可藉由不使其自反應混合物分離但取

而代之緊接著使其進一步轉化成式I之化合物來原位形成。

【0119】 式I之化合物較佳係藉由經過溶劑分解，尤其為經由水解或經由氫解使該等化合物自其功能衍生物釋出而獲得。針對溶劑分解或氫解之較佳起始物質為含有相對應地受保護之胺基、羧基及/或羥基而非一或多個游離胺基、羧基及/或羥基之彼等物質，較佳攜載胺基保護基而非連接至N原子之H原子的彼等物質。此外，較佳為攜載羥基保護基而非羥基之H原子之起始物質。亦較佳的為攜帶受保護羧基而非游離羧基之起始物質。亦有可能複數個相同或不同受保護胺基、羧基及/或羥基存在於起始物質之分子中。若存在之保護基彼此不同，則其可在多數情況下選擇性裂解。

【0120】 術語「胺基保護基」為一般已知的且係關於適合於保護(阻斷)胺基免受化學反應，但可在所需化學反應已在分子中其他地方發生之後容易移除之基團。此類基團典型地尤其為未經取代或經取代之醯基，此外未經取代或經取代之芳基(例如2,4-二硝基苯基)或芳烷基(例如苯甲基、4-硝基苯甲基、三苯甲基)。由於在所需反應或反應順序之後移除胺基保護基，因此，其類型及大小另外並非關鍵的，但較佳為具有1-20個，尤其1-8個C原子之彼等胺基保護基。術語「醯基」應結合本發明製程以最廣義理解。其涵蓋衍生自脂族、芳脂族、芳族或雜環羧酸或磺酸，及特定言之烷氧基羰基、芳氧基羰基及尤其芳烷氧基羰基之醯基。此類醯基之實例為烷醯基，諸如乙醯基、丙醯基、丁醯基；芳烷醯基，諸如苯基乙醯基；芳醯基，諸如苯甲醯基或甲苯甲醯基；芳氧基烷醯基，諸如苯氧基乙醯基；烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC、2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，諸如CBZ、4-甲氧基苯甲基氧基

羰基或FMOC。較佳醯基為CBZ、FMOC、苯甲基及乙醯基。

【0121】術語「酸保護基」或「羧基保護基」同樣通常係已知的且係關於適合於保護-COOH基團免於化學反應，但可在分子中之其他位置進行所需化學反應之後容易移除的基團。使用酯而非游離酸，例如經取代及未經取代之烷基酯(諸如甲基、乙基、第三丁基及其經取代之衍生物)、經取代及未經取代之苯甲基酯或矽烷基酯為典型的。酸保護基之類型及大小並不關鍵，但較佳為具有1-20個，尤其1-10個C原子之彼等酸保護基。

【0122】術語「羥基保護基」同樣通常係已知的且係關於適合於保護羥基免於化學反應，但可在分子中之其他位置進行所需化學反應之後容易移除的基團。通常此類基團為上文所提及之未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，此外亦為烷基。羥基保護基之類型及大小並不關鍵，但較佳為具有1-20個，尤其1-10個C原子之彼等羥基保護基。羥基保護基之實例尤其為苯甲基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基及乙醯基，其中苯甲基及乙醯基較佳。

【0123】胺基保護基、酸保護基及羥基保護基之其他典型實例見於例如「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第四版，Wiley-Interscience, 2007中。

【0124】根據本發明之所得化合物可自製備該等化合物之對應溶液中分離(例如藉由離心及洗滌)，且可在分離後儲存於另一組合物中，或其可直接保留在製備溶液中。根據本發明之所得化合物亦可溶解於所需溶劑中以用於特定用途。

【0125】習知處理步驟(諸如添加水至反應混合物及萃取)使得能夠在移除溶劑之後獲得化合物。為了進一步純化產物，可能有利的是在此之

後進行蒸餾或結晶或進行層析純化。

【0126】 已出人意料地發現，相較於先前技術化合物，式I之化合物可具有有利的功效、選擇性、藥物動力學特性、給藥時程、較低毒性及/或物理特性。

【0127】 本發明進一步係關於根據本發明之化合物用於製備供治療由SHP2或其促效劑引起、促進及/或傳播之疾病用之藥劑的用途。

【0128】 因此，詳言之，本發明亦係關於一種用於治療生理及/或病理生理學病況之藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者。詳言之，尤其較佳為與SHP2有關之生理及/或病理生理學病況。將生理及/或病理生理學病況視為意謂在醫學上相關之生理及/或病理生理學病況，諸如疾病或小病及醫療病症、不適、症狀或併發症及類似者，尤其疾病。

【0129】 此外，本發明係關於一種用於治療選自由過度增殖性疾病及病症組成之群的生理及/或病理生理學病況之藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者。在一個實施例中，過度增殖性疾病或病症為癌症。

【0130】 因此特定言之，本發明係關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者，其中癌症選自由以下組成之群：急性及慢性淋巴球性白血病、急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮癌、子宮增生、絨膜癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、泌尿生殖癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病、卡堡氏肉瘤、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌癌瘤、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性

胰臟胰島素瘤、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓及淋巴球性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅細胞增多症、原發性腦癌瘤、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏腫瘤。在本發明之一個實施例中，癌症選自：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、骨肉瘤、黑色素瘤及腎癌。在此實施例之一個態樣中，癌症為頭頸癌。在此實施例之另一態樣中，癌症為肺癌。在此實施例之一個態樣中，肺癌為非小細胞肺癌。在此實施例之另一態樣中，肺癌為小細胞肺癌。在此實施例之另一態樣中，癌症為結腸直腸癌。在此實施例之另一態樣中，癌症為食道癌。在此實施例之另一態樣中，癌症為胃癌。

【0131】 本發明進一步關於一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者，其用於治療選自由過度增殖性以及感染性疾病及病症組成之群的生理及/或病理生理學病況，其中過度增殖性疾病或病症係選自由以下組成之群：老年性黃斑變性、克隆氏病、肝硬化、慢性發炎性相關病症、增殖性糖尿病視網膜病變、增殖性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病、肉芽腫、與器官或組織移植相關之免疫過度增殖及選自由以下組成之群的免疫增殖性疾病或病症：發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、繼發於視網膜低氧之脈管過度增殖及脈管炎。

【0132】 預期上文所揭示之藥劑包括根據本發明之化合物之相對應用途，其用於製備供治療以上生理及/或病理生理學病況用之藥劑。

【0133】 另外預期上文所揭示之藥劑包括一種相對應的用於治療以上生理及/或病理生理學病況之方法，其中將至少一種根據本發明之化合物投與至需要此類治療之患者。

【0134】 如實例中所描述，根據本發明之化合物較佳展現可容易在酶分析及動物實驗中論證之有利生物活性。在此類基於酶之分析中，根據本發明之化合物較佳展現且產生抑制影響，其通常由在適合範圍，較佳在微莫耳範圍且更佳在奈莫耳範圍中之 IC_{50} 值記錄。

【0135】 根據本發明之化合物可投與至人類或動物，尤其哺乳動物，諸如猿、狗、貓、大鼠或小鼠，且其可用於人類或動物身體之治療性處理及用於對抗上述疾病。此外，其可用作診斷劑或用作試劑。

【0136】 此外，根據本發明之化合物可用於分離及研究SHP2之活性及表現。另外，其尤其適合用於結合受干擾SHP2活性的疾病診斷方法。因此，本發明進一步係關於根據本發明之化合物之用途，其用於分離及研究SHP2之活性或表現或作為SHP2之黏合劑及抑制劑。

【0137】 出於診斷目的，根據本發明之化合物可例如經放射性標記。放射性標記之實例為 3H 、 ^{14}C 、 ^{231}I 及 ^{125}I 。較佳標記方法為氬甘脲方法(iodogen method) (Fraker等人，1978)。另外，根據本發明之化合物可藉由酶、螢光團及化學發光團標記。酶之實例為鹼性磷酸酶、 β -半乳糖及葡萄糖氧化酶，螢光團之實例為螢光素，化學發光團之實例為魯米諾(luminol)，且例如用於螢光染色之自動偵測系統描述於例如US 4,125,828及US 4,207,554中。

【0138】 因此，本發明進一步係關於醫藥製劑，其包含至少一種式I之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽。詳言之，本發明亦關於包含另外

的賦形劑及/或佐劑之醫藥製劑，且亦關於包含至少一種另外的藥劑活性化合物之醫藥製劑。

【0139】 特定言之，本發明亦關於一種製備醫藥製劑之方法，其特徵在於使式I之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽中之一者連同固體、液體或半液體賦形劑或佐劑及視情況與一或多種額外治療劑一起成為適合的劑型。

【0140】 根據本發明之醫藥製劑可用作人類及獸醫學之藥劑。患者或宿主可屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類動物物種，尤其人類；嚙齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬、牛、狗、貓等。動物模型為實驗研究所關注，其中該等動物模型提供用於治療人類疾病之模型。

【0141】 適合的載劑物質為適於腸內(例如經口)、非經腸或局部投與且不會與新穎化合物反應之有機或無機物質，例如水、植物油(諸如葵花籽油或鱈魚肝油)、苯甲醇、聚乙二醇、明膠、諸如乳糖或澱粉之碳水化合物、硬脂酸鎂、滑石、羊毛蠟或凡士林(Vaseline)。熟習此項技術者由於其專家知識而熟悉哪些佐劑適合於所需藥劑調配物。除溶劑(例如水、生理鹽水溶液或醇(諸如乙醇、丙醇或甘油)、糖溶液(諸如葡糖或甘露醇溶液))或該等溶劑之混合物、凝膠形成劑、錠劑助劑及其他活性成分載劑以外，亦有可能使用例如潤滑劑、穩定劑及/或潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、抗氧化劑、分散劑、消泡劑、緩衝物質、調味劑及/或芳香或香味矯味藥、防腐劑、增溶劑或染料。必要時，根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種另外的活性化合物，例如一或多種維生素。

【0142】 必要時，根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種另外的活性化合物及/或一或多種作用增強劑(佐劑)。

【0143】 出於本發明之目的，將術語「醫藥調配物」及「醫藥製劑」用作同義詞。

【0144】 如此處所使用，「醫藥學上可接受」係關於藥劑、沈澱試劑、賦形劑、佐劑、穩定劑、溶劑及便於將自其獲得之醫藥製劑投與至哺乳動物而無非所需生理副作用(諸如噁心、眩暈、消化問題或類似者)的其他試劑。

【0145】 在用於非經腸投與之醫藥製劑中，存在對於所採用之佐劑及初級包裝之調配物(低毒性)的等滲性、水合度及耐受性以及安全性的要求。出人意料地，根據本發明之化合物較佳具有以下優點：可直接使用，且在醫藥調配物中使用根據本發明之化合物之前，用於移除毒理學上不可接受的試劑(諸如，高濃度之有機溶劑或其他毒理學上不可接受的佐劑)之另外的純化步驟因此係不必要的。

【0146】 本發明尤其較佳地亦關於醫藥製劑，其包含呈沈澱非結晶、沈澱結晶或呈溶解或懸浮形式之至少一種根據本發明之化合物及視情況選用之賦形劑及/或佐劑及/或另外的醫藥活性化合物。

【0147】 根據本發明之化合物較佳實現高度濃縮之調配物的製備而不會發生根據本發明之化合物之不利的非所需凝集。因此，具有高活性成分含量之備用溶液可藉助於根據本發明之化合物利用水性溶劑或在水性介質中製備。

【0148】 化合物及/或其生理學上可接受之鹽及溶劑化合物亦可經凍乾且將所得凍乾物用於例如製備注射製劑。

【0149】 根據本發明之醫藥製劑亦可包含複數種根據本發明之化合物之混合物。

【0150】 根據本發明之製劑為生理學上良好耐受的，容易製備，可精確分配且較佳在整個儲存及運輸過程中，且在多次冷凍及解凍過程期間對於分析、分解產物及凝集物為穩定的。其可較佳地經至少三個月至兩年之時段以穩定方式儲存在冷凍機溫度(2-8°C)及室溫(23-27°C)及60%相對大氣濕度(R.H.)下。

【0151】 舉例而言，根據本發明之化合物可藉由乾燥以穩定方式儲存且在必要時藉由溶解或懸浮轉化為備用醫藥製劑。例如但不限於此等實例，可能的乾燥方法為氮氣乾燥、真空烘乾、凍乾、利用有機溶劑洗滌及後續風乾、液體床乾燥、流化床乾燥、噴霧乾燥、滾筒乾燥、層乾燥、在室溫下風乾及其他方法。

【0152】 術語「有效量」說明式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量，其在組織、系統、動物或人類中引起(例如)研究人員或醫師所尋求或期望之生物學或醫學反應。

【0153】 另外，術語「治療有效量」表示與尚未接受此量之對應個體相比，具有以下結果之量：改善一或多種症狀；治癒或消除疾病、症候群、疾病病況、病痛、病症或預防副作用。「治療有效量」亦涵蓋疾病、病痛或病症之進展減少。在癌症治療之情形下，「治療有效量」可使得減輕個體之腫瘤負荷、延遲疾病進展(「無進展存活期」)、延長個體之預期壽命(改良總存活期)、減緩或預防原發腫瘤轉移至其他組織及/或改良進行治療之個體之生活品質。術語「治療有效量」亦涵蓋對增加正常生理功能有效之量。

【0154】 本發明之一個實施例為由根據本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽組成之製劑或藥劑的用途，其用於根據使用單元以0.1與

500 mg之間，特定言之1與300 mg之間的劑量製備。每日劑量較佳在體重之0.001與250 mg/kg之間，尤其0.01與100 mg/kg之間。製劑可每日一或多次，例如每日兩次、每日三次或每日四次投與。然而，患者之個別劑量取決於大量個別因素，諸如取決於所用特定化合物之功效；取決於年齡、體重、一般健康狀況、性別、營養；取決於投與時間及方法；取決於分泌速率；取決於與其他藥劑之組合；及取決於特定疾病之嚴重程度及持續時間。

【0155】 藥劑活性化合物於生物體中之吸收的量度為其生物可用性。若藥劑活性化合物以注射溶液形式經靜脈內遞送至生物體，則其絕對生物可用性(亦即，到達全身血液之醫藥之比例，亦即以不變形式之主要循環)為100%。在治療性活性化合物之經口投與的情況下，活性化合物在調配物中大體上呈固體形式且因此必須首先以其能夠克服進入障礙(例如，胃腸道、口黏膜、鼻膜或皮膚，特別是角質層)的次序溶解且可由身體吸收。關於藥物動力學，亦即關於生物可用性之資料可以類似於J. Shaffer等人，*J. Pharm. Sciences*, 88 (1999), 313-318之方法的方式獲得。

【0156】 此外，此類型之藥劑可藉助於醫藥領域中通常已知之製程中之一者來製備。

【0157】 藥劑可適於經由任何所需適合的途徑投與，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、經直腸、經肺、經鼻、局部(包括頰內、舌下或經皮)、經陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內且特別是關節內)途徑。此類型之藥劑可藉助於醫藥領域中已知之所有製程製備，例如藉由將活性化合物與一或多種賦形劑或一或多種佐劑組合。

【0158】 以下尤其適合於經腸投與(經口或經直腸)：錠劑、糖衣藥丸、膠囊、糖漿、果汁、滴液或栓劑，且以下適合於局部使用：軟膏、乳膏、膏體、乳液、凝膠、噴霧、發泡體、氣溶膠、溶液(例如，於諸如乙醇或異丙醇之醇、乙腈、DMF、二甲基乙醯胺、1,2-丙二醇或其與彼此及/或與水之混合物中之溶液)或粉劑。脂質體製劑亦尤其適合於局部使用。

【0159】 不言而喻，除上文具體提及之組分以外，根據本發明之藥劑亦可包含相對於醫藥調配物之特定類型在此項技術中常見的其他試劑。

【0160】 本發明亦關於一種套件(套組)，其由以下之獨立包裝組成：

a)有效量之式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，及

b)有效量之一或多種額外治療劑。

【0161】 該套件包含適合的容器，諸如盒子或紙盒、個別瓶子、袋或安瓿。該套件可例如包含單獨的安瓿，其各含有有效量之式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽，及有效量之呈溶解或凍乾形式之一或多種額外治療劑。

【0162】 此外，可依序使用根據本發明之藥劑以提供在某些已知療法中之相加或協同效應，及/或可依序使用以恢復某些現有療法之功效。

【0163】 此外，可依序使用根據本發明之藥劑以提供在某些已知療法中之相加或協同效應，及/或可依序使用以恢復某些現有療法之功效。

【0164】 除根據本發明之化合物以外，根據本發明之醫藥製劑亦可包含一或多種例如用於治療癌症之額外治療劑、其他抗腫瘤藥劑。為了治療所提及之其他疾病，除根據本發明之化合物以外，根據本發明之醫藥製

劑亦可包含熟習此項技術者已知之用於其治療的其他藥劑活性化合物。

【0165】 在一個實施例中，本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種額外治療劑組合投與。在本發明之一個態樣中，一或多種額外治療劑為EGFR抑制劑、MET抑制劑、PD-L1抑制劑、MEK 1/2抑制劑、TGF- β R路徑抑制劑或其組合。在此實施例之另一態樣中，一或多種額外治療劑為艾必妥、特潑替尼、阿維魯單抗、Muc1-TGF β R2 Nb、EGFR-Muc1-ADC、皮馬瑟替、派立珠單抗、納武單抗、測米匹單抗、阿特珠單抗、德瓦魯單抗或其組合。在此實施例之一個態樣中，一或多種額外治療劑為艾必妥、特潑替尼、阿維魯單抗、皮馬瑟替或其組合。

【0166】 在一個主要實施例中，提供用於增強有需要之宿主中之免疫反應的方法。該免疫反應可藉由降低T細胞耐受來增強，包括藉由增加IFN- γ 釋放，藉由減少調節T細胞產生或活化，或藉由增加在宿主中之抗原特異性記憶T細胞產生。在一個實施例中，該方法包含將本發明化合物與抗體組合或交替投與宿主。在此實施例之一個態樣中，抗體為治療性抗體。在一個特定實施例中，提供一種增強被動抗體療法之功效的方法，其包含將本發明之化合物與一或多種被動抗體組合或交替投與。此方法可增強用於治療異常細胞增殖性病徵(諸如癌症)之抗體療法的功效，或可增強療法在傳染性疾病之治療或預防中的功效。例如，本發明化合物可與諸如利妥昔單抗(rituximab)、赫賽汀(herceptin)或艾必妥之抗體組合或交替投與。

【0167】 在另一主要實施例中，提供一種治療或預防異常細胞增殖之方法，其包含實質上在另一抗癌劑不存在的情況下將本發明之化合物投與至有需要之宿主。

【0168】 在另一主要實施例中，提供一種治療或預防有需要之宿主中之異常細胞增殖的方法，其包含將本發明化合物實質上與第一抗癌劑組合投與至宿主且隨後投與第二SHP2拮抗劑。在此實施例之一個態樣中，第二拮抗劑實質上在另一抗癌劑不存在的情況下投與。在另一主要實施例中，提供一種治療或預防有需要之宿主中之異常細胞增殖的方法，其包含將本發明化合物實質上與第一抗癌劑組合投與至宿主且隨後在拮抗劑不存在的情況下投與第二抗癌劑。

【0169】 因此，此處揭示之癌症治療可作為利用本發明化合物之療法或與手術、輻照或化療組合進行。此類型之化療可包括使用選自由以下組成之群的一或多種額外治療劑：

(i) 如醫學腫瘤學中所用之抗增殖/抗贅生/DNA損害活性化合物及其組合，諸如烷基化活性化合物(例如順鉑、卡鉑、環磷醯胺、氮芥、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝基脲(nitrosourea))；抗代謝物(例如抗葉酸劑，諸如氟嘧啶，如5-氟尿嘧啶及喃氟啶、雷替曲塞(raltitrexed)、甲胺喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷、羥基脲及吉西他濱)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracycline)，諸如阿德力黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、柔紅黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素-C、放線菌素D (dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))；抗有絲分裂化合物(例如長春花生物鹼，如長春新鹼、長春鹼、長春地辛及長春瑞濱，及類紫杉醇，如紫杉醇及克癌易)；及拓樸異構酶抑制劑(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)，如依託泊苷及替尼泊忒、安吡啶、拓朴替康及喜樹鹼)；及細胞分化活性化合物(例如全反式視黃酸、13-順式視

黃酸及維甲醯酚胺(fenretinide))；

(ii) 細胞生長抑制活性化合物，諸如抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚、曲洛昔芬(droloxifene)及艾多昔芬(iodoxyfene))、雌激素受體調節劑(例如氟維司群(fulvestrant))、抗雄激素(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)及乙酸環丙孕酮)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))、孕酮(例乙酸甲地孕酮、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及5 α -還原酶之抑制劑，諸如非那雄安(finasteride)；

(iii) 抑制癌症侵襲之活性化合物，包括例如金屬蛋白酶抑制劑，如同馬立馬司他(marimastat)，及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物受體功能之抑制劑；

(iv) 生長因子功能抑制劑，例如生長因子抗體、生長因子受體抗體，例如抗erbb2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) [HerceptinTM]及抗erbb1抗體西妥昔單抗(cetuximab) [C225]、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹啉-4-胺(CI 1033))之抑制劑，例如血小板衍生生長因子家族抑制劑，及例如肝細胞生長因子家族抑制劑；

(v) 抗血管生成活性化合物，諸如貝伐單抗(bevacizumab)、血管生長抑素、內皮生長抑素、利諾胺(linomide)、巴馬司他(batimastat)、卡托普利(captopril)、軟骨衍生抑制劑、金雀異黃酮(genistein)、介白素12、熏草菌素(lavendustin)、乙酸甲氧基孕酮、重組人類血小板因子4、替康蘭(tecogalan)、血小白反應蛋白、TNP-470、抗VEGF單株抗體、可溶VEGF-受體嵌合蛋白、抗VEGF受體抗體、抗PDGF受體、整合素抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、反義寡核苷酸、反義寡脫氧核苷酸、siRNA、抗VEGF適體、顏料上皮衍生因子及已在國際專利申請案 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 及 WO 98/13354)中公佈之化合物；

(vi) 血管破壞劑，諸如康柏斯達汀A4(combretastatin A4)及已在國際專利申請案 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中公佈之化合物；

(vii) 反義療法，例如針對上述目標之療法，諸如ISIS 2503，一種抗Ras反義療法；

(viii) 基因療法方法，包括例如置換異常經修飾之基因(諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2之方法、GDEPT方法(基因導向酶前藥療法)(諸如使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之方法)及提高患者對化療或放射線療法之耐受性的方法，諸如多重藥物抗性療法；及

(ix) 免疫治療方法，包括例如提高患者腫瘤細胞之免疫原性的活體外及活體內方法，諸如用細胞介素(諸如介白素2、介白素4或顆粒球巨噬細胞群落刺激因子)轉染、降低T細胞失能之方法、使用經轉染免疫細胞(諸如經細胞介素轉染之樹突狀細胞)的方法、使用經細胞介素轉染之腫瘤

細胞的方法及使用抗個體基因型抗體之方法

(x) 化學治療劑，包括例如阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、亞利崔托寧(alitretinoin)、安樂普利諾(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、BCG活菌、貝伐珠單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安、卡魯寧酮(calusterone)、喜樹鹼、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、塞內昔布(celecoxib)、西妥昔單抗、氯芥苯丁酸、西那卡塞(cinacalcet)、克拉屈濱(cladribine)、環磷醯胺、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、道諾黴素(daunorubicin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、小紅莓、屈他雄酮(dromostanolone)、表柔比星(epirubicin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟維司群(fulvestrant)及吉西他濱(gemcitabine)。

【0170】 來自表2之其他治療劑較佳但非排他地可與式I、Ia'、Ib'、Ia''或Ib''中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合。

表2		
烷基化活性化合物	環磷醯胺 白消安 依弗醯胺(Ifosfamide) 美法侖(Melphalan) 六甲三聚氰胺 噻替派(Thiotepa) 苯丁酸氮芥 達卡巴嗪(Dacarbazine) 卡莫司汀(Carmustine)	洛莫司汀(Lomustine) 丙卡巴肼 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸鹽(Estramustine phosphate) 甲氧乙胺 鏈脲菌素 替莫唑胺(Temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
鉑活性化合物	順鉑 奧沙利鉑 螺鉑 羧基鄰苯二甲酸鉑 四鉑 奧米拉汀(ormiplatin) 異丙鉑	卡鉑 ZD-0473 (AnorMED) 洛鉑(Aetema) 賽特鉑 (Satraplatin , Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮胞苷 吉西他濱 卡培他濱 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氯脫氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫代鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脫氧胞嘧啶核苷 甲胺喋呤錠劑 依達曲沙	雷替曲塞 曲美沙特 脫氧助間型黴素 氟達拉濱 噴司他丁(Pentostatin) 雷替曲塞 脛基尿素 地西他濱(SuperGen) 氟法拉濱(Bioenvision) 伊洛福芬 (Irofulven , MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷(Taiho)
拓樸異構酶抑制劑	安吡啶 表柔比星(Epirubicin) 依託泊苷 替尼泊甙或米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羥基喜樹鹼 拓樸替康(Topotecan) 右雷佐生(TopoTarget) 匹蒽醌(Novuspharma) 蝴蝶黴素類似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) 依喜替康甲磺酸鹽(Daiichi) 曲馬德(ChemGenex) 吉馬替康(Sigma-Tau) 二氟替康(Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙蘆星(Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

抗腫瘤抗生素	放線菌素D(放線菌素D) 小紅莓(阿德力黴素) 脫氧柔比星 戊柔比星(Valrubicin) 道諾黴素(柔紅黴素) 表柔比星 吡柔比星 伊達比星(Idarubicin) 鹽酸佐柔比星(Rubidazon) 光神黴素 泊非羅黴素(Porfiromycin) 氰基嗎啉小紅莓 米托蒽醌(Novantron)	胺萘非特(Amonafide) 阿那非德(Azonafide) 蔥吡唑 吡咯蒽醌 洛索蒽醌 硫酸博萊黴素(Blenoxan) 博來黴素酸 博萊黴素A 博萊黴素B 絲裂黴素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有絲分裂活性化 化合物	太平洋紫杉醇 多西他賽(Docetaxel) 秋水仙鹼 長春鹼 長春新鹼 長春瑞濱 長春地辛 海兔毒素10(NCI) 根瘤菌素(Fujisawa) 米伏布林(Warner-Lambert) 西馬多丁(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃坡黴素B(Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 克瑞托欣52(Eli Lilly) 長春氟寧(Fabre) 奧瑞他汀PE(Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 他克普辛(Taxoprexin , Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 康柏斯達汀A4(BMS) 異高軟海綿素-B(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 埃博黴素B(BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-前藥(OXiGENE) 海兔毒素-10(NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制劑	胺麩精 來曲唑 阿那曲唑 福美斯坦(Formestan)	依美西坦(Exemestan) 安他斯坦 (Atamestan, BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合成酶抑制 劑	培美曲塞(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲特(Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

DNA拮抗劑	曲貝替定(PharmaMar) 葡磷醯胺(Baxter International) 白蛋白+32P (同位素溶液) 賽美他欣(NewBiotics) 依多曲肽(Novartis)	馬磷醯胺(Baxter International) 阿帕茲醯(Spectrum Pharmaceuticals) O6-苯甲基鳥嘌呤(Paligent)
法呢基轉移酶抑制劑	阿格拉濱(NuOncology Labs) 洛那法尼(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼(Johnson & Johnson) 紫蘇醇(DOR BioPharma)
泵抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利奎達(Tariquidar , Xenova) MS-209 (Schering AG)	三鹽酸唑蘇達(Eli Lilly) 二檸檬酸比立考達(Vertex)
組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑	泰克地那林(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸特戊醯氧甲酯(Titan) 縮酚酞(Fujisawa)
金屬蛋白酶抑制劑 核苷還原酶抑制劑	鯊癌靈(Aeterna Laboratories) 馬立馬司他(British Biotech) 麥芽糖酸鎂(Titan) 崔安平(Triapin , Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替紮他濱(Aventis) 地多西 (Didox, Molecules for Health)
TNF- α 促效劑/拮抗劑	維力金 (Virulizin , Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	雷維米德(Revimid , Celgene)
內皮素-A受體拮抗劑	阿曲生坦(Atrasentan , Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體促效劑	非瑞替尼(Johnson&Johnson) LGD-1550 (ligand)	亞利崔托寧(Ligand)
免疫調節劑	干擾素 奧克非格(Oncophage , Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax疫苗(CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS疫苗(GemVax)	Dexosome療法(Anosys) 芬瑞克斯 (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) 諾瑞寧(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

激素及抗激素活性化合物	雌激素 共軛雌激素 乙炔基雌二醇 氯三芳乙烯 依德斯爾 經助孕酮己酯 甲經孕酮 辜固酮 丙酸辜固酮 氟甲辜酮 甲辜酮 乙烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬(Tamoxifen) 托瑞莫芬 地塞米松(Dexamethasone)	潑尼松 甲基潑尼松龍 潑尼松龍 胺麩精 亮丙立德(Leuprolide) 戈舍瑞林 亮丙瑞林 比卡魯胺 氟他胺 奧曲肽 尼魯胺 米托坦 P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (En_treMed) 阿佐昔芬(Eli Lilly)
光動力活性化合物	他拉泊芬(Light Sciences) 塞拉克斯(Theratechnologies) 莫特沙芬-鈷 (Pharmacyclics)	Pd細菌性脫鎂葉綠酸(Yeda) 鎰德卞啉(Pharmacyclics) 金絲桃毒
酪胺酸激酶抑制劑	伊馬替尼(Novartis) 來氟米特(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃羅替尼(Erlotinib, Oncogene Science) 卡內尼比(Canertjib, Pfizer) 角鯊胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 凡塔藍尼(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	卡哈立德 F(Kahalide F, PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥帝爾O 曲妥珠單抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各種其他活性化合物	SR-27897 (CCK-A抑制劑, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(環狀AMP促效劑, Ribapharm) 阿昔迪布(CDK抑制劑, Aventis) CV-247 (COX-2抑制劑, Ivy Medical) P54 (COX-2抑制劑, Phytopharm) CapCell™(CYP450刺激劑, Zambon)	BCX-1777(PNP抑制劑, BioCryst) 豹蛙酶(核糖核酸酶刺激劑, Alfacell) 加柔比星(RNA合成抑制劑, Dong -A) 替拉紮明(還原劑, SRI International) N-乙醯半胱胺酸(還原劑, Zambon)

<p>Bavarian Nordic) GCS-IOO(gal3 拮抗劑, GlycoGenesys) G17DT免疫原(胃泌素抑制劑, Aphton) 乙丙昔羅(充氧劑, Allos Therapeutics) PI-88(肝素酶抑制劑, Progen) 鐵調素(組胺拮抗劑, YM BioSciences) 組胺(組胺 H2 受體促效劑, Maxim) 噻唑呋林 (IMPDH 抑制劑, Ribapharm) 西侖吉肽(整合素拮抗劑, Merck KGaA) SR-31747(IL-1 拮抗劑, Sanofi-Synthelabo) CCI-779(mTOR 激酶抑制劑, Wyeth) 依昔舒林 (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) CP-461(PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) AG-2037(GART抑制劑, Pfizer) WX-UK1(纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑, Wilex) PBI-1402(PMN 刺激劑, ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(蛋白酶體抑制劑, Millennium) SRL-172(T 細胞刺激劑, SR Pharma) TLK-286(麩胱甘肽-S轉移酶抑制劑, Telik) PT-100(生長因子促效劑, Point Therapeutics) 米哌妥林(PKC抑制劑, Novartis) 苔蘚蟲素-1(PKC刺激劑, GPC Biotech) CDA-II(細胞凋亡促進劑, Everlife) SDX-101(細胞凋亡促進劑, Salmedix) 西非拉寧(細胞凋亡促進劑, ChemGenex)</p>	<p>R-氟比洛芬(NF-κB 抑制劑, Encore) 3CPA(NF-κB 抑制劑, Active Biotech) 西奧骨化醇(維生素D受體促效劑, Leo) 131-I-TM-601(DNA 拮抗劑, TransMolecular) 伊夫洛尼汀(ODC抑制劑, ILEX Oncology) 米諾膦酸(破骨細胞抑制劑, Yamanouchi) 依地蘇蘭(p53刺激劑, Eisai) 阿普利定 (PPT 抑制劑, PharmaMar) 利妥昔單抗 (CD20 抗體, Genentech) 吉妥珠單抗(CD33抗體, Wyeth Ayerst) PG2(造血促進劑, Pharmagenesis) Immunol™(三氯沙漱口劑, Endo) 三乙醯基尿苷(尿苷前藥, Wellstat) SN-4071(肉瘤藥劑, Signature BioScience) TransMID-107™(免疫毒素, KS Biomedix) PCK-3145(細胞凋亡促進劑, Procyon) 多拉嗒唑(細胞凋亡促進劑, Pola) CHS-828(細胞毒性劑, Leo) 反式-網膜酸(微分器, NIH) MX6(細胞凋亡促進劑, MAXIA) 阿樸嗎啡(細胞凋亡促進劑, ILEX Oncology) 優諾西丁(細胞凋亡促進劑, Bioniche) Ro-31-7453(細胞凋亡促進劑, La Roche) 布洛利辛(細胞凋亡促進劑, Pharmacia)</p>
--	--

【0171】 即使無另外實施例，假定熟習此項技術者將能夠在最廣泛範疇內使用以上描述。較佳實施例因此應僅被視為絕對不以任何方式為非限制性之描述性揭示內容。

【0172】 因此,以下實例意欲解釋本發明，而不對其進行限制。除非另外指示，否則百分比資料表示按重量計之百分比。以攝氏度指示所有溫度。「習知處理」：必要時添加水，必要時將pH調節至2與10之間的值，視最終產物之組成而定，混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分離各相，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，且產物藉由矽膠層析及/或藉由結晶純化。

【0173】

縮寫之清單

°C	攝氏度
Ac	乙酸
ACN	乙腈
AIBN	偶氮二異丁腈
AUC	血漿藥物濃度-時間曲線下之面積
BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎂
C _{max}	最大血漿濃度
CL	清除率
CV	變化係數
CYP	細胞色素P450
DBU	1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷

dppf	1,1'-雙-二苯基磷二茂鐵
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
%F	生物可用性
f _a	吸收分數
g	公克
h或hr	小時
HOBt	羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
iv	靜脈內
LC	液相層析
LC-MS/MS	液相層析聯合質譜
LDA	二異丙胺基鋰
LLOQ	定量下限
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升

mmol	毫莫耳
MS	質譜分析
NaHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺
ND	未測定
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
NT	未測試
O/N	隔夜
PE	石油醚
PEG	聚乙二醇
Pgp	糖蛋白滲透率
PK	藥物動力學
po	口服(經口)
RT	室溫
$t_{1/2}$	半衰期
t_{max}	達成藥物最大血漿濃度之時間
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
UPLC	超效能液相層析
V_{ss}	分佈體積(穩態下)
v/v	體積/體積

【0174】

實例1：本發明化合物之實例

本發明尤其係關於表1(上文所示)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物在適用時包括滯轉異構體、立體異構體及/或其對映異構體。除非實例2中所描述之合成方法另外指示，否則基於滯留時間及活性指定立體異構體及/或對映異構體之結構名稱。本發明化合物包括其所有滯轉異構體、立體異構體及/或對映異構體，即使結構描述僅展示一種可能置換。較佳化合物為符合表1中所展示之特定結構描繪之彼等化合物。

【0175】

實例2：本發明化合物之製備及分析方法

一般而言，根據本發明之式(I)及相關式之化合物可由容易獲得之起始物質製備。若此類起始物質無法商購，則其可藉由標準合成技術製備。一般而言，任何個別式(I)及相關式之化合物的合成路徑將視各分子之特定取代基而定，這類因素為一般熟習此項技術者所瞭解。下文在實例中所描述之以下通用方法及程序可用於製備式(I)及相關式之化合物。彼等方法為說明性的且不意欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示之化合物的可能方法。以下流程中所描繪之反應條件，諸如溫度、溶劑或輔試劑，僅作為實例給出且不為限制性的。應瞭解，在給出典型或較佳之實驗條件(亦即反應溫度、時間、試劑之莫耳、溶劑等)情況下，除非另外說明，否則亦可使用其他實驗條件。雖然最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變化，但這類條件可由熟習此項技術者使用常規最佳化程序來確定。對於所有保護及去保護方法，參見Philip J. Kocienski在「Protecting Groups」，Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994中以及

Theodora W. Greene 及 Peter G. M. Wuts 在「Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley Interscience, 第3版, 1999中。

【0176】 視Z、R1、R2、R3、R4、R5及環A之性質而定, 可選擇不同合成策略用於合成式(I)之化合物。在以下流程中所說明之方法中, 除非另外提及, 否則Z、R1、R2、R3、R4、R5及環A係如上文說明書中所定義。

【0177】 所有NMR實驗均記錄於配備有用於質子NMR之處於400 MHz的Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD探針或Bruker DPX-300MHz之Bruker Avance III 400 NMR光譜儀上。大部分氘化溶劑含有通常0.03%至0.05% v/v四甲基矽烷, 其用作參考訊號(對於 ^1H 及 ^{13}C 均設定為0.00)。在氘化溶劑不含四甲基矽烷之情況下, 將殘留非氘化溶劑峰用作參考訊號, 按照已出版指南(*J. Org. Chem.*, 第62卷, 第21期, 1997)。化學位移以百萬分率(ppm, δ 單位)表示。偶合常數係以赫茲(Hz)為單位。拆分圖案描述明顯的多峰性且指定為s (單重峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、qt (五重峰)或brs (寬單峰)。

【0178】 UPLC/MS分析在具有SQ偵測器(ESI)之Waters AquityH上進行且LC/MS在具有四級偵測器之Agilent 1200系列或由UFLC 20-AD系統及LCMS 2020 MS偵測器組成之SHIMADZU LC-MS機器上進行。

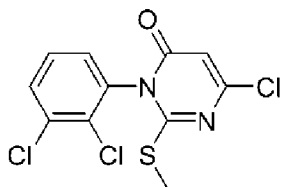
【0179】 除非不同地報導, 否則使用所報導之管柱及具有以下梯度之溶劑進行分析型對掌性SFC: 在3.5分鐘內自95%至40%, 隨後為40%持續1.5分鐘, 隨後在0.5分鐘內自40%至95%, 及95%持續1分鐘。

【0180】 使用Biotage Initiator Microwave Synthesizer使用本領域中已知的標準方案進行微波反應。

【0181】 除非另外報告，否則以下實驗描述中所使用之可商購起始材料購自Sigma-Aldrich或Fisher。

【0182】

中間物1：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



步驟1：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-亞硫基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-4-酮

在室溫下將(2,3-二氯苯基)硫脲(103 g, 466 mmol)逐滴添加至甲醇鈉(12 g, 500 mmol)於甲醇(1000 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物10分鐘，隨後添加丙二酸二乙酯(76 g, 474 mmol)。隨後使其回流3小時且在減壓下濃縮。將水添加至殘餘物(1000 mL)中且濾出沈澱物。藉由HCl酸化濾液直至白色固體沈澱。過濾此固體，用水洗滌且乾燥，得到標題化合物(71 g, 52%)。

步驟2：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

將氫氧化鉀(17 g, 303 mmol)逐滴添加至3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-亞硫基-1,2,3,4-四氫嘧啶-4-酮 (71 g, 246 mmol)於甲醇(1000 mL)中之懸浮液中。隨後逐滴添加碘代甲烷(38 g, 268 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水(2000 mL)且過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到標題化合物(42 g, 56%)。

步驟3：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

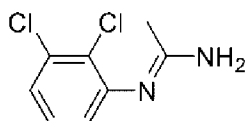
將磷醯氯(27 g, 176 mmol)逐滴添加至3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(45 g, 148 mmol)於MeCN(1000 mL)中之

懸浮液中。減壓移除溶劑且藉由二氧化矽急驟層析純化粗物質，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.4 g, 10%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.8 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.7 (s, 1H), 2.5 (s, 3H)。

【0183】

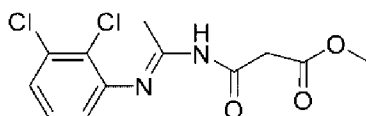
中間物2：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

步驟1：N'-(2,3-二氯苯基)乙脒



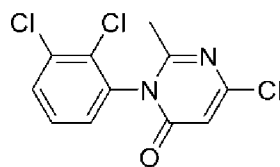
將1-(甲基硫基)乙-1-亞胺(55 g, 253 mmol, 氫碘酸鹽)添加至維持在0°C下之2,3-二氯苯胺(37.5 g, 231 mmol)於二噁烷(300 mL)及DMF(50 mL)中之溶液中。在100°C下加熱反應混合物兩天。隨後將其冷卻至室溫且在減壓下移除溶劑。殘餘物用乙酸乙酯-MTBE混合物(500 mL, 1:5)洗滌，溶解於二氯甲烷(200 mL)中且過濾。在真空中濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之標題化合物(28.0 g, 37%)。

步驟2：2-([(1E)-1-[(2,3-二氯苯基)亞胺基]乙基]胺甲醯基)乙酸甲酯



將4-甲基嗎啉(12.6 g, 127 mmol)及甲基丙二醯氯(17.4 g, 127 mmol)添加至維持在0°C下之N'-(2,3-二氯苯基)乙脒(28 g, 85 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。反應混合物隨後用飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物(18 g, 70%)。

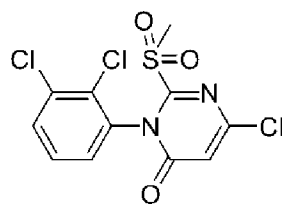
步驟3：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在60°C下加熱2-{[(1E)-1-[(2,3-二氯苯基)亞胺基]乙基]胺甲醯基}乙酸甲酯(18 g, 59 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(9 g, 60 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液4小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物且將磷醯氯添加至殘餘物中。在100°C下加熱反應混合物4小時。在減壓下移除過量氯化磷且在攪拌下將殘餘物添加至冰水中。將碳酸鈉添加至攪拌混合物中直至不再觀察到起泡為止。用DCM(2×200 mL)萃取混合物且合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷-MTBE)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.5 G, 23%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). LC/MS (M+1): 289.0

【0184】

中間物3：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲磺醯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

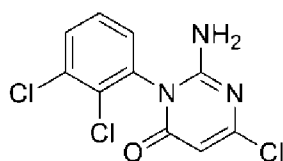


將mCPBA 3-氯過氧苯甲酸(523 mg; 2.33 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液緩慢添加至維持在0°C下之6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物1; 1.25 g; 0.78 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中。使反應混合物在室溫下升溫且攪拌2小時。由於反應未完成，在0°C下添加3-氯過氧苯甲酸(348 mg; 1.55 mmol)於DCM(2.5 mL)中之溶液且在室溫下再攪拌反應混合物2小時。濾出沈澱物且在減壓下濃縮濾液。將殘

餘物再溶解於DCM中且再次過濾沈澱物。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc, 95:5至20:80之梯度)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(272 mg, 98%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.34 (s, 3H). LC/MS (M+1): 352.9

【0185】

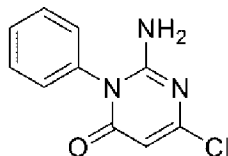
中間物4：2-胺基-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在室溫下攪拌6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲磺醯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(175 mg; 0.49 mmol)及氨(0.99 ml 0.5 mmol於二噁烷(0.49 mmol)中之溶液)於THF(3.5 mL)中之溶液1小時。在減壓下移除溶劑且藉由在NHp-二氧化矽上急驟層析(己烷:EtOAc, 95:5至0:100之梯度)純化粗物質, 得到呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 5.82 (s, 1H)。

【0186】

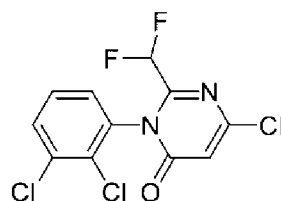
中間物5：6-氯-2-甲基-3-苯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對中間物2所描述之程序, 但以苯胺為起始物質, 獲得橙色固體狀之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.57 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.11 (s, 3H). LC/MS (M+1): 221.2

【0187】

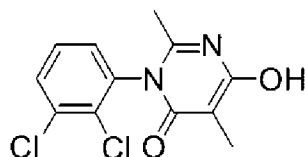
中間物6：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對中間物2所描述之程序，但以N'-(2,3-二氯苯基)-2,2-二氟乙脒為起始物質，獲得標題化合物。

【0188】

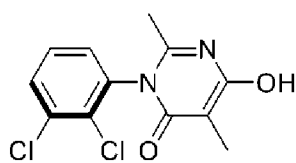
中間物7：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



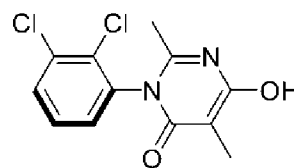
在氫氣下將N-(2,3-二氯苯基)乙脒(20 g；98.5 mmol)、2-甲氧基乙醇(300 mL)、2-甲基丙二酸1,3-二乙酯(24 mL；147 mmol)及甲醇鈉(21 g；394.0 mmol)之混合物加熱至110°C持續12小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫且用水(200 mL)稀釋。添加濃硫酸直至pH達到2-3。過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(27 g，90%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.45 (1H), 7.82 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). LC/MS (M+1): 285.0

【0189】

中間物7a及7b：(3P)-3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3 M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



7a



7b

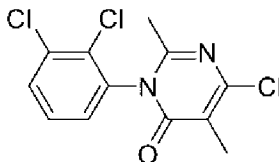
藉由對掌性SFC(管柱CeI₂；250×21 mm；5微米；甲醇+20 mM NH₄OH：CO₂；40/60% v/v)分離中間物7之異構體，得到兩種可能的滯轉異構體：

第一溶離滯轉異構體(中間物7a)：白色固體；Rt=3.24 min(分析型管柱CeI₂)；de=100%；LC/MS(M+1):285.0

第二溶離滯轉異構體(中間物7b)：白色固體；Rt=4.06 min(分析型管柱CeI₂)；de=100；LC/MS(M+1): 285.0

【0190】

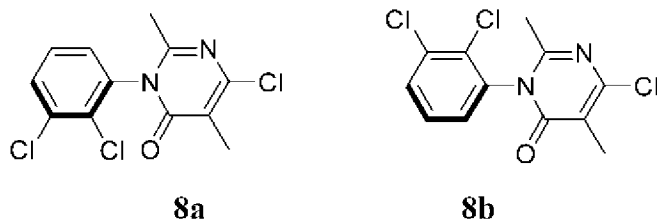
中間物8：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在100°C下O/N加熱3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物7；5.0 g；17.54 mmol)及三氯化磷醯基(30 mL；327 mmol)之混合物。在減壓下移除過量氯氧化磷，且在攪拌下將殘餘物添加至冰水中。將碳酸鈉添加至攪拌混合物中直至無更多起泡為止。混合物用二氯甲烷(2×200 mL)萃取且萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc，0%至50%之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(3 g，57%)。H NMR (DMSO-d₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.87 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 2.07 (s, 6H). LC/MS (M+1): 303.0

【0191】

中間物8a及8b：(3P)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3 M)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



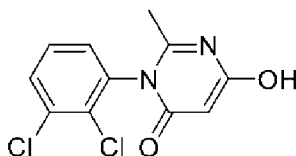
藉由對掌性SFC(管柱ADH；250×21 mm；5微米；甲醇+20 mM NH₄OH：CO₂；10/90)分離中間物8之異構體，得到兩種可能的滯轉異構體：

第一溶離滯轉異構體(中間物8a)：白色固體；Rt=2.91 min(分析型管柱ADH-甲醇+20 mM NH₄OH：CO₂；5至45%之梯度)；de=100；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.86 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H); LC/MS (M+1): 302.9

第二溶離滯轉異構體(中間物8b)：白色固體；Rt=3.26 min(分析型管柱ADH-甲醇+20 mM NH₄OH：CO₂；5至45%之梯度)；de=100；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.86 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H); LC/MS (M+1): 302.9

【0192】

中間物9：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

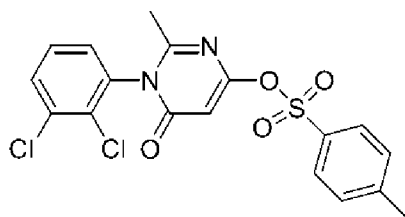


將AlMe₂Cl(5.5 mL於己烷中之0.9 M溶液，59.3 mmol)之溶液逐滴添加至維持在惰性氛圍下之2,3-二氯苯胺(810 mg，4.75 mmol)及MeCN(248 mg，6.0 mmol)於甲苯(4 mL)中之經攪拌溶液中。在室溫下攪

拌反應混合物15分鐘且隨後在MW中在150°C下加熱30分鐘。在減壓下移除溶劑，隨後添加2-甲氧基乙-1-醇(10 mL, 131.4 mmol)、丙二酸二乙酯(3.36 g, 20 mmol)及NaOMe(1.13 g, 20 mmol)。所得混合物在130°C下再攪拌24小時。隨後用水稀釋且藉由添加HCl水溶液(6M)中和至pH 6。過濾沈澱物且用水(3×10 mL)、Et₂O(3×20 mL)洗滌且乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.2 g, 86%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.01 (s, 3H). LC/MS (M+1): 271.1。mp: 260-262°C

【0193】

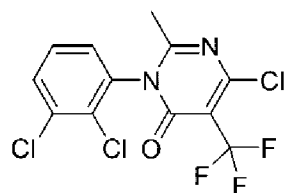
中間物10：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



在60°C下將3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-甲基嘧啶-4-酮(中間物9；700 mg, 2.04 mmol)、對甲苯磺醯基氯化物(953 mg, 4.07 mmol)及K₂CO₃(1.04 g, 7.12 mmol)於THF(20 mL)中之混合物攪拌6小時。過濾所得混合物，用EtOAc(3×100 mL)洗滌濾餅且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析(PE: EtOAc, 100:0至0:100之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(800 mg, 75%)。LC/MS (M+1): 424.9。

【0194】

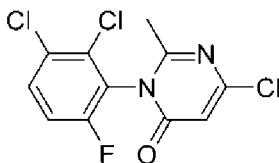
中間物11：6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



藉由中間物9之三氟甲基化隨後使用與中間物1，步驟3相同之條件氫化來獲得標題化合物。

【0195】

中間物12：6-氯-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對中間物2所描述之程序，但以2,3-二氯-6-氟苯胺為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.64 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). LC/MS (M+1): 307.0

【0196】

中間物13：3-(2,3-二氯苯基)-5-乙基-6-羥基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

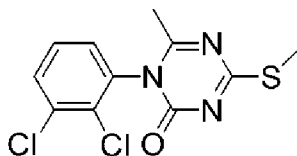


在氫氣下將N-(2,3-二氯苯基)乙脒(6.50 g ; 32.0 mmol)、2-甲氧基乙醇(75 mL)、2-乙基丙二酸1,3-二乙酯(8.57 mL ; 48.1 mmol)及甲醇鈉(6.92 g ; 128.0 mmol)之混合物加熱至110°C持續12小時。隨後使反應混合物冷卻至室溫且用水(200 mL)稀釋。添加濃硫酸直至pH達到2-3。過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(8.3 g，87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.45 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 2.31 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H),

0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0197】

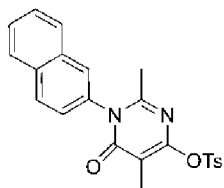
中間物14：1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-4-(甲基硫基)-1,2-二氫-1,3,5-三嗪-2-酮



在室溫下在惰性氛圍下攪拌{[(E)-[1-(二甲胺基)亞乙基]胺基](甲基硫基)-亞甲基}碘化銨(如*J. of Heterocyclic Chem.*, 38(1), 93-98; 2001中所描述來製備；500 mg；1.74 mmol)及2,3-二氯苯基異氰酸酯(260 μ l；1.92 mmol)於THF(5 mL)中之溶液4小時。將反應混合物冷卻至0°C，隨後添加TEA(0.5 mL，3.83 mmol)。隨後在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濾出沈澱物且在減壓下濃縮濾液。藉由二氧化矽急驟層析(己烷: EtOAc，20:80)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(105 mg，20%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d): 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). LC/MS (M+1): 302.0。

【0198】

中間物15：4-甲基苯-1-磺酸2,5-二甲基-1-(萘-2-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

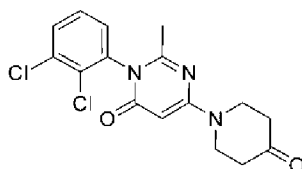


遵循針對中間物10所描述之程序，但以萘-2-胺為起始物質，獲得呈

白色固體狀之標題化合物(500 mg, 23%-兩個步驟)。LC/MS (M+1): 421.2

【0199】

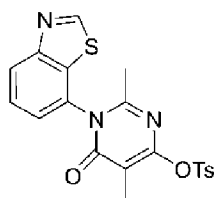
中間物16：3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在50°C下加熱6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(300 mg; 1.04 mmol)、哌啶-4-酮鹽酸鹽(281 mg; 2.07 mmol)及DIEA(1.08 mL, 6.22 mmol)於EtOH(6 mL)中之溶液5小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物且藉由二氧化矽急驟層析(EtOAc, 100%)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(307 mg, 82%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 4H), 2.59 - 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。

【0200】

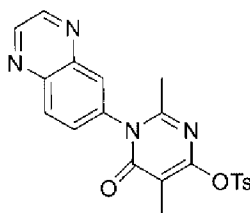
中間物17：4-甲基苯-1-磺酸1-(1,3-苯并噻唑-7-基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以1,3-苯并噻唑-7-胺為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(950 mg, 53%-兩個步驟)。LC/MS (M+1): 428.1

【0201】

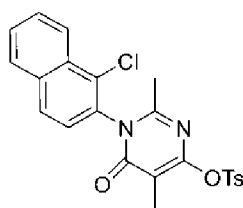
中間物18：6-羥基-2,5-二甲基-3-(喹啉-6-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對中間物10所描述之程序，但以喹啉-6-胺為起始物質，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(1.2 g，兩個步驟)。LC/MS (M+1): 423.1.

【0202】

中間物19：4-甲基苯-1-磺酸1-(1-氯萘-2-基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

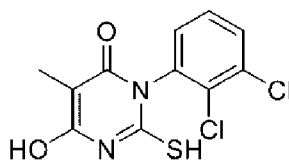


遵循針對中間物10所描述之程序，但以1-氯萘-2-胺為起始物質，獲得呈棕色固體狀之標題化合物(0.6 g，61%，兩個步驟)。LC/MS (M+1): 455.1。

【0203】

中間物20：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

步驟1：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在氮氣氛圍下在70°C下攪拌2,3-二氯苯基硫脲(3.0 g，12.9 mmol)、

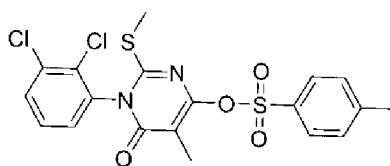
丙二酸二甲酯(3.6 g, 25.8 mmol)、18-Crown-6(1.8 g, 6.45 mmol)及MeONa(4.64 g, 25.8 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液3小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物且藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 1:1)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(4 g, 834%)。LC/MS (M+1): 303.2

步驟2: 3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫-嘓啶-4-酮



在室溫下在氮氣氛圍下攪拌3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-硫基嘓啶-4-酮(100 mg, 0.27 mmol)及CH₃I(1 mL)於THF(1 mL)中之溶液3小時。濃縮所得混合物且藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 1:1)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(300 mg, 33%)。LC/MS (M+1): 317.2。

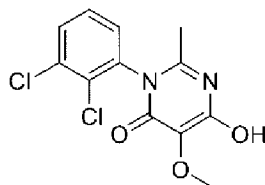
步驟3: 4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫-嘓啶-4-基酯



遵循針對中間物10, 步驟2所描述之程序, 但以3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)嘓啶-4-酮(80 mg, 0.23 mmol)為起始物質, 獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(50 mg, 28%)。LC/MS (M+1): 471.2

【0204】

中間物21: 3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮

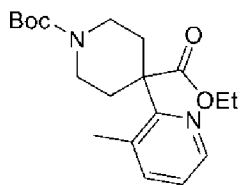


遵循針對中間物13所描述之程序，但以N-(2,3-二氯苯基)乙脒(2 g, 9.8 mmol)及2-甲氧基丙二酸1,3-二乙酯(2.8 g, 14.8 mmol)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.6 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.5 (brs, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). LC/MS (M+1): 301.0。

【0205】

中間物22：N-[(6R)-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺；三氟乙酸

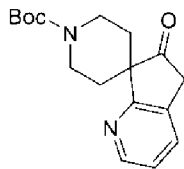
步驟1：4-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁基4-乙酯



將NaHMDS(1.00 M, 896 mL於甲苯中之1 M溶液)之溶液逐滴添加至維持在0°C下之2-氟-3-甲基吡啶(65.0 g, 585 mmol)及1-第三丁基4-乙基哌啶-1,4-二甲酸(166 g, 643 mmol)於甲苯(600 mL)中之溶液中。隨後在20°C下攪拌反應混合物24小時。用鹽水(500 mL)淬滅反應混合物。分離有機層，且經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 10:0至0:10之梯度)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(50.0 g, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 1H),

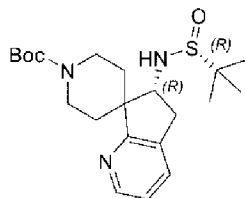
2.25 (s, 4H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.91- 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 - 1.14 (m, 3H); LC/MS (M+1-Boc): 293.2

步驟2：6-側氧基-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



將LDA(140 mL於THF中之2 M溶液，2.50當量)添加至維持在0°C下之4-(3-甲基吡啶-2-基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁基4-乙酯(39 g，112 mmol)於THF(390 mL)中之溶液中。在0°C下攪拌反應混合物1小時，倒入至冰飽和NH₄Cl(500 mL)中且用乙酸乙酯(400 mL×2)萃取。有機層用鹽水(300 mL×2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc，10:0至0:10之梯度)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(18 g，52%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.52 - 8.50 (m, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LC/MS (M+1): 247.1。

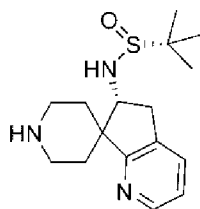
步驟3：(6R)-6-[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



在80°C下攪拌6-側氧基-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(12.0 g，39.7 mmol)、Ti(OEt)₄(70.0 g，307 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(14.4 g，119 mmol)於2-Me-THF(72.0 mL)中之混合

物1.5小時。隨後使反應混合物冷卻至 -5°C 且將 LiBH_4 (4.24 g, 195 mmol)逐滴添加至維持在 0°C 下之混合物中。在 0°C 下1小時之後，將反應混合物倒入冰水(300 mL)中且過濾。用乙酸乙酯(300 mL \times 3)洗滌濾餅。濾液用鹽水(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 10:0至0:10之梯度)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(8.00 g, 44.6%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.39 - 8.37 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.03 - 4.93 (m, 2H), 3.76 (brs, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (s, 9H). LC/MS (M+1): 406.2。

步驟4：N-[(6R)-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺；三氟乙酸

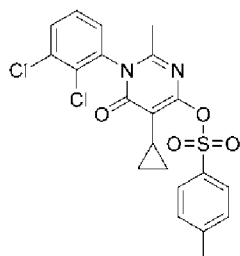


在 25°C 下攪拌(6R)-6-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基}-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(6.0 g, 14.7 mmol)於DCM(60 mL)及TFA(10.9 mL)中之溶液2小時。在減壓下移除溶劑且藉由製備型HPLC(0.1% TFA條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.41 g, 38.0%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.6, 4.2$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.32 - 3.12 (m, 3H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m,

2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 9H). LC/MS (M+1): 308.2。

【0206】

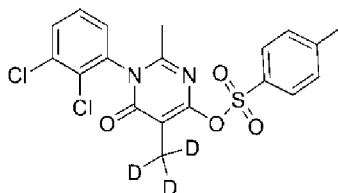
中間物23：4-甲基苯-1-磺酸5-環丙基-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-環丙基丙二酸1,3-二乙酯及2,3-二氯苯胺為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(0.4 g，15%，兩個步驟)。LC/MS (M+1): 465.2。

【0207】

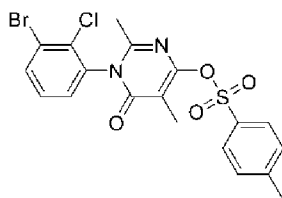
中間物24：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-(D₃)甲基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,3-二氯苯胺及1,3-二乙基2-(D₃)甲基丙二酸酯為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(1 g，79%)。LC/MS (M+1): 441.9。

【0208】

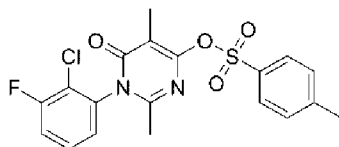
中間物25：4-甲基苯-1-磺酸1-(3-溴-2-氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以3-溴-2-氯苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 485.0。

【0209】

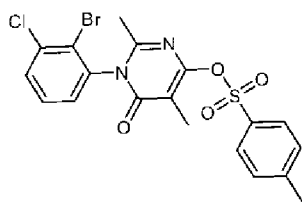
中間物26：4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-氯-3-氟苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 423.0。

【0210】

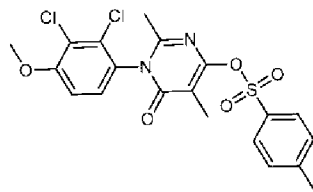
中間物27：4-甲基苯-1-磺酸1-(2-溴-3-氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-溴-3-氯苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 485.1。

【0211】

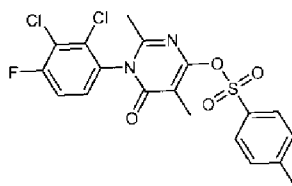
中間物28：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-4-二甲氧基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,3-二氯-4-氟苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 469.0。

【0212】

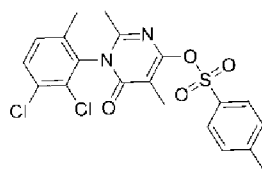
中間物29：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-4-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,3-二氯-4-氟苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 452.9。

【0213】

中間物30：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-6-甲基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

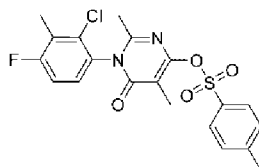


遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,3-二氯-6-氟苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS

(M+1): 456.9。

【0214】

中間物31：4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

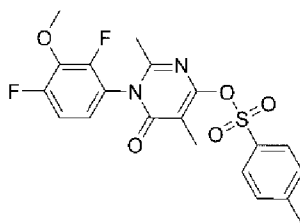


遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-氯-4-氟-3-甲基苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。

LC/MS (M+1): 436.9。

【0215】

中間物32：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

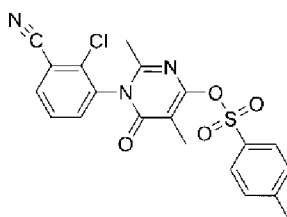


遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,4-二氟-3-甲氧基苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈棕色固體狀之標題化合物。

LC/MS (M+1): 437.1。

【0216】

中間物33：4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3-氰基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

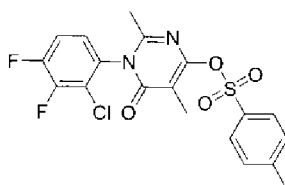


第 96 頁(發明說明書)

遵循針對中間物10所描述之程序，但以3-胺基-2-氯苯并脲及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 430.1。

【0217】

中間物34：4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3,4-二氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

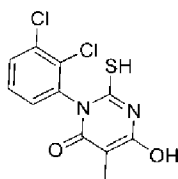


遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-氯-3,4-二氟苯胺及2-甲基丙二酸1,3-二乙酯為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 441.1。

【0218】

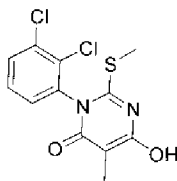
中間物35：4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

步驟1：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-硫基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

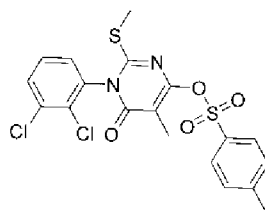


在氮氣氛圍下在70°C下攪拌2,3-二氯苯基硫脲(3.0 g, 12.9 mmol)、2-甲基丙二酸1,3-二乙酯(3.59 g, 25.8 mmol)、18-Crown-6(1.79 g, 6.445 mmol)及MeONa(4.64 g, 25.8 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液3小時。減壓移除溶劑且藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(4 g, 83.6%)。LC/MS (M+1):

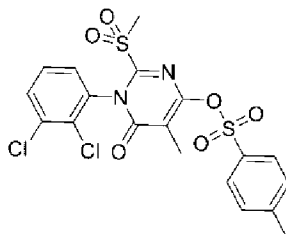
302.9。

步驟2：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

在氮氣氛圍下將碘代甲烷(2.0 mL, 14.1)添加至維持在0°C下之3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-硫基嘧啶-4-酮(2.0 g, 5.4 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中。隨後在室溫下攪拌反應混合物3小時且在減壓下部分濃縮。過濾沈澱物，用DCM洗滌且減壓乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.5 g, 88.7%)。LC/MS (M+1): 317.0。

步驟3：3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

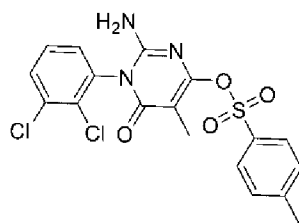
遵循針對中間物10所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 471.0。

步驟4：4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2-甲磺醯基-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

將m-CPBA(1.5 g, 6.1 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液逐滴添加至維持在0°C下之4-甲基苯磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧

基嘧啶-4-基酯(650 mg, 1.3 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中。隨後在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓移除溶劑且藉由二氧化矽急驟層析(PE/EtOAc; 5:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(550 mg, 89%)。LC/MS: 503.0 (M+1); 566.0 (M+ACN+Na)。

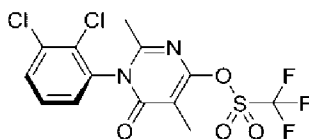
步驟5：4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯



在室溫下攪拌4-甲基苯磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2-甲磺醯基-5-甲基-6-氧基吡啶-4-基酯(500 mg, 0.992 mmol)於MeOH/NH₃(5.0 mL)中之溶液1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(500 mg, 92.8%)。LC/MS (M+1): 440.0。

【0219】

中間物36b：三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

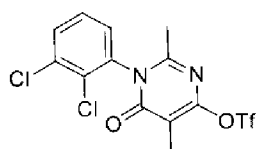


將三氟甲磺酸酐(0.89 ml; 5.26 mmol)添加至維持在0°C下之(3 M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物7b, 1.00 g; 3.51 mmol)及吡啶(0.57 mL; 7.01 mmol)於DCM(6 mL)中之溶液中超過10分鐘。在0°C下再攪拌反應混合物20分鐘，隨後添加甲醇(1 mL)，接著添加水(5 mL)。在0°C下再攪拌混合物30分鐘。分離各相，且用水(4

mL)、鹽水(4 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc, 90:10至60:40之梯度)純化，得到呈膠狀之標題化合物(1.38 g, 94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.89 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). LC/MS (M+1): 416.9。

【0220】

中間物36：三氟甲烷磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-基酯

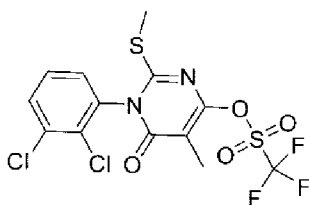


遵循針對中間物36b所描述之程序，但以外消旋混合物3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物7)為起始物質，獲得呈黃色油狀物之標題化合物。LC/MS (M+1): 419。

【0221】

中間物37：三氟甲烷磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-嘓啶-4-基酯

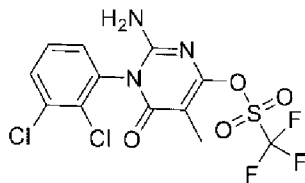
步驟1：三氟甲烷磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-基酯



遵循針對中間物36所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘓啶-4-酮為起始物質，獲得呈白色固體狀之

標題化合物。LC/MS (M+1): 448.9。

步驟2：三氟甲烷磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯

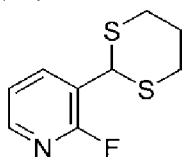


遵循針對中間物35，步驟3至5所描述之程序，但以三氟甲烷磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 417.9。

【0222】

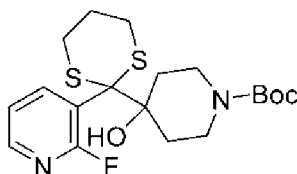
中間物38：3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺

步驟1：3-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氟吡啶



在室溫下向2-氟吡啶-3-甲醛(46.0 g, 349.3 mmol)及1,3-丙二硫醇(43.8 g, 384.2 mmol)於DCM(500 mL)中之溶液中逐滴添加BF₃·Et₂O(29 mL, 107.6 mmol, 0.31當量, 47%)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。反應物用飽和NaHCO₃(200 mL)淬滅且用EtOAc(3×200 mL)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 10:1)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(59 g, 63%)。LC/MS (M+1): 216。

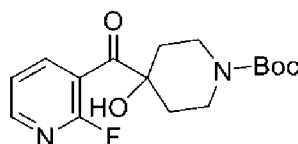
步驟2：4-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯



第 101 頁(發明說明書)

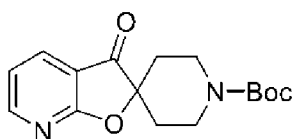
將LDA(240 mL, 2M於THF中)之溶液逐滴添加至維持在-78°C下之3-(1,3-二噻烷-2-基)-2-氟吡啶(59.0 g, 220.3 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中。隨後在-20°C下攪拌所得混合物60分鐘，隨後在-78°C下添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(92.4 g, 440.6 mmol)於THF(30 mL)中之溶液。所得混合物在-78°C下再攪拌1小時且在0°C下用飽和NH₄Cl(500 mL)淬滅。用EtOAc(3×300 mL)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 5:1)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(80 g, 87%)。LC/MS: 359 (M+H-56)

步驟3：4-(2-氟吡啶-3-羰基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下攪拌4-[2-(2-氟吡啶-3-基)-1,3-二噻烷-2-基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(90.0 g, 213.6 mmol)、TBAB(四丁基溴化銨)(21.7 g, 64.1 mmol)、2-三溴吡啶(143.8 g, 427.2 mmol)及吡啶(27.2 mL, 320.4 mmol, 1.50當量)於DCM (1 L)及H₂O(200 mL)中之溶液10小時。隨後用DCM(3×300 mL)萃取反應混合物。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 2:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(50.0 g, 71%)。LC/MS: 269 (M+H-56)。

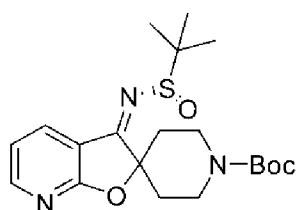
步驟4：3-側氧基螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4-哌啶]-1-甲酸第三丁酯



在室溫下，將t-BuOK(6.51 g, 55.1 mmol)添加至4-(2-氟吡啶-3-羰基

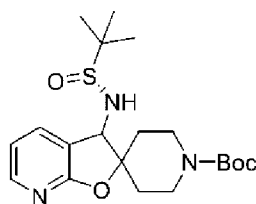
基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(17.0 g, 50.1 mmol)於二噁烷(170 mL)中之溶液中。攪拌2小時之後，將所得混合物倒入水(200 mL)中且用EtOAc(3×200 mL)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc 5:1)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(8.5 g, 53%)。LC/MS: 249 (M+H-56)。

步驟5：3-[(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基]螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



在90°C下攪拌3-側氧基螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(8.50 g, 26.8 mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(20.5 g, 160.7 mmol)及Ti(OEt)₄(60 mL)之混合物2小時。將所得混合物冷卻至室溫且倒入H₂O(150 mL)中。過濾所得混合物且用EtOAc(3×150 mL)萃取濾液。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 5:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(11 g, 96%)。LC/MS (M+1): 408.0。

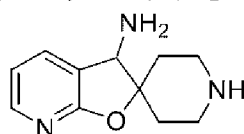
步驟6：第三丁基-3-[[S]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯



在-50°C下將硼氫化鈉(4.66 g, 117 mmol)逐份添加至3-[[R)-2-甲基

丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基]螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 23.4 mmol)於THF(100 mL)及MeOH(100 mL)中之經攪拌溶液中。在-50°C下攪拌所得混合物1小時且用水(10 mL)淬滅。減壓移除溶劑，隨後用水(100 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(10 g, 62%)。LC/MS (M+1): 410.0。

步驟7：3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺

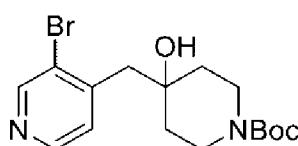


將HCl(氣體)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液逐滴添加至維持在0°C下之3-[[*(S)*-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(10.0 g, 24.4 mmol)於DCM(60 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時之後，減壓濃縮所得混合物。將所得HCl鹽裝載至用甲醇預潤濕之SiliaBond丙基磺酸(SCX-2)樹脂上，用甲醇溶離直至未偵測到HCl為止。隨後用含7 M NH₃之甲醇洗滌出游離胺。在真空下濃縮溶離劑，得到呈橙色油狀之標題化合物(4.0 g, 77.7%)。LC/MS (M+1): 206。

【0223】

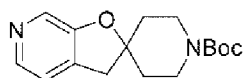
中間物39：三氟乙酸(*S*)-2-甲基-N-[螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-3-亞基]丙烷-2-亞磺醯胺

步驟1：4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]-4-經基哌啶-1-甲酸酯



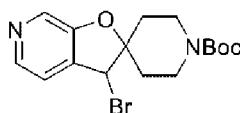
在 -60°C 下將NaHMDS(3.3 mL於THF中之1 M溶液，3.3 mmol)添加至3-溴-4-甲基吡啶(500 mg，2.76 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中。所得混合物在 -15°C 下攪拌1小時，隨後在 -60°C 下添加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (2.2 mL，7.4 mmol，3.0當量，47%)及4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(694 mg，3.31 mmol)於THF(2 mL)中之溶液。在 -60°C 下攪拌2小時後，所得混合物用水(20 mL)淬滅且用EtOAc(3×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc，1:2)純化，得到呈黃色油狀之標題化合物(5.7 g，55%)。LC/MS (M+1): 372, 374。

步驟2：3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯



在 110°C 下攪拌4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，7.96 mmol)、喹啉-8-醇(267 mg，1.75 mmol)、 Cs_2CO_3 (5.10 g，14.9 mmol)及CuI(143 mg，0.713 mmol)於甲苯(75 mL)中之混合物16小時。將所得混合物冷卻，過濾且減壓濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(DCM:MeOH，12:1)純化殘餘物，得到呈綠色固體狀之標題化合物(2.3 g，95%)。LC/MS (M+1): 291。

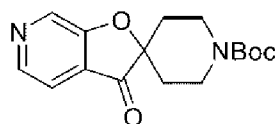
步驟3：3-溴-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯



在 90°C 下攪拌3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.328 mmol)、AIBN(6 mg，0.035 mmol)及NBS(92 mg，0.491 mmol)於 CHCl_3 (5.0 mL)中之溶液4小時。將所得混合物冷卻至室

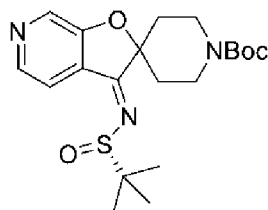
溫，倒入NaHCO₃飽和溶液(30 mL)中且用DCM(3×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc, 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(1.0 g, 16%產率, 63%純度)。LC/MS (M+1): 369, 371。

步驟4：3-側氧基螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯



在120°C下攪拌3-溴-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(240 mg, 0.409 mmol, 1.0當量, 63%)、NaHCO₃(198 mg, 2.25 mmol, 5.49當量)、DMSO(4 mL)及4A分子篩(20 mg)之混合物2.5小時。將所得混合物冷卻至室溫，倒入水(30 mL)中且用EtOAc(3×30 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(1×30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc, 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(280 mg, 41%產率, 43%純度)。LC/MS (M+1): 305。

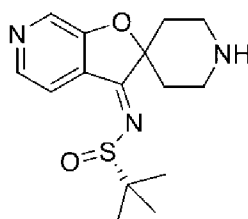
步驟5：(3E)-3-[[*(S)*]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基]螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-甲酸酯



在90°C下攪拌3-側氧基螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(280 mg, 0.394 mmol)、*(S)*-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(170 mg, 1.33 mmol)及Ti(OEt)₄ (3 mL)之混合物2小時。將所得混合物冷卻至室溫，用

水(25 mL)及EtOAc(25 mL)稀釋，過濾。用EtOAc(30 mL)洗滌濾餅且用EtOAc(3×30 mL)萃取濾液。用鹽水(1×50 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 1:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(180 mg, 99%產率)。LC/MS (M+1): 408。

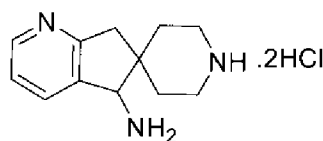
步驟6：三氟乙酸(S)-2-甲基-N-[螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-3-亞基]丙烷-2-亞磺醯胺



在25°C下攪拌(3E)-3-[[[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基]螺-[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1-甲酸第三丁酯(160 mg, 0.345 mmol)、TFA(2.0 mL)及DCM(4.0 mL)之混合物1小時。減壓濃縮所得混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(108 mg, 99%)。LC/MS (M+1): 308。

【0224】

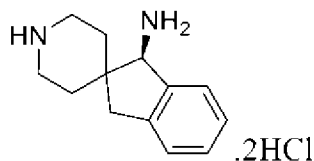
中間物40：5,7-二氫螺[環戊環[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺二鹽酸鹽



遵循針對中間物38，步驟4至7所描述之程序，但以5-側氧基-5,7-二氫螺[環戊并-[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(Pharmablock)為起始物質，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(在HCl鹽下分離)。LC/MS (M+1): 204.1。

【0225】

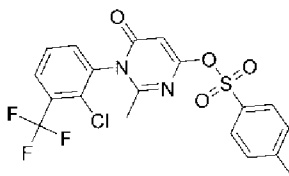
中間物41：(1R)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二鹽酸鹽



遵循針對中間物38，步驟5至7所描述之程序，但以n-boc-1-側氧基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶] (Chemshuttle)及(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亞磺醯胺為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 203.1

【0226】

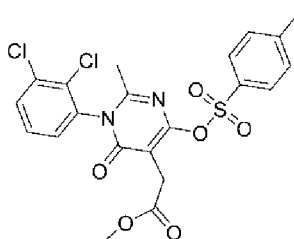
中間物42：4-甲基苯-1-磺酸1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-基酯



遵循針對中間物10所描述之程序，但以2-氯-3-(三氟甲基)苯胺(489 mg，2.4 mmol)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(350 mg，24%，2個步驟)。LC/MS (M+1): 458.9。

【0227】

中間物43：2-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-4-[(4-甲基苯磺醯基)氧基]-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]乙酸甲酯



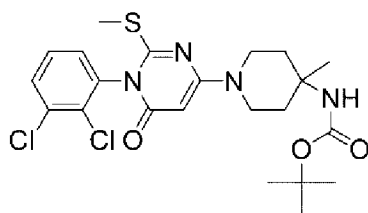
遵循針對中間物10所描述之程序，但以2,3-二氯苯胺(200 mg，1.2 mmol)及1,1,2-三乙基乙烷-1,1,2-三甲酸酯(246 mg，4.7 mmol)為起始物

質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物(250 mg，68%，2個步驟)。LC/MS (M+1): 496.9。

【0228】

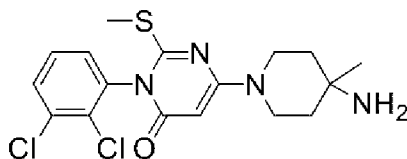
化合物1：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

步驟1：N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯



在100°C下加熱6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物1，100 mg；0.31 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(133 mg；0.62 mmol)於EtOH(1 mL)中之溶液16小時。減壓移除溶劑且藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc，70:30至0:100之梯度)純化殘餘物，得到標題化合物(60 mg，98%)。LC/MS (M+1): 499.2。

步驟2：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

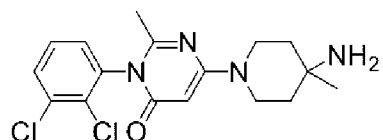


在室溫下攪拌N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(34 mg；0.07 mmol)於DCM(2 mL)及TFA(0.5 mL)中之溶液2小時。減壓移除溶劑且藉由製備型HPLC(Xbridge Prep. C18.5 μm, 30 mm×50 mm，於水中之ACN/0.1%

NH₄OH，12分鐘內20%至80%之梯度)純化粗物質，得到呈白色粉末狀之標題化合物(18 mg，67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.73 (brs, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (brs, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). LC/MS (M+1): 399.0。HPLC純度：99.0%。

【0229】

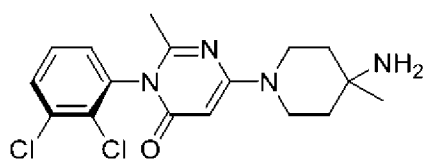
化合物2：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



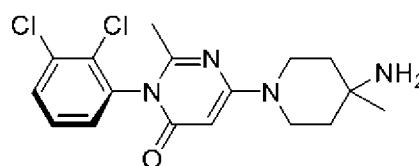
遵循化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，100 mg；0.35 mmol)及(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(111 mg；0.52 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(29 mg，45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (dt, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (brs, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.09 (d, J = 2.1 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 367.1

【0230】

化合物2a及2b：(3P)-6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3 M)-6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



2a



2b

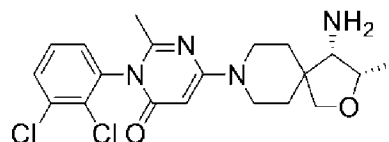
藉由AD-H管柱(250×21 mm, 5微米)上之製備型SFC使用MeOH-NH₄OH 20 mM: CO₂ 25:75 (%v/v)作為溶離劑來分離6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮之外消旋混合物。

第一溶離異構體(化合物2a)：62 mg, Rt=2.41 min, 純度：100%,
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.09 (s, 3H)。

第二溶離異構體(化合物2b)：75 mg, Rt=2.87 min, 純度：100%。
 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.38 (s, 3H)。

【0231】

化合物3：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

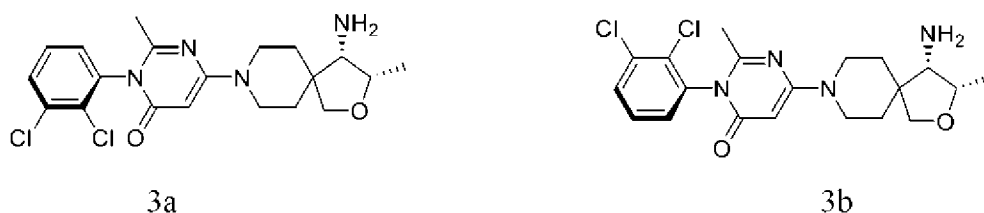


遵循化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2, 150 mg; 0.52 mmol)及N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(154 mg; 0.57 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(12 mg, 19%)。兩種滯轉異構

體之1:1混合物。LC/MS (M+1): 424.2。

【0232】

化合物**3a**及**3b**：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



藉由製備型SFC(AS-H管柱，250×21 mm，5微米，MeOH-NH₄OH 20 mM:CO₂ 30:70)分離來自6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮之滯轉異構體。

第一溶離異構體(化合物**3a**)：33 mg，Rt=3.88 min，純度=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.78 - 1.36 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

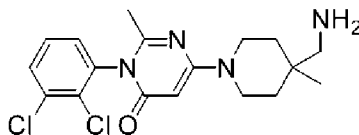
第二溶離異構體(化合物**3b**)：30 mg，Rt=4.50 min，純度=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.78 (brs, 2H), 3.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 - 1.33 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz,

3H).

【0233】

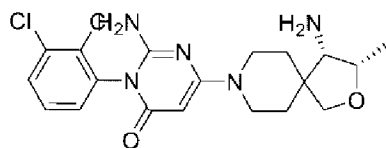
化合物4：6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，150 mg；0.52 mmol)及4-(*boc*-胺基甲基)-4-甲基哌啶鹽酸鹽(151 mg；0.57 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(5 mg，3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 3H). LC/MS (*M*+1): 381.2。

【0234】

化合物5：2-胺基-6-[(3*S*,4*S*)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

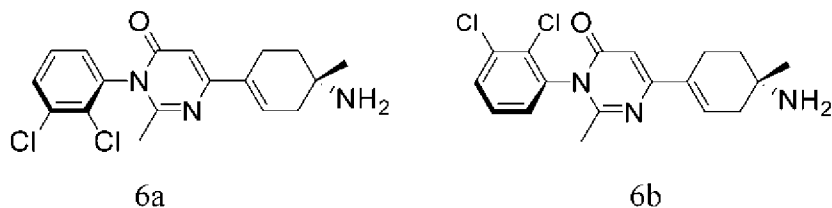


在100°C下攪拌2-胺基-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物4，75 mg；0.18 mmol)及*N*-[(3*S*,4*S*)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(71 mg；0.26 mmol)於EtOH(2.3 mL)中之溶液20小時。減壓移除溶劑且用水(10 mL)稀釋殘餘物且用EtOAc(25 mL)萃取。用水(2×)及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將此粗物

質直接再溶解於DCM(1.8 mL)及TFA(0.9 mL)中且在室溫下攪拌1小時。減壓移除溶劑且使殘餘物與甲苯一起共蒸發三次。藉由製備型HPLC(XBridge Prep C-18 OBD 10uM, 30×250.10-45% ACN/水(0.1%氫氧化銨), 12分鐘梯度)純化, 得到呈白色粉末狀之標題化合物(8 mg, 22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 13.2, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.24 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+ 1): 424.1。HPLC純度: 100%。

【0235】

化合物6a及6b: (+/-)-(3M)-6-[(4S)-4-胺基-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(外消旋-相對組態)及(+/-)-(3P)-6-[(4S)-4-胺基-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(外消旋-相對組態)



在室溫下攪拌6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2, 25 mg; 0.09 mmol)、N-[1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)環己-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁酯(35 mg; 0.10 mmol)、四(三苯基磷)鈾(0)(20 mg; 0.02 mmol)及碳酸銨(62 mg; 0.19 mmol)於二噁

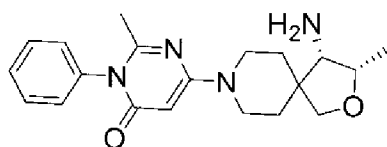
烷(1 mL)及水(0.3 mL)中之混合物48小時。隨後用水稀釋其且用EtOAc萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。隨後添加HCl於二噁烷中之溶液(4 mL 4 N溶液)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。減壓移除溶劑且藉由製備型HPLC(XBridge C18.5 μm , 30 mm x 250 mm, MeCN於H₂O(0.1%氨)中，在25 min內5至80%之梯度)純化粗物質，得到標題化合物(異構體之混合物，立體化學任意歸合)。

第一溶離異構體(化合物6a)： 3.5 mg, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). LC/MS (M+1): 364.1

第二溶離異構體(化合物6b)： 2 mg。LC/MS (M+1): 364.1

【0236】

化合物7： 6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-2-甲基-3-苯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

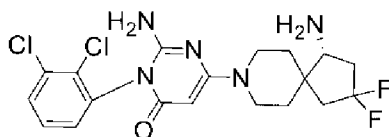


遵循化合物1中所描述之程序，但以6-氯-2-甲基-3-苯基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物5，50 mg；0.23 mmol)及N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(61 mg；0.23 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(21 mg，33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.99

(s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 355.2。

【0237】

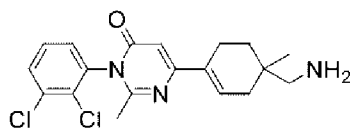
化合物8：2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-3,3-二氟-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循化合物5中所描述之程序，但以2-胺基-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物4，31 mg；0.11 mmol)及N-[(1R)-3,3-二氟-8-氮螺[4.5]癸-1-基]胺基甲酸第三丁酯(46 mg；0.16 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(16 mg，33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.23 - 3.97 (m, 2H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 2H). LC/MS (M+1): 444.1

【0238】

化合物9：6-[4-(胺基甲基)-4-甲基環己-1-烯-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



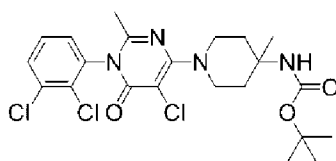
遵循針對化合物6所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，100 mg；0.35 mmol)及N-[[1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)環己-3-烯-1-基]甲基]胺基甲

酸第三丁酯(145 mg ; 0.41 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(非對映異構體之混合物，58 mg，43%)。LC/MS (M+1): 378.1

【0239】

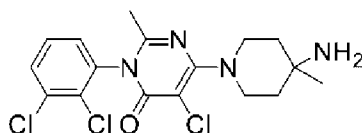
化合物10：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

步驟1：N-{1-[5-氯-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯



將N-氯丁二醯亞胺(25 mg ; 0.19 mmol)添加至維持在0°C下之N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯(於化合物2，步驟1中製備，63 mg ; 0.13 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中。隨後在0°C下攪拌反應混合物2小時。隨後藉由添加Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅反應混合物且在室溫下攪拌10分鐘。用EtOAc萃取混合物，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc，90:10至50:50之梯度)純化，得到標題化合物(54 mg，80%)。LC/MS (M+1): 501.1。

步驟2：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-5-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



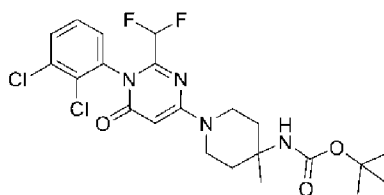
遵循化合物1，步驟2中所描述之程序，但以N-{1-[5-氯-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第

三丁酯(54 mg ; 0.10 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(14 mg , 34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.83 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 13.5, 8.9 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.51 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 1.12 (s, 3H); LC/MS (M+1): 401.1。

【0240】

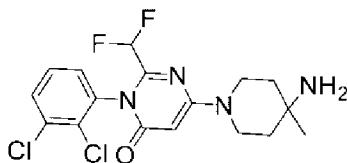
化合物11：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮

步驟1：N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯



在70°C下攪拌6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫-嘧啶-4-酮(中間物6, 75 mg)、(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(148 mg ; 0.69 mmol)及DIEA(0.16 μL, 0.92 mmol)於無水DMSO(1.50 mL)中之溶液6小時。隨後用水(5 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(10 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc, 80:20至0:100之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(84 mg, 71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 3H). LC/MS (M+1): 503.1。

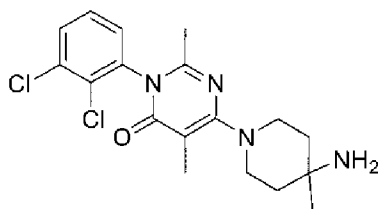
步驟2：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1，步驟2所描述之程序，但以N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸酯(84 mg, 0.17 mmol)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(58 mg, 86%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 6.55 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.25 - 3.84 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.38 (s, 3H). LC/MS (M+1): 403.0。HPLC純度：100%。

【0241】

化合物12：6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

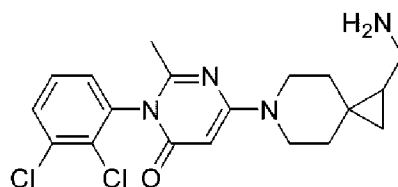


遵循針對化合物11中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮(中間物6, 75 mg)及(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(156 mg; 0.74 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(64 mg, 65%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 4H),

1.36 (s, 3H). LC/MS (M+1): 382.9。HPLC純度：100%。

【0242】

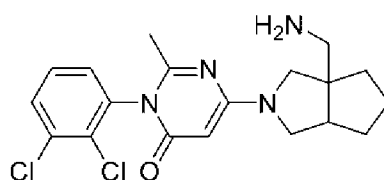
化合物13：6-[1-(胺基甲基)-6-氮螺[2.5]辛-6-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮



遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)及6-氮螺[2.5]辛-1-甲胺(36 mg；0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(20 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 393.1。

【0243】

化合物14：6-[3a-(胺基甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮

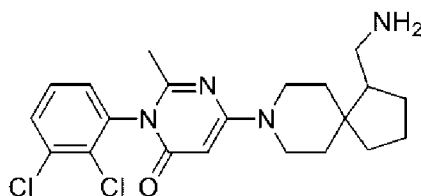


遵循針對化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)、n-[(3aR,6aR)-八

氫-環戊并[c]吡咯-3a-基]甲基)胺基甲酸外消旋第三丁酯鹽酸鹽為起始物質(72 mg ; 0.26 mmol) , 獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(40 mg, 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 7.79 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.14-3.71 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86-1.48 (m, 6H). LC/MS (M+1): 393.1。

【0244】

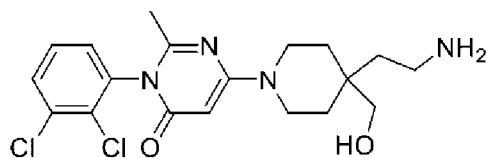
化合物15：6-[1-(胺基甲基)-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg ; 0.17 mmol)及n-((8-氮螺[4.5]癸-1-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(69 mg ; 0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(25 mg, 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.74 - 1.28 (m, 4H). LC/MS (M+1): 393.1

【0245】

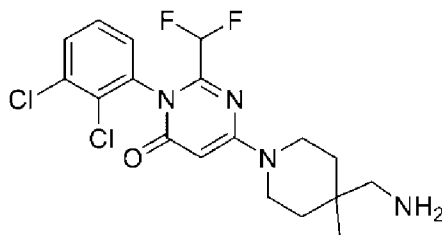
化合物16：6-[4-(2-胺基乙基)-4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1，步驟1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫-嘓啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)及[4-(2-胺基乙基)哌啶-4-基]甲醇(60 mg；0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(30 mg, 38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.79 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (m, 4H), 1.40 (m, 2H). LC/MS (M+1): 411.2

【0246】

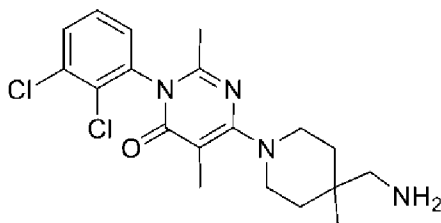
化合物17：6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘓啶-4-酮



遵循針對化合物11中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物6，75 mg；0.23 mmol)及4-(*boc*-胺基甲基)-4-甲基哌啶鹽酸鹽(183 mg；0.69 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(55 mg，55%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 52.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.02 - 3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 1.59 - 1.36 (m, 4H), 1.07 (s, 3H). LC/MS (M+1): 417.0。HLPC純度：96%。

【0247】

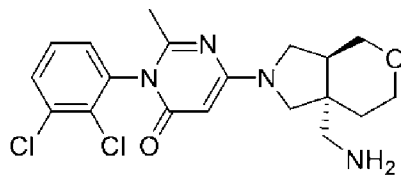
化合物18：6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物11中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8，75 mg；0.25 mmol)及4-(*boc*-胺基甲基)-4-甲基哌啶鹽酸鹽(196 mg；0.74 mmol)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(26 mg，27%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.81 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H). LC/MS (*M*+1): 395.0。HPLC純度：100%。

【0248】

化合物19：(+/-)-6-[(3*aS*,7*aR*)-7*a*-(胺基甲基)-八氫哌喃[3,4-*c*]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(相對組態)

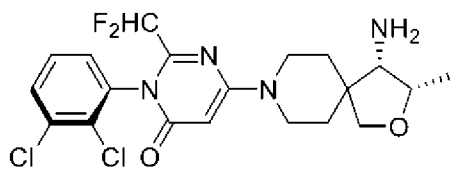


遵循針對化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(50 mg；0.17 mmol)及(+/-)-*N*-{[(3*aS*,7*aS*)-八氫哌喃[3,4-*c*]吡咯-7*a*-基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(56 mg; 0.2 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(20 mg, 28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.80 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H),

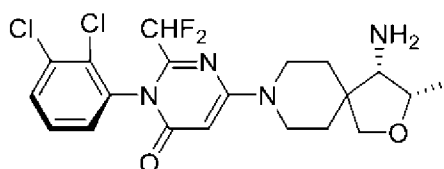
3.57 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 0.5H), 2.34 (m, 0.5H), 2.16 (m, 0.5H), 2.07 (m, 0.5H), 1.98 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). LC/MS (M+1): 410.1

【0249】

化合物**20a**及**20b**：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-(二氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



20a



20b

遵循針對化合物11中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物6，75 mg；0.23 mmol)及N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(124 mg；0.46 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(對掌性管柱Whelk-O，250×21 mm，5微米，甲醇/20mM NH₄OH及CO₂，30/70)分離滯轉異構體。

第一溶離異構體(化合物**20a**)：17 mg，Rt=3.72 min，ed=100%，白色固體。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 13.2, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 1.63

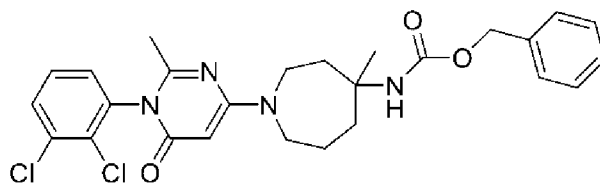
(ddd, $J = 13.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC/MS ($M+1$): 459.0。HPLC純度：100%。

第二溶離異構體(化合物20b)：19 mg， $R_t=4.46$ min， $ed=100\%$ ，白色固體。 1H NMR (DMSO) 1H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO- d_6) 7.81 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 52.1$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 13.2, 9.1, 3.8$ Hz, 1H), 1.63 (ddd, $J = 13.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC/MS ($M+1$): 459.0。HPLC純度：100%。

【0250】

化合物21： 6-(4-胺基-4-甲基氮雜環庚-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮鹽酸鹽

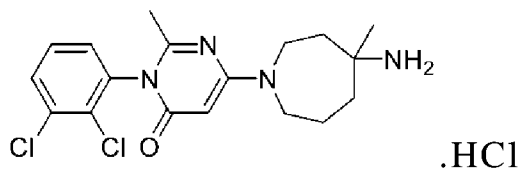
步驟1： N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-4-甲基氮雜環庚-4-基}胺基甲酸苯甲酯



在 100°C 下攪拌4-甲基-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基嘧啶-4-基酯(中間物10，100 mg，0.223 mmol)、N-(4-甲基氮雜環庚-4-基)胺基甲酸苯甲酯(74 mg，0.268 mmol)及 Cs_2CO_3 (115 mg，0.335 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液2小時。反應物用水(10 mL)稀釋且用EtOAc(3×10 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鹽乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc，100:0至0:100之梯度)純化，得到呈白色固體狀之

標題化合物(50 mg, 32%)。LC/MS (M+1): 515.3

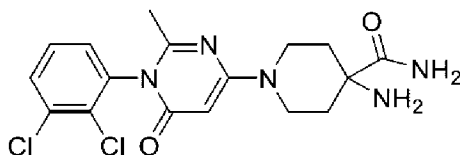
步驟2： 6-(4-胺基-4-甲基氮雜環庚-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮鹽酸鹽



將HBr於AcOH中之溶液(1.50 mL, 40%)逐滴添加至維持在0°C下之N-[1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基嘧啶-4-基]-4-甲基氮雜環庚-4-基]胺基甲酸苯甲酯(50 mg, 0.072 mmol)於DCM(5.00 mL)中之經攪拌溶液中。隨後在室溫下攪拌反應混合物1小時且減壓濃縮。藉由製備型HPLC(XBridge Prep C18 OBD管柱, 19×150 mm, 5 μm; 水(0.05% HCl)及ACN, 在8 min內20%至50%)純化, 得到呈黃色粉末狀之標題化合物(14 mg, 46%)。¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O) 7.74 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 6H), 1.26 (s, 3H). LC/MS (M+1): 381.0。HPLC(純度) 99%。mp: 158-160°C

【0251】

化合物22： 4-胺基-1-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]哌啶-4-甲醯胺



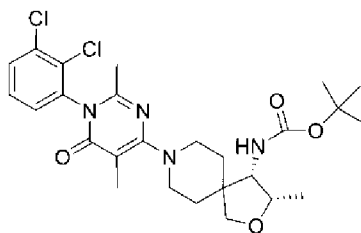
遵循化合物1中所描述之程序, 但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2, 50 mg; 0.17 mmol)及(4-氨基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(58 mg; 0.26 mmol)為起始物質, 獲得呈白色發泡體狀

之標題化合物(5 mg, 7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.79 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.39 (m, 2H). LC/MS (M+1): 396.1

【0252】

化合物23a及23b：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮

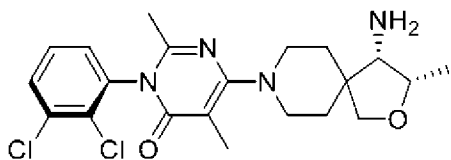
步驟1：N-[(3S,4S)-8-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯



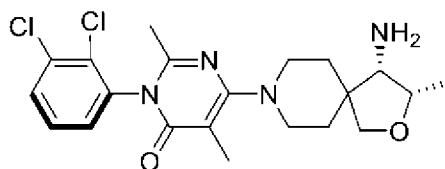
在70°C下加熱6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物8, 75 mg; 0.25 mmol)、N-[(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(133 mg; 0.49 mmol)及DIEA(170 μL, 0.99 mmol)於無水DMSO(1.50 mL)中之溶液6小時。隨後用水稀釋反應混合物且用EtOAc(10 mL)萃取。用水(2×5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌有機層。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc, 80:20至0:100之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(108 mg, 80%)。LC/MS (M+1): 537.0。

步驟2：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-

(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



23a



23b

在室溫下攪拌N-[(3S,4S)-8-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-基]胺基甲酸第三丁酯(108 mg ; 0.20 mmol)於DCM(2.2 mL)及TFA(2.2 mL)中之溶液1小時。減壓移除溶劑且殘餘物與甲苯一起共蒸發三次。藉由製備型SFC(對掌性管柱IA 250×21 mm, 5微米)用甲醇/20 mM NH₄OH 20 mM及CO₂(4分鐘內5至45% v/v之梯度)作為溶離劑純化, 得到預期化合物之兩種滯轉異構體:

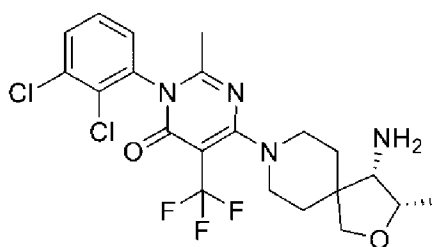
第一溶離異構體(化合物23a): 27 mg, 白色固體, Rt = 2.82 min, %ee = 100%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 437.0。

第二溶離異構體(化合物23b): 27 mg, 白色固體, Rt = 4.29 min, %ee = 100%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 4.05 (qd, J = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.17 -

3.07 (m, 1H), 2.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 (ddt, $J = 16.9, 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 13.1, 9.1, 3.7$ Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
LC/MS (M+1): 437.0。

【0253】

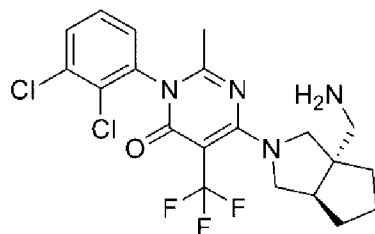
化合物24：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物11，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物11，50 mg；0.14 mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(48 mg；0.28 mmol)作為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(兩個滯轉異構體，25 mg，36%)。LC/MS (M+1) 491.0。

【0254】

化合物25：(+/-)-6-[(3aS,6aR)-3a-(胺基甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-2-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(相對組態)

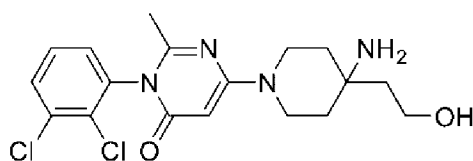


遵循針對化合物11，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物11，50 mg；0.14

mmol)及 (+/-)-1-[(3aS,6aR)-八氫環戊并[c]吡咯-3a-基]甲胺二鹽酸鹽(60 mg ; 0.28 mmol)作為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(滯轉異構體之混合物，8 mg，12%)。LC/MS (M+1): 461.0。

【0255】

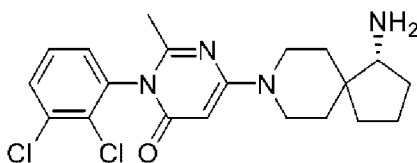
化合物26：6-[4-胺基-4-(2-羥乙基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg ; 0.17 mmol)及2-(4-胺基哌啶-4-基)乙-1-醇二鹽酸鹽(56 mg ; 0.26 mmol)作為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(滯轉異構體之混合物，13 mg，18%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.3Hz, 2H), 1.46 (m, 2H). LC/MS (M+1): 397.1。

【0256】

化合物27：6-[(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

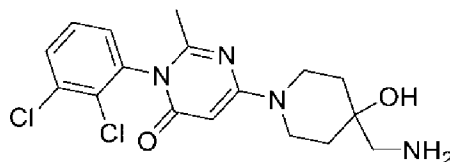


遵循針對化合物1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg ; 0.17 mmol)及N-[(1R)-8-氮螺[4.5]

癸-1-基]胺基甲酸第三丁酯(WUXI, 53 mg; 0.2 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(滯轉異構體之混合物, 30 mg, 39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.77 (m, 6H). LC/MS (M+1): 407.2

【0257】

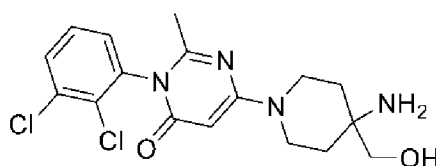
化合物28：6-[4-(胺基甲基)-4-羥基吡啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2, 50 mg; 0.17 mmol)及雙(三氟乙酸)4-(胺基甲基)哌啶-4-醇(93 mg; 0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(21 mg, 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.80 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (m, 4H). LC/MS (M+1): 383.1

【0258】

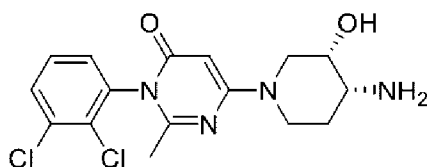
化合物29：6-[4-胺基-4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)及n-[4-(羥基甲基)哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(60 mg；0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(26 mg，31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.82 (m 2H), 3.57 (m, 1H), 3.36 (m 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (m, 4H). LC/MS (M+1): 383.1。

【0259】

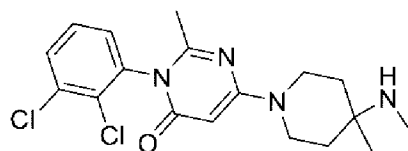
化合物30：(+/-)-6-[(3S,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)、n-[(3S,4R)-rel-3-羥基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(56 mg；0.26 mmol)為起始物質(30 mg, 47%)，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.80(m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.53 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H). LC/MS (M+1): 369.1

【0260】

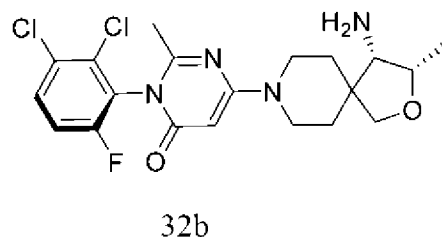
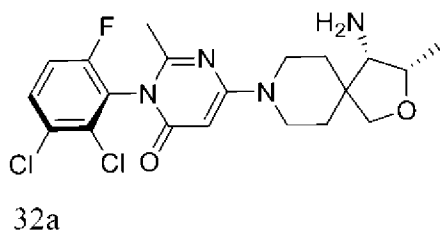
化合物31：3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-[4-甲基-4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)及n-甲基-n-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(59 mg；0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體之標題化合物(20 mg, 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.80 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.44 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.04 (s, 3H).LC/MS (M+1): 381.1

【0261】

化合物32a及32b：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



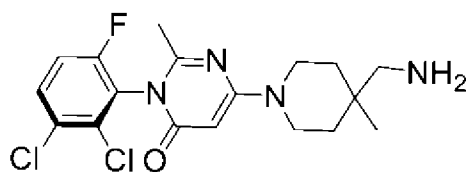
遵循針對化合物11，步驟1中所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物12，80 mg；0.26 mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(WUXI；88 mg；0.52 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱Whelk-01 (R,R)，250×21 mm，5微米，甲醇+20mM NH₄OH:CO₂，30/70% v/v)分離兩種滯轉異構體。

第一溶離異構體(化合物32a)：28 mg，白色發泡體， $R_t=2.62$ min，純度=98.5， $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.61 (ddd, $J = 13.1, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)., LC/MS (M+1): 441.0

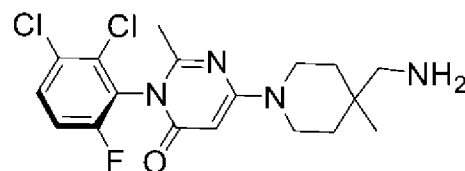
第二溶離異構體(化合物32b)：27 mg，白色發泡體， $R_t=5.12$ min，純度=100%， $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.91 (dd, $J = 9.2, 5.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (ddd, $J = 13.3, 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 13.2, 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC/MS (M+1): 441.0。

【0262】

化合物33a及33b：(3P)-6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[4-(胺基甲基)-4-甲基哌啶-1-基]-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



33a



33b

遵循針對化合物11所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯-6-氟苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物12，40 mg；0.13 mmol；1.0當量)及4-

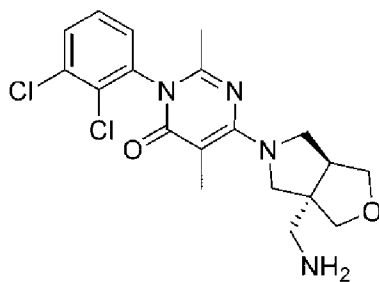
(*boc*-胺基甲基)-4-甲基哌啶鹽酸鹽(70 mg ; 0.3 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱AD-H，250×21 mm，5微米，甲醇+20mM NH₄OH:CO₂，25/75% v/v)分離兩種滯轉異構體。

第一溶離異構體(化合物33a)：16 mg，白色固體，R_t= 3.0 min，ee = 100%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 3.44 - 3.17 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 0.92 (s, 3H)。

第二溶離異構體(化合物33b)：18 mg，白色固體，R_t=3.33 min，ee=100%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 14.2, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.27 (dt, J = 13.5, 4.4 Hz, 2H), 0.92 (s, 3H)。

【0263】

化合物34：(+/-)-6-[(3*aS*,6*aS*)-3*a*-(胺基甲基)-六氫-1*H*-呋喃并[3,4-*c*]吡咯-5-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

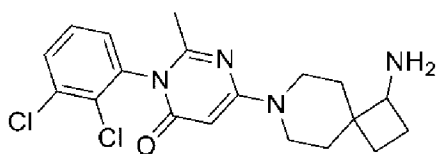


遵循針對化合物11，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8，100 mg ; 0.33 mmol)及(+/-)-1-[(3*aS*,6*aS*)-六氫-1*H*-呋喃并[3,4-*c*]吡咯-3*a*-基]甲胺(烯胺；140 mg ; 0.99 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(異構體混合

物，60 mg, 42%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) 7.79 (dd, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 3.92 (ddd, *J* = 9.2, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.49 (m, 6H), 3.29 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). L/MS (M+1) = 409.0

【0264】

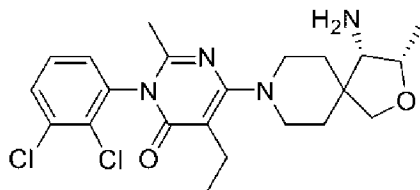
化合物35：6-{1-胺基-7-氮螺[3.5]壬-7-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物11所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2，50 mg；0.17 mmol)及n-(7-氮螺[3.5]壬-1-基)胺基甲酸第三丁酯(62 mg；0.26 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(25 mg, 37%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.21 - 2.92 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73 - 1.47 (m, 6H), 1.39 (m, 2H). LC/MS (M+1): 393.1。

【0265】

化合物36：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-乙基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

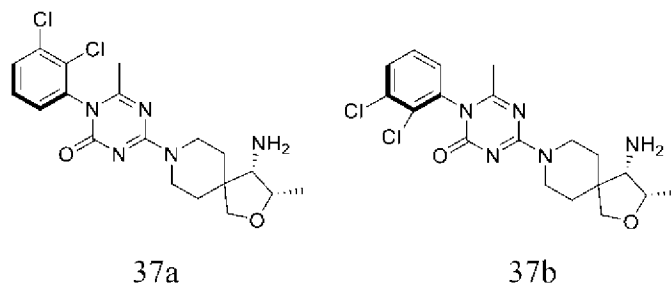


在室溫下攪拌3-(2,3-二氯苯基)-5-乙基-6-羥基-2-甲基-3,4-二氫-嘧啶

-4-酮(中間物13, 100 mg; 0.33 mmol)及1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯(DBU)(153 mg; 1.00 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物15分鐘。添加(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)六氟磷酸鎘(BOP) (0.28 mL; 0.67 mmol)且在添加(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(60 mg; 0.35 mmol)及TEA(507 μ L)之前再攪拌反應混合物15分鐘。將反應混合物攪拌O/N。藉由製備型HPLC(XBridge, 水+0.1% NH_4OH 及ACN, 10分鐘內20%至100%之梯度)純化, 得到呈白色發泡體狀之標題化合物(滯轉異構體之混合物, 18 mg, 12%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS (M+1): 451.2。

【0266】

化合物37a及37b: (1M)-4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1,2-二氫-1,3,5-三嗪-2-酮及(1P)-4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-1,2-二氫-1,3,5-三嗪-2-酮



在100°C下攪拌1-(2,3-二氯苯基)-6-甲基-4-(甲基硫基)-1,2-二氫-

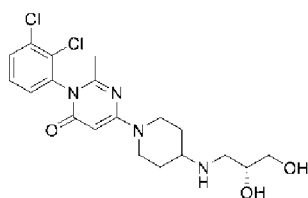
1,3,5-三嗪-2-酮(中間物14, 100 mg; 0.33 mmol)、(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(113 mg; 0.66 mmol)及DIEA (0.23 μ L, 1.32mmol)於無水1,4-二噁烷(3.00 mL)中之溶液16小時。減壓濃縮混合物且藉由製備型SFC(管柱Wheilk-01(R,R), 250 \times 21 mm, 5微米, 甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂, 30/70% v/v)純化, 得到兩種滯轉異構體。

第一溶離異構體(化合物37a): 35 mg, 白色固體, Rt=5.58 min, 純度: 97.9%, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.20 (m, 0.5H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (m, 0.5H), 3.75 (m, 0.5H), 3.68 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 1H), 3.57 (m, 0.5H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.95 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 2.90 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.84 - 1.29 (m, 6H), 1.08 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 424.0。

第二溶離異構體(化合物37b): 27 mg, 白色固體, Rt=6.78%, 純度: 98.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 0.5H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (m, 0.5H), 3.68 (m, 1.5H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, J = 18.1, 8.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 0.5H), 2.95 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 2.89 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.89 - 1.30 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 424.0。

【0267】

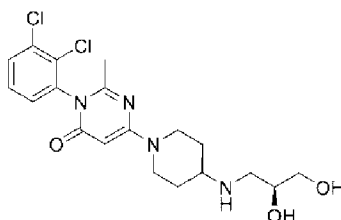
化合物41: 3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(2R)-2,3-二羥丙基]-胺基)哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在室溫下攪拌3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(70 mg ; 0.20 mmol)及(R)-3-胺基-1,2-丙二醇(27 mg ; 0.30 mmol)於DCM(1.4 mL)及MeOH(0.3 mL)中之溶液30分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(126 mg ; 0.60 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。隨後用DCM及碳酸氫鈉飽和溶液稀釋所得反應混合物。用DCM萃取水溶液。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由SFC(管柱2EP，MeOH-NH₄OH 20 nM)純化，得到呈白色滑片狀之標題化合物(23 mg，27%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 7.76 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.31 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.97 (tdd, J = 13.6, 9.8, 2.7 Hz, 2H), 2.63 (ddd, J = 11.3, 8.2, 4.1 Hz, 2H), 2.45 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (dq, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.29 - 1.10 (m, 2H). LC/MS (M+1): 427.0。

【0268】

化合物42：3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(2S)-2,3-二羥丙基]胺基)-哌啶-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

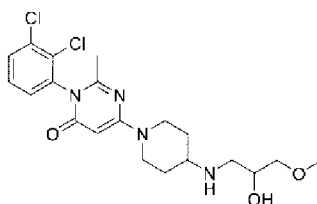


遵循針對化合物41所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物16，70 mg ; 0.20 mmol)

及(S)-3-胺基-1,2-丙二醇(27.16 mg ; 0.30 mmol ; 1.50當量)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物(57 mg , 100%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): 7.76 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.63 (ddd, J = 11.6, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (dt, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H); LC/MS(M+1): 427.0。

【0269】

化合物46：3-(2,3-二氯苯基)-6-{4-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)-胺基]哌啶-1-基}-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

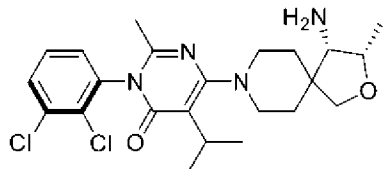


遵循針對化合物41所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物16，70 mg ; 0.20 mmol)及1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇(31 mg ; 0.30 mmol)為起始物質，獲得呈白色粉末狀之標題化合物(6 mg , 6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.88 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.83 - 4.59 (m, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 2H); LC/MS (M+1): 441.0。

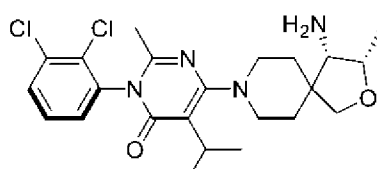
【0270】

化合物49a及49b：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-

8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-5-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮



49a



49b

遵循針對化合物36所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2-甲基-5-(丙-2-基)-3,4-二氫嘧啶-4-酮(300 mg ; 0.10 mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(171 mg ; 0.1 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱Cel₂ 250 × 21 mm，5微米，甲醇 + 20 mM NH₄OH: CO₂，25:75)純化粗物質，得到兩種滯轉異構體。

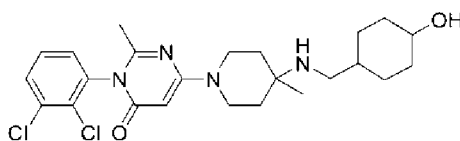
第一溶離滯轉異構體：9.1 mg；白色固體；Rt=3.48 min；de=100% (管柱Cel₂分析型)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.79346 (1H), 7.5495 (2H), 4.0583 (1H), 3.65 (1H), 3.55 (1H), 3.47 (1H), 3.21 (1H), 3.14 (1H), 2.90(1H), 2.37(1H), 1.973 (3H), 1.78 91H), 1.68 (1H), 1.54 (1H), 1.39 (1H), 1.2416 (9H); LC/MS (M+1): 465.3

第二溶離異構體：6.6 mg；白色粉末；Rt=3.63 min；de=97% (管柱Cel₂分析型)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.79346 (1H), 7.5495 (2H), 4.0583 (1H), 3.65 (1H), 3.55 (1H), 3.47 (1H), 3.21 (1H), 3.14 (1H), 2.90(1H), 2.37(1H), 1.973 (3H), 1.78 91H), 1.68 (1H), 1.54 (1H), 1.39 (1H), 1.2576 (3H), 1.2115 (3H), 1.0720 (3H); LC/MS (M+1): 465.3

【0271】

化合物50：3-(2,3-二氯苯基)-6-(4-[(4-羥基環己基)甲基]胺基)-4-甲基哌

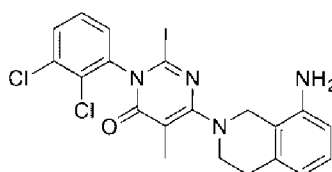
啉-1-基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在80°C下攪拌6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮、雙(三氟乙酸)(50 mg ; 0.08 mmol)、4-(氯甲基)環己-1-醇(161 mg ; 1.1 mmol)及碳酸鉀(205 mg , 1.4 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液隔夜。粗物質直接藉由製備型SFC(管柱2EP ; 甲醇+20 mM NH₄OH)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(6.3 mg , 14%)。LC/MS (M+1): 479.1

【0272】

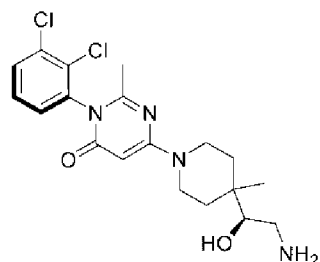
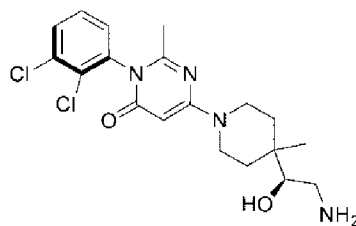
化合物51：6-(8-胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在70°C下攪拌6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8 ; 30 mg ; 0.10 mmol)、1,2,3,4-四氫異喹啉-8-胺(29 mg ; 0.20 mmol)及DIEA(70 μL ; 0.40 mmol)於無水DMSO(1.5 mL)中之溶液隔夜。粗物質直接藉由製備型HPLC(X-Bridge , ACN:具有0.1% NH₄OH之水，在60 mL/min下在10 min內20:80至100:0之梯度)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(14 mg , 33%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.80 (d, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (br, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.018 (s, 3H), 2.000 (s, 3H). LC/MS (M+1): 417.2。

【0273】

化合物**57a**及**57b**：(+/-)-(3M)-6-{4-[(1S)-2-胺基-1-羥基乙基]-4-甲基哌啶-1-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(+/-)-(3P)-6-{4-[(1S)-2-胺基-1-羥基乙基]-4-甲基哌啶-1-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

**57a****57b** (任意指定)

遵循針對化合物**1**，步驟**1**所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物**2**；75 mg；0.3 mmol)及2-胺基-1-(4-甲基哌啶-4-基)乙-1-醇二鹽酸鹽(Enamine；120 mg；0.5 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱WheIk-01(R,R)；250×21 mm，5微米，甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂，30:70 % v/v)純化粗物質，得到兩種異構體：

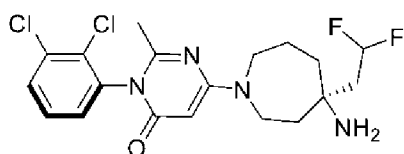
第一溶離異構體(化合物57a**)**：白色固體；15 mg；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.76 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.11 - 3.78 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.90 (s, 3H)；LC/MS (M+1): 411.0。

第二溶離異構體(化合物57b**)**：白色固體；17 mg；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 5.33 (s,

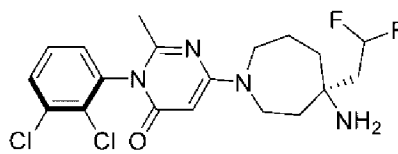
1H), 4.12 - 3.80 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.91 (s, 3H); LC/MS (M+1): 411.0。

【0274】

化合物58a及58b：(+/-)-(3M)-6-4-[(1R)-4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)-氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(+/-)-(3P)-6-4-[(1R)-4-氨基-4-(2,2-二氟乙基)-氮雜環庚烷-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



58a



58b(任意指定)

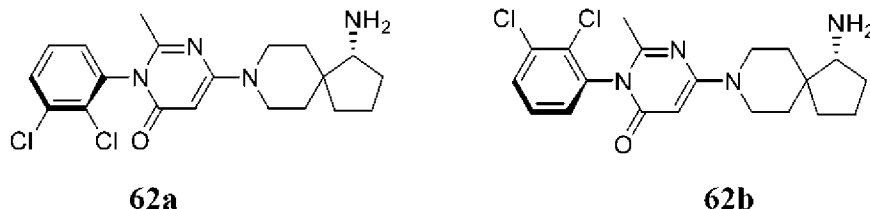
遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2；75 mg；0.3 mmol)及4-(2,2-二氟乙基)氮雜環庚烷-4-胺二鹽酸鹽(Chemspace；130 mg；0.5 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱WHELK-01(R,R)；250×21 mm，5微米，甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂，30/70 % v/v)純化粗物質，得到兩種異構體：

第一溶離異構體(化合物59a)：白色固體；15.5 mg；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (tt, *J* = 56.4, 4.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.43 - 3.34 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (td, *J* = 18.3, 4.5 Hz, 3H), 1.82 - 1.35 (m, 8H); LC/MS (M+1): 431.1。

第二溶離異構體(化合物**58b**)：白色固體；33 mg； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 2H), 6.26 (tt, J = 56.4, 4.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.29 - 3.66 (m, 2H), 3.72 - 3.42 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (td, J = 18.3, 4.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.35 (m, 8H); LC/MS (M+1): 430.9。

【0275】

化合物**62a**及**62b**：(3P)-6-{(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-{(R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基}-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



藉由製備型SFC(管柱IG，300×150 mm，5微米，甲醇+20 mM NH₄OH：CO₂，40/60% v/v)分離來自化合物27之兩種滯轉異構體。

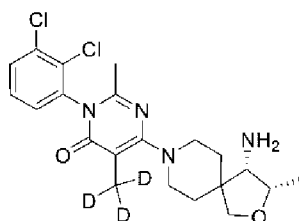
第一溶離滯轉異構體(化合物**62a**)：4.2 mg，RT=3.27 min(AD-H管柱)，ed=100%， ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.79 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.10 (brs, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.24 (m, 4H), LC/MS (M+1): 407.1

第二溶離滯轉異構體(化合物**62b**)：4.2 mg，RT=4.23 min(AD-H管柱)，ed=100%， ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.85 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.10 (d, J = 35.5 Hz, 2H), 3.05 (ddd, J

= 13.7, 11.8, 3.0 Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J = 12.4, 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.70 - 1.33 (m, 6H), 1.25 (dd, $J = 25.9, 13.7$ Hz, 2H), LC/MS (M+1): 407.1

【0276】

化合物63：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(²H₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮



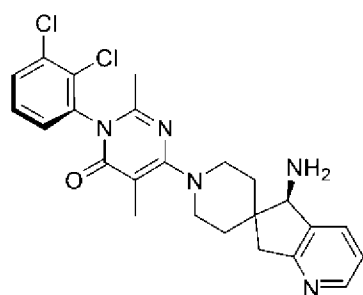
在140°C下攪拌4-甲基苯磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-(2H)-3-甲基-2-甲基-6-側氧基嘓啶-4-基(中間物24, 140 mg, 0.253 mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(Pharmablock, 85 mg, 0.474 mmol)於NMP(2.0 mL)中之溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物且藉由C18矽膠急驟層析(於水中之ACN, 10%至50%之梯度)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(20 mg, 17.3%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.77 (q, $J = 4.3, 3.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), LC/MS (M+1): 440.2; m.p: 170-172°C。

【0277】

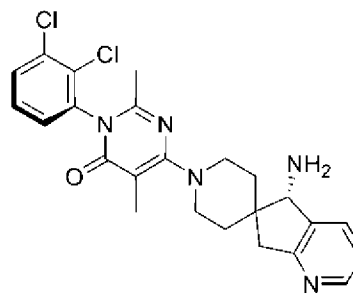
化合物63a及63b：(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(D₃)甲基-2-甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮及(3M)-6-

【0278】

化合物**66a**及**66b**：(3P)-6-[(5R)-5-胺基-5,7-二氫螺[環戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(5S)-5-胺基-5,7-二氫螺[環戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



66a



66b

在60°C下攪拌三氟甲磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基(中間物36b；1.2 g，2.9 mmol)、5,7-二氫螺[環戊并[b]吡啶-6,4'-哌啶]-5-胺二鹽酸鹽(中間物40，1.2 g，4.3 mmol)及DIEA(3 mL，17.3 mmol)於乙醇(12 mL)中之溶液隔夜。減壓移除溶劑且將殘餘物分配於DCM(10 mL)與NaOH(23 mL 0.5 N水溶液)之間。將混合物攪拌30分鐘。有機相用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(EtOAc:MeOH，99:1至70:30之梯度)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(550 mg，38%)。藉由對掌性SFC(管柱OJH，250×21 mm，5微米，甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂，45:55)分離混合物，得到兩種純滯轉異構體：

第一溶離異構體(化合物**66a**)：138 mg，白色固體，RT=2.04 min，ed=100%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m,

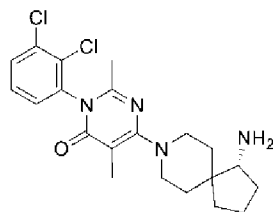
2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 13.0 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 470.1.

第二溶離異構體(化合物**66b**)：283 mg，白色固體，RT=2.22 min，ed=100%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 470.1

【0279】

化合物**67a**及**67b**：(3P)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

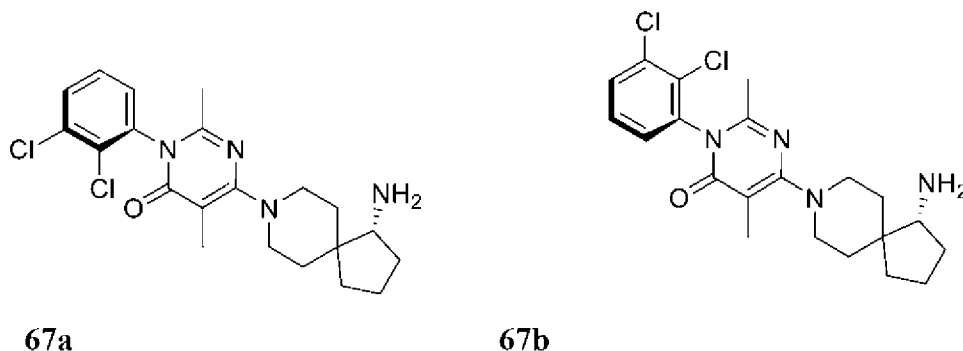
步驟1：N-[(1R)-8-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-8-氮螺[4.5]癸-1-基]胺基甲酸第三丁酯



在70°C下攪拌6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8；100 mg；0.30 mmol)、N-[(1R)-8-氮螺[4.5]癸-1-基]胺基甲酸第三丁酯(WUXI；167 mg；0.7 mmol)及DIEA(200 μL)於無水DMSO(2.0

mL)中之溶液隔夜。隨後用水(5 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc(10 mL)萃取。用水(2×5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(己烷:EtOAc, 80:20至0:100之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(118 mg, 69%)。LC/MS (M+): 521.1。

步驟2：(3P)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在室溫下攪拌N-[(1R)-8-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-8-氮螺[4.5]癸-1-基]胺基甲酸第三丁酯(118 mg, 0.2 mmol)於TFA(1.2 mL)及DCM(2.4 mL)中之溶液1小時。隨後減壓移除溶劑。將甲苯添加至粗物質中且濃縮以移除殘餘TFA。藉由製備型SFC(管柱AD-H; 250×21 mm, 5微米; 甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂, 20/80% v/v)純化，得到兩種滯轉異構體：

第一溶離滯轉異構體(化合物67a)：36 mg；白色發泡體；RT=4.13 min；ed=100%(AD-H管柱)；¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.13 (m, 4H)；

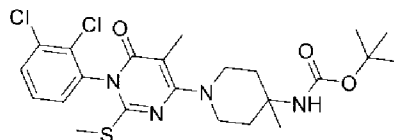
LC/MS (M+1): 421.0

第二溶離滯轉異構體(化合物**67b**): 39 mg; 白色發泡體; RT=5.42 min(AD-H管柱); ed=100%; ¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.15 (m, 4H); LC/MS (M+1): 421.0

【0280】

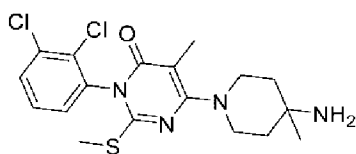
化合物**70**: 6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘓啶-4-酮

步驟1: N-{1-[1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基}胺基甲酸第三丁酯



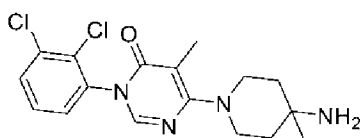
在密封管中在100°C下，將維持在氮氣氛圍中之4-甲基苯磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-側氧基嘓啶-4-基酯(中間物35，步驟3; 80 mg, 0.12 mmol)、N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(104 mg, 0.46 mmol)、Cs₂CO₃(118 mg, 0.346 mmol)於DMF(4.0 mL)中之溶液加熱2小時。將反應物冷卻至室溫且用水淬滅。用EtOAc(3×40 mL)萃取水層。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(50 mg, 26%)。LC/MS (M+1): 513.2。

步驟2: 6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-3,4-二氫嘓啶-4-酮



在室溫下攪拌N-[1-[1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)-6-氧雜吡啶-4-基]-4-甲基哌啶-4-基]胺基甲酸第三丁酯(20 mg, 0.026 mmol)於MeOH/HCl(2.0 mL, 14%)中之溶液1小時。減壓濃縮所得混合物, 得到呈棕色固體狀之標題化合物(15 mg, 83%)。LC/MS (M+1): 413.2。

步驟3: 6-(4-胺基-4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯-苯基)-5-甲基-3H-嘓啶-4-酮

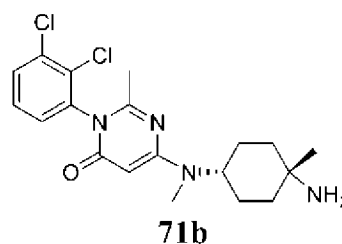
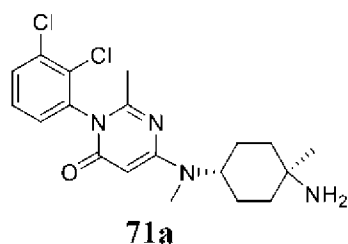


將阮尼鎳(Raney Ni)(12 mg, 0.130 mmol)添加至維持在惰性氛圍下之6-(4-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-2-(甲基硫基)嘓啶-4-酮(15 mg, 0.022 mmol)於DMA(2.0 mL)中之溶液中。在70°C下加熱所得溶液16小時。隨後經由矽藻土墊過濾所得溶液。用MeOH(30 mL)洗滌濾餅且減壓濃縮濾液。藉由C18矽膠逆相急驟層析(ACN:水+NH₄HCO₃, 10分鐘內10:90至50:50之梯度)純化殘餘物, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(5 mg, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 3H); LC/MS (M+1): 367.2; mp: 136-138 °C。

【0281】

化合物71a及71b: 3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-{甲基[(反式)-4-胺基-

4-甲基環己基]胺基}-3,4-二氫嘧啶-4-酮及3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-{甲基[(順式)-4-胺基-4-甲基環己基]胺基}-3,4-二氫嘧啶-4-酮



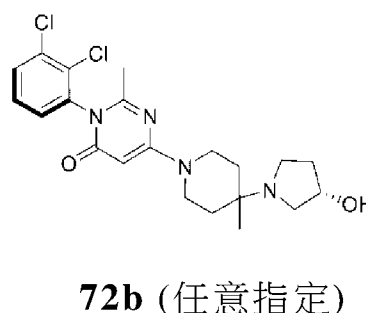
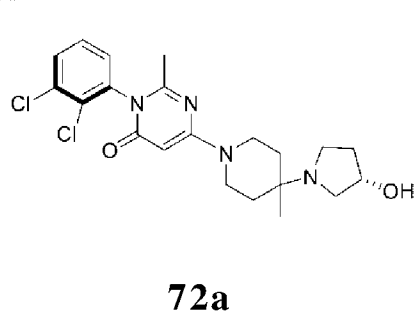
遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮(中間物2；75 mg；0.3 mmol)及N-1,4-二甲基環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽(Enamine；112 mg；0.5 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱2EP；甲醇+20 mM NH₄OH)純化粗物質，得到兩種異構體(任意指定)：

第一溶離異構體(化合物**71a**)：27 mg，白色固體； LC/MS (M+1): 395.1

第二溶離異構體(化合物**71b**)：26 mg，白色固體； LC/MS (M+1): 395.1

【0282】

化合物**72a**及**72b**：(+/-)-(3P)-3-(2,3-二氯苯基)-6-{4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基}-2-甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮及(+/-)-(3M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-{4-[(3R)-3-羥基-吡咯啶-1-基]-4-甲基哌啶-1-基}-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



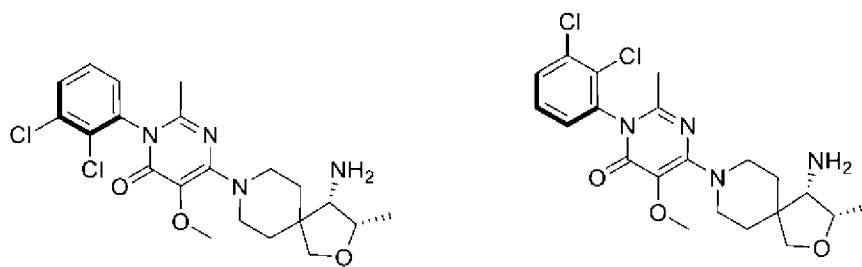
遵循針對化合物1，步驟1所描述之程序，但以6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物2；75 mg；0.3 mmol)及1-(4-甲基-4-哌啶基)-3-吡咯啉醇二鹽酸鹽(Matrix；133 mg；0.5 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱2EP；甲醇+20 mM NH₄OH)純化粗物質，得到兩種滯轉異構體(任意指定)：

第一溶離異構體(化合物72a)：27 mg，白色固體； LC/MS (M+1): 437.0

第二溶離異構體(化合物72b)：26 mg，白色固體； LC/MS (M+1): 437.1

【0283】

化合物73a及73b：**(3P)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺-[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮**及**(3M)-6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺-[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮**



73a

73b

遵循針對化合物36所描述之程序，但以3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-5-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物21；300 mg；1 mmol)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(WUXI；254 mg；1 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型SFC(管柱ADH，250×21 mm，5微米，甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂，30:70)分離滯轉異構

體。

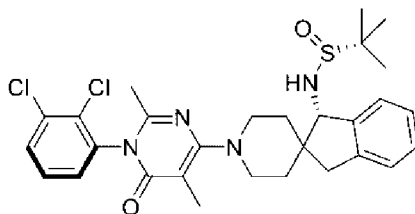
第一溶離滯轉異構體(化合物 73a)：36 mg；Rt=2.97 min；ed=100%；7.76 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.480 (m, 2H), 2.891 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, J= 6.8 Hz, 3H)；LC/MS (M+1): 453.2。

第二溶離滯轉異構體(化合物 73b)：34 mg；RT=3.98 min，ed=98.5%；8.27 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.510 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.891 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H)；LC/MS (M+1): 453.2。

【0284】

化合物 74a：(3M)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

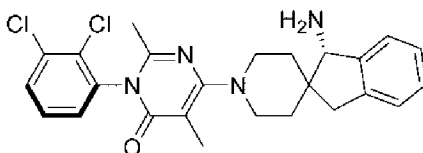
步驟1：(3M)-N-[(1S)-1'-[(1P)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



遵循針對化合物36所描述之程序，但以(3M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物7b；300 mg；1.1 mmol)及N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺；三氟乙酸(WUXI；531 mg；1.3 mmol)為起始物質，獲得標題化合物。藉由製備型

HPLC(管柱Waters XBridge Prep C-18 OBD 10 μm , 30 \times 250 , ACN:具有0.1% NH_4OH 之水 , 在60 mL/min下在10分鐘內20:100至100:0之梯度)純化粗物質 , 得到呈白色發泡體狀之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.81 (dd, $J = 5.6, 4.1$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.28 -7.23 (m, 4H), 5.65 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); LC/MS ($\text{M}+1$): 573.2。

步驟2 : (3M)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



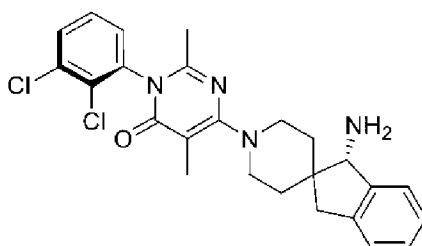
在室溫下攪拌N-[(1S)-1'-[(1P)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(200 mg ; 0.35 mmol)於MeOH/HCl(3M, 3 mL)中之溶液3小時。減壓移除溶劑且藉由製備型HPLC(管柱Waters XBridge Prep C-18 OBD 10 μm , 30 \times 250 , ACN:具有0.1% NH_4OH 之水 , 在60 mL/min下在10分鐘內20:100至100:0之梯度)純化粗物質 , 得到呈白色發泡體狀之標題化合物(94 mg , 57%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.78 (ddd, $J = 13.6, 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89

- 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H). LC/MS (M+1): 469.2

【0285】

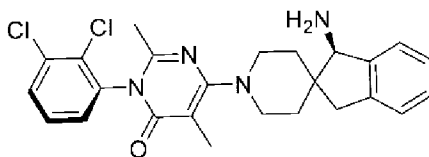
化合物74b：(3P)-6-[(1S)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



在60°C下攪拌(3P)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫-嘧啶-4-酮(中間物8a, 200 mg; 0.7 mmol)、(3S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-3-胺二鹽酸鹽(Pharmablock, 113 mg; 0.66 mmol)及DIEA (0.7 mL, 4 mmol)於EtOH(2.0 mL)中之溶液隔夜。減壓濃縮混合物且分配於DCM(10 mL)與NaOH水溶液, 2.2 mL 0.5 N溶液之間。有機層用鹽水(3 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(127 mg, 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, J = 5.3, 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H); LC/MS (M+1): 469.2; ed = 100%; Rt = 3.04 min (SFC, 管柱IA, 4.6×100 mm, 5微米, 甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂, 5-60至60-5之梯度)。

【0286】

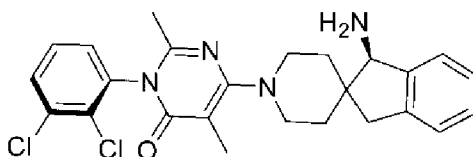
化合物74c：(3M)-6-[(1R)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-

(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

在60°C下攪拌三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物36b; 325 mg, 0.8 mmol)、(1R)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二鹽酸鹽(中間物41, 322 mg, 1.2 mmol)及DIEA(0.8 mL, 4.7 mmol)於乙醇(3.3 mL)中之溶液隔夜。減壓移除溶劑且將殘餘物分配於DCM(10 mL)與NaOH(6 mL 0.5 N水溶液)之間。將混合物攪拌30分鐘。有機相用鹽水(3 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(EtOAc:MeOH, 99:1至70:30之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(186 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 469.2; ed = 100%; Rt = 2.3 min (SFC, 管柱OJH, 4.6×100 mm, 5微米, 甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂, 35:65)。

【0287】

化合物74d: (3P)-6-[(1R)-1-胺基-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1'基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

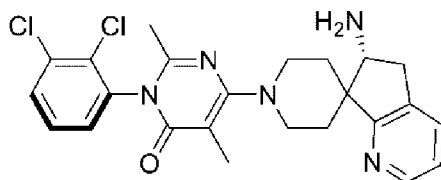


第 158 頁(發明說明書)

遵循針對化合物74b所描述之程序，但以(3P)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物7a)及(1R)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-胺二鹽酸鹽(中間物41)為起始物質，獲得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.77 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 3.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 4H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H); LC/MS (M+1): 469.1; ed = 100%; Rt = 6.6 min (SFC, 管柱 Whelk-01(R,R), 4.6×100 mm, 5 微米, 甲醇+20 mM NH₄OH:CO₂, 45:55)。

【0288】

化合物75：(3M)-6-[(6R)-6-胺基-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮



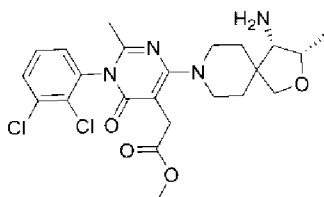
遵循針對化合物74a所描述之程序，但以(3M)-3-(2,3-二氯苯基)-6-羥基-2,5-二甲基-3,4-二氫嘓啶-4-酮(中間物7b, 300 mg, 1.1 mmol)及N-[(6R)-5,6-二氫螺[環戊并[b]吡啶-7,4'-哌啶]-6-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺；三氟乙酸(中間物22, 532mg, 1.3 mmol)為起始物質，獲得呈白色發泡體狀之標題化合物(18 mg, 4%-兩個步驟)。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.93 (s,

3H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 1H); LC/MS (M+1): 470.2。

【0289】

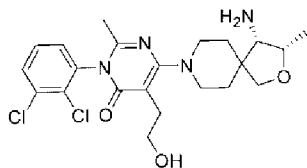
化合物76：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮鹽酸鹽

步驟1：2-[4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]乙酸甲酯



遵循針對化合物21，步驟1所描述之程序，但以2-[1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-4-[(4-甲基-苯磺醯基)氧基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]乙酸甲酯(中間物43)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(Pharmablock)為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 495.2。

步驟2：6-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮鹽酸鹽

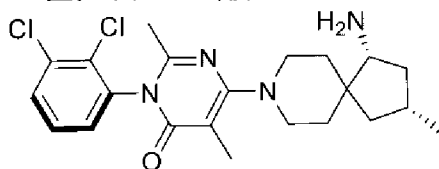


在0°C下將硼氫化鋰(6 mg, 0.24 mmol)添加至維持在氮氣氛圍下之2-[4-[(3S,4S)-4-胺基-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基嘧啶-5-基]乙酸甲酯(30 mg, 0.060 mmol)於THF(2.10 mL)中之溶液中。隨後在相同溫度下攪拌反應混合物4小時且用MeOH淬滅。減壓移除溶劑且藉由製備型HPLC(XBridge Prep C18 OBD管柱, 19x150mm, 5 μm, 水(0.05% HCl)及20至50%之ACN梯度)純化

殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10 mg, 31%)。¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄): 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.21 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 467.00; mp: 102-103°C。

【0290】

化合物77：(3M)-6-[(1R,3R)-1-胺基-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



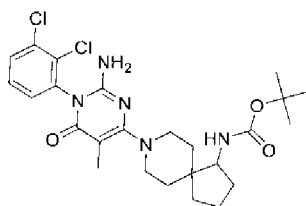
在60°C下攪拌三氟甲磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基(中間物36; 150 mg; 0.36 mmol)、(1R,3R)-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-1-胺二鹽酸鹽(Pharmablock; 108 mg; 0.45 mmol)及DIEA(0.25 mL, 1.44 mmol)於乙醇(1.5 mL)中之溶液隔夜。減壓移除溶劑且將殘餘物分配於DCM(10 mL)與NaOH(2.2 mL 0.5 N水溶液)之間。將混合物攪拌30分鐘。有機相用鹽水(3 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(EtOAc:MeOH, 95:5至60:40之梯度)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(116 mg, 74%)。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.91 (m, 4H); LC/MS (M+1): 435; ed= 100% (對掌

性SFC，管柱IA，MeOH+20 mM NH₄OH)。

【0291】

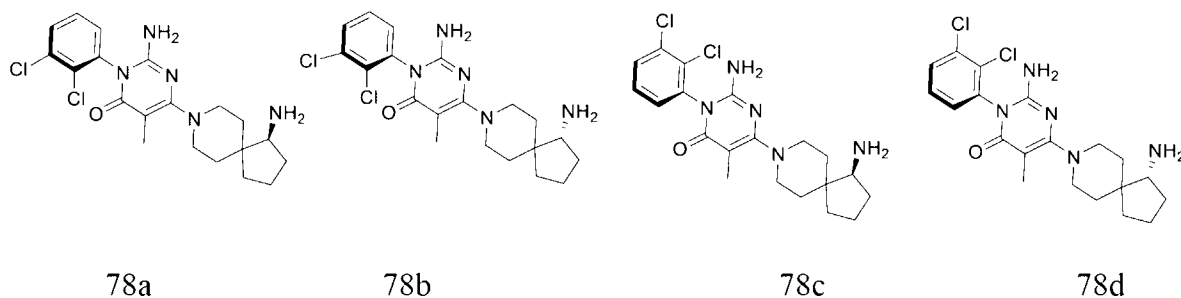
化合物78a、78b、78c、78d：(3P)-2-胺基-6-[(1S)-1-胺基-8-氮螺-[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二甲基苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮；(3P)-2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺-[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二甲基-苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮；(3M)-2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-8-氮螺-[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮；(3M)-2-胺基-6-[(1R)-1-胺基-氮螺[4.5]癸-8-基]-3-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

步驟1：N-{8-[2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-嘧啶-4-基]-8-氮螺[4.5]癸-1-基}胺基甲酸第三丁酯



遵循針對化合物77所描述之程序，但以三氟甲烷磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物37)及N-{8-氮螺[4.5]癸-1-基}胺基甲酸第三丁酯(Chembridge)為起始物質，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 522.2。

步驟2：異構體分離及BOC去除保護基



藉由製備型對掌性HPLC分離N-{8-[2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基

-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-8-氮螺[4.5]癸-1-基}胺基甲酸第三丁酯之四個非對映異構體。在用TFA處理之後，獲得四種非對映異構體。

第一純化(CHIRALPAK IA, 3×25 cm, 5 μm; 己烷+8 mM NH₃.MeOH及EtOH, 30:70%), 提供兩種溶離份A及B。

分離溶離份A(RT=4.5 min, 100 mg, 兩種異構體之混合物)(CHIRALPAK IG, 2×25 cm, 5 μm; 己烷+8 mM NH₃.MeOH及EtOH, 15:85%), 得到:

第一溶離異構體(Boc): Rt=3.61 min; ed=100%。

在Boc去除保護基之後的第一溶離異構體(化合物78a): Rt=5.73 min(管柱Cellulose SB4, 己烷+0.1% DEA:IPA, 70:30); ed=100; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 2.90 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.79 (s, 5H), 1.62 (td, J = 32.2, 30.1, 11.8 Hz, 5H), 1.36 (s, 2H), 1.21 (dd, J = 26.8, 13.5 Hz, 2H); LC/MS (M+1): 422.2; mp: 140-141°C。

第二溶離異構體: RT=4.5 min; ed=98.9%

在Boc去除保護基之後的第二溶離異構體(化合物78b): Rt=5.01 min(管柱Cellulose SB4, 己烷+0.1% DEA:IPA, 70:30); ed=100; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.90 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.42 - 1.09 (m, 4H); LC/MS (M+1): 422.1; mp: 117-118°C。

分離溶離份B(100 mg, RT=6.1 min) (CHIRALPAK IG, 2×25 cm, 5 μm; 己烷+8 mM NH₃.MeOH及EtOH, 25:75%), 得到:

第三溶離異構體: RT=2.0 min; ed=100%

在Boc去除保護基之後的第三溶離異構體(化合物78c): Rt=6.52 min(管柱chiralpak IC-3, 己烷-DCM 3:1 +0.1% DEA: EtOH, 90:10); ed=100; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.90 (q, J = 12.4 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 5H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.19 (dd, J = 28.1, 12.8 Hz, 2H); LC/MS (M+1): 422.1; mp: 120-121°C。

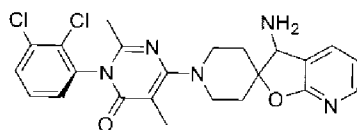
第四溶離異構體: RT=2.78 min; ed=97.8%

在Boc去除保護基之後的第四溶離異構體(化合物78d): Rt=7.49 min(管柱chiralpak IC-3, 己烷-DCM 3:1 +0.1% DEA:EtOH, 90:10); ed=96.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.59 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.79 (s, 5H), 1.68 - 1.44 (m, 4H), 1.33 (s, 2H), 1.19 (dd, J = 25.4, 12.9 Hz, 2H); LC/MS (M+1): 422.1; mp: 110-112°C。

【0292】

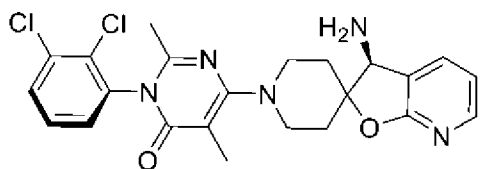
化合物79a及79b: (3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮

步驟1：(3M)-6-[3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮

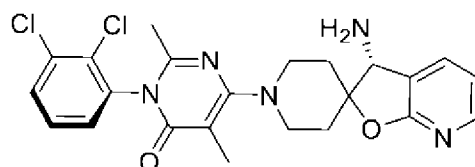


在60°C下攪拌三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基酯(中間物36b, 2.20 g, 4.32 mmol)、3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-3-胺(中間物37, 1.43 g, 6.62 mmol)及DIEA(1.40 mL, 8.09 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液4小時。真空濃縮所得混合物且藉由二氧化矽急驟層析(DCM:MeOH, 1:1)純化, 得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.0 g, 97%)。LC/MS (M+1): 472。

步驟2：(3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮及(3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮



79a



79b

經由製備型HPLC(管柱：CHIRALPAK IG, 2×25 cm, 5 μm；MTBE +10 mM MeOH-NH₃:EtOH；85:15)分離(3M)-6-[3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-b]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮(2.0 g)。

第一溶離異構體(化合物79a)：750 mg, 灰白色固體, RT₁:1.361 min, ed=94.1% (管柱：CHIRALPAK IE-3, 4.6×50 mm, 3 μm；

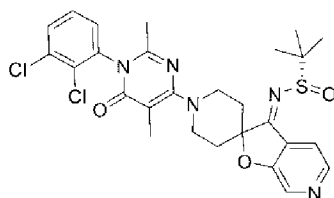
MeOH+0.1% DEA:CO₂ ; 1:1) , ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.00 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.79 (*J* = 4.0 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 2.15 (br s, 2H), 2.10-1.92(m, 7H), 1.79-1.73 (m, 3H); LC/MS (M+1): 472, 474。

第二溶離異構體(化合物**79b**) : 850 mg , 灰白色固體 , RT₁: 2.01 min , ed=96.9% (管柱 : CHIRALPAK IE-3, 4.6×50 mm, 3 μm ; MeOH+0.1% DEA:CO₂ ; 1:1) , ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.00 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.79 (*J* = 4.4 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.91 (dd, *J* = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 3H), 2.15 (brs, 1H), 2.07-1.91(m, 7H), 1.89-1.78 (m, 3H); LC/MS (M+1): 472, 474

【0293】

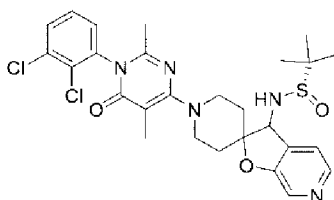
化合物**80a**、**80b**、**80c**、**80d** : (3P)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮 ; (3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮 ; (3P)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮 ; (3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮

步驟1 : (S)-N-[1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基]螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-3-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在60°C下攪拌三氟乙酸(S)-2-甲基-N-[螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4-吡啶]-3-亞基]-丙烷-2-亞磺胺(中間物39; 115 mg, 0.364 mmol)、三氟甲烷磺酸1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基(中間物36; 150 mg, 0.359 mmol)及DIEA(0.192 mL, 1.10 mmol)於EtOH (5.0 mL)中之溶液16小時。將所得混合物冷卻至室溫，減壓濃縮且藉由二氧化矽急驟層析(PE:EtOAc, 1:3)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(208 mg, 99%)。LC/MS (M+1): 574, 576。

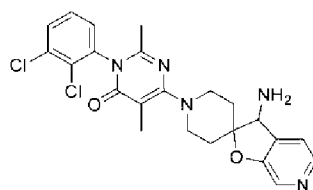
步驟2：(S)-N-[1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基]-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-吡啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺胺



在0°C將NaBH₄ (75 mg, 1.89 mmol)添加至(S)-N-[1-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基]螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4-吡啶]-3-亞基]-2-甲基丙烷-2-亞磺胺(200 mg, 0.348 mmol)於THF(10 mL)及H₂O (1.0 mL)中之溶液中。在25°C下攪拌所得混合物1小時。將反應物倒入水(15 mL)中且用EtOAc(3×20 mL)萃取。用鹽水(1×40 mL)洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由二氧化矽急驟層析(EP:EtOAc, 1:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(200 mg, 73%產率)。LC/MS (M+1): 576, 578。

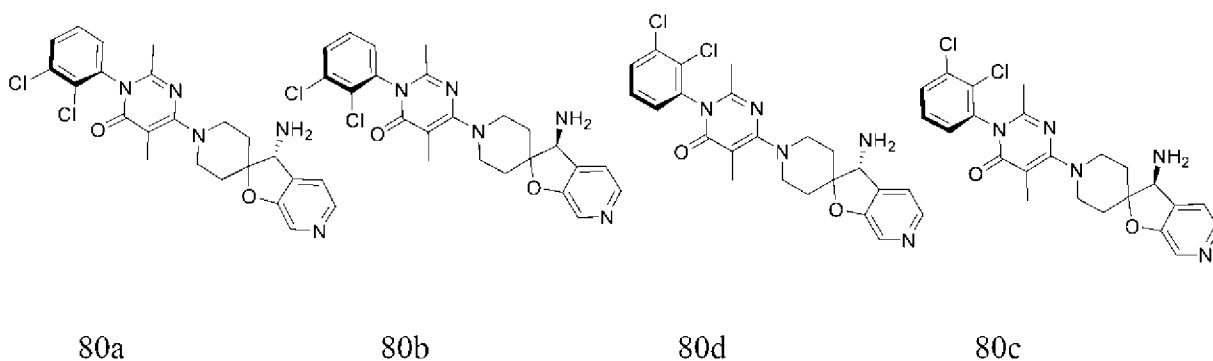
步驟3：6-[3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4-吡啶]-1-基]-3-(2,3-二氯

苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮



在25°C下攪拌(S)-N-[1-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-4-基]-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(190 mg, 0.242 mmol)及HCl於MeOH(5.0 mL, 6M)中之混合物1小時。減壓濃縮所得混合物且藉由逆相層析(管柱：C18矽膠；移動相，A：水(含有10 mmol/L NH₄HCO₃)及B：ACN(40分鐘內3%至50%)；偵測器：UV 220/254 nm)純化，得到呈灰白色固體狀之6-[3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4-哌啶]-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮(120 mg, 95%)。

步驟4：分離四種異構體，(3P)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮；(3P)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮；(3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮；(3M)-6-[(3S)-3-胺基-3H-螺[呋喃并[2,3-c]吡啶-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮



80a

80b

80d

80c

經由製備型HPLC(管柱：CHIRALPAK ID，3×25 cm，5 μm；MTBE+10 mM NH₃-MeOH:EtOH，85:15)分離6-[3-胺基-3H-螺[咪喃并[2,3-c]吡啶-2,4-哌啶]-1-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-酮。

收集第一溶離份(RT₁:14.23 min)且在真空下濃縮，得到溶離份A(50 mg)。收集第二溶離份(RT₂:20.5 min)且在真空下濃縮，得到溶離份B(50 mg)。

經由製備型HPLC(管柱：CHIRALPAK IA，2×25cm，5 μm；Hex-DCM，3:1+10mM NH₃-MEOH：EtOH，95:5)再分離溶離份A(50 mg)。

第一溶離異構體(化合物80a)：灰白色固體，16.5 mg，RT=5.08 min，ed=95.6，(管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6×50 mm，3 μm；Hex/DCM，3/1+10mM NH₃-MEOH:EtOH，98:2)；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

第二溶離異構體(化合物80b)：灰白色固體；9.8 mg；RT=5.7 min，ed=97.6，(管柱：CHIRALPAK IA-3，4.6×50 mm，3 μm；Hex/DCM，3/1+10mM NH₃-MEOH:EtOH，98:2)；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 3H); LC/MS (M+1): 472, 474。

經由製備型-對掌性-HPLC(管柱：CHIRALPAK IA，2×25cm，5

μm ; MTBE+2 mM NH_3 -MEOH: EtOH , 65:35)再分離溶離份B(50 mg)。

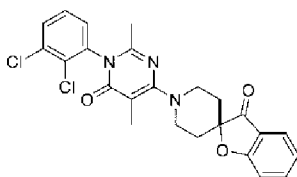
第一溶離異構體(化合物80c)：灰白色固體；24.5 mg；RT=3.8 min，ed=95.1(CHIRALPAK IA，4.6×50 mm，3 μm ；MTBE+0.1% DEA:EtOH，65:35)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

第二溶離異構體(化合物80d)：灰白色固體；11.8 mg；RT=4.6 min，ed=98.8(CHIRALPAK IA-3, 4.6×50 mm，3 μm ；MTBE+0.1% DEA:EtOH，65:35)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

【0294】

化合物81a (3P)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮及81b (3M)-6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮

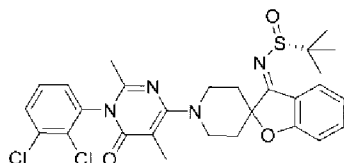
步驟1：1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并咪喃-2,4'-哌啶]-3-酮



遵循針對化合物77所描述之程序，但以三氟甲烷磺酸1-(2,3-二氯苯

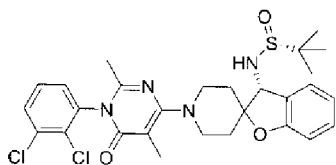
基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物36)及3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮(Pharmablock)為起始物質，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 470.1

步驟2：(R)-N-{1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



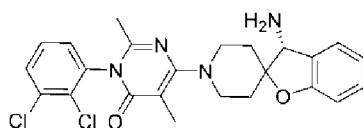
遵循針對化合物77所描述之程序，但以1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-酮為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 573.2。

步驟3：(R)-N-[(3R)-1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



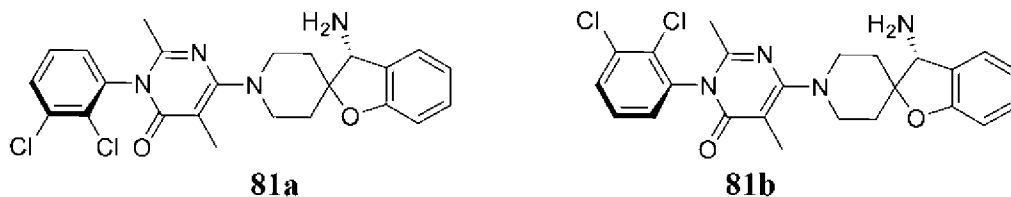
遵循針對化合物80，步驟2所描述之程序，但以(R)-N-{1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-3-亞基}-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 575.1。

步驟4：6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮



遵循針對化合物80，步驟3所描述之程序，但以(R)-N-[(3R)-1'-[1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基]-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-3-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺為起始物質，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物。LC/MS (M+1): 471.1。

步驟5：分離兩種滯轉異構體



藉由製備型HPLC(管柱ChiralPAK IA-3, MtBE+0.1%DEA:EtOH, 70:30)分離6-[(3R)-3-胺基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基]-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮之滯轉異構體(200 mg)。

第一溶離異構體(化合物81a)：68 mg，白色固體，Rt=1.0 min，ed=100%；mp：175-176°C

第二溶離異構體(化合物81b)：76 mg，白色固體，Rt=3.24 min，ed=99%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.48 - 3.24 (m, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 0.93 - 0.79 (m, 1H); LC/MS (M+1): 470.1; mp: 170-173°C。

【0295】 已遵循如上文所描述之類似合成途徑製備來自表2之化合物：

表2

No.	描述	反應物及程序
38	白色固體， ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.99 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), LC/MS (M+1): 415.2, m.p.: 191-193°C	與來自中間物41及N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯之化合物21類似之程序
39	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.11 (s, 3H); LC/M (M+1): 363.15; mp: 101.0 - 103.0 °C	與來自中間物15及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯 (Pharmablock)之化合物21類似之程序
43	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 9.42 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.47 (q, J = 6.4, 5.3 Hz, 4H), 1.10 (s, 3H). LC/M (M+1): 370.15; mp: 100-102°C	與來自中間物17及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯 (Pharmablock)之化合物21類似之程序
44	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 4H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.93 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 0.94 (d, J = 3.3 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 377.2; mp: 102-104.0 °C	與來自中間物15及N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock)之化合物21類似之程序
45	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 418.5; mp: 105.0-107.0 °C	與來自中間物15及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
47	灰白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H); LC/MS (M+1): 377.2; mp: 108.0 - 110.0 °C	與來自中間物18及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯 (Pharmablock)之化合物21類似的程序
48	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.82 -	與來自1-氯-萘-2-胺、中間物19及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸

	7.69 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.10 (s, 3H); LC/MS (M+1): 397.2; mp: 200.0 - 202 °C	第三丁酯(Pharmablock)之化合物21類似之程序
52	白色固體； 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 20.2 Hz, 6H), 1.82 - 1.42 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 453.2; mp: 170 - 172 °C	與來自中間物19及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
53	灰白色固體； 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.44 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 421.3; mp: 138 - 140 °C	與來自中間物18及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
54	白色固體； 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 8.25 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.93 (d, J = 21.4 Hz, 6H), 1.71 (s, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 0.92 (s, 3H); LC/MS (M+1): 411.3; mp: 195 - 197 °C	與來自中間物19及N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock)之化合物21類似之程序
55	淡黃色固體； 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.36 - 8.04 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 3.50 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 8.5 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 379.3; mp: 160-162 °C	與來自中間物18及N-[(4-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯(Pharmablock)之化合物21類似之程序
56	白色固體； 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.78 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.99 - 3.65 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.77 - 1.44 (m, 4H); LC/MS (M+1): 365.0	與來自中間物2及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(Anichem)之化合物1類似之程序
59	白色固體； LC/MS (M+1): 409.0	與來自中間物2及(3aR,6aS)-3a-(胺基甲基)-八氮環-戊[c]吡咯-5-醇二鹽酸鹽(Enamine)之化合物1，步驟1類似之程序
60	白色固體； LC/MS (M+1): 447.1	與來自中間物2及1-{9,9-二甲基-4-氮雜三環[6.1.1.0 ^{2,6}]癸-2-基}甲胺(Enamine)之化合物1，步驟1類似之程序

61	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 7.79 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.21 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 1H), 2.99 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 1H); LC/MS (M+1): 408.0	與來自中間物2及N-{6-側氧基-八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基}胺基甲酸第三丁酯(Enamine)之化合物1類似之程序
82	白色粉末； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.80 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 4.3 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.36 (m, 1H) ; LC/MS (M+1): 407.2	與來自中間物8及7-氮螺[3.5]壬-1-胺二鹽酸鹽之化合物51類似之程序
83	白色粉末； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.80 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.018 (s, 3H), 2.000 (s, 3H); LC/MS (M+1): 415.2	與來自中間物8及1,2,3,4-四氫異喹啉-6-胺之化合物51類似的程序
84	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄): 9.29 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H); LC/MS (M+1): 426.2	與來自中間物17及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21，步驟1類似之程序
85	灰白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 5.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.45 (s, 0H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.55 (q, J = 5.1 Hz, 6H); LC/MS (M+1): 367.1; mp : 137-138°C	與來自中間物20及N-[(1s,4s)-4-胺基環己基]胺基甲酸第三丁酯之化合物70類似之程序
86	白色粉末； ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 8.410 (s, 1H), 7.798 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5567 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5401 (s, 1H), 3.5886 (3H), 3.55 (m, 1H), 2.923 (m, 2H), 2.668 (m, 3H), 1.983 (s, 3H), 1.901 (s, 3H), 1.766 (m, 1H), 1.659 (m, 1H), 1.397 (m, 1H), 1.227 (m, 1H), 0.8734 (m, 1H), 0.6252 (s, 1H), 0.3672 (s, 1H); LC/MS (M+1): 407.2	與來自中間物8及1-{6-氮螺[2.5]辛-1-基}甲胺二鹽酸鹽(Enamine)之化合物51類似之程序
87	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.39 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS (M+1): 395.2	與來自中間物8及1-(4,4-二甲基吡咯啉-3-基)甲胺二鹽酸鹽(Enamine)之化合物51類似之程序
88	白色粉末； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆):	與來自中間物8及[4-(胺基甲基)

	7.76 (m, 1H), 7.55 (2H), 3.38 (6H), 2.59 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.44 (4H); LC/MS (M+1): 411.2	哌啶-4-基]甲醇二鹽酸鹽 (AdvChemBlock, 在Boc斷裂後)之化合物51類似之程序
89	白色固體; 1H NMR (400MHz, DMSO-d6): 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.42 (s, 1H), 0.09 (s, 1H); LC/MS (M+1): 393.1	與來自中間物8及1-胺基-6-氮螺[2.5]-辛烷-6-甲酸第三丁酯 (AdvChemBlock, 在Boc斷裂後)之化合物51類似之程序
90	白色粉末, 1 H NMR (40 MHz, DMSO-d6): 7.81 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.67-1.43 (m, 4H); LC/MS (M+1): 407.1	與來自中間物8及1-胺基-6-氮螺[3.5]-壬烷-6-甲酸第三丁酯 (AdvChemblock)之化合物51類似的程序
91	白色粉末; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.41 (s, 1H), 7.786 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.46-3.44 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 395.1	與來自中間物8及4-(胺基甲基)吡啶-1-甲酸第三丁酯 (AdvChemblock)之化合物51類似的程序
92	白色粉末; 1H NMR (DMSO-d6): 7.77 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); LC/MS (M+1): 383.1	與來自中間物8及(2R)-2-(胺基甲基)-嗎啶-4-甲酸第三丁酯 (AdvChemblock)之化合物51類似的程序
93	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4): 7.71 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.48 - 0.43 (m, 2H); LC/MS (M+1): 407.1; mp: 100 - 102 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸5-環丙基-1-(2,3-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物23)及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯之化合物21類似之程序
94	白色固體; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 3.40 (brs, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.11 (s, 3H); LC/MS (M+1): 384.1; mp: 133-135°C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-(2H3)甲基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物24)及N-(4-甲基哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯之化合物21類似之程序
95	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4): 7.87 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 481.1, 483.1; mp: 95-97°C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(3-溴-2-氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物25)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽 (Pharmablock)之化合物21類似之程序
96	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4): 7.61 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 4H), 3.29 - 3.09	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-

	(m, 2H), 3.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 421.2; mp: 115-117 °C	1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物26)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
97	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) 7.70 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 481.1, 483.1; mp: 100-102 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-溴-3-氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物27)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽之化合物21類似之程序
98	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4): 7.35 - 7.18 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 465.1, 467.1; mp: 100-102 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-4-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物28)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽之化合物21類似之程序
99	白色固體; 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4): 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 4H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 455.2; mp: 121-123 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-4-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物29)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
100	白色固體; LC/MS (M+1): 408.1	與來自(3M)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8b)及八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-胺三鹽酸鹽(Enamine)之化合物37類似之程序
101	白色固體; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.76 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 2H), 3.87 (dt, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.4, 11.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.16 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 13.1, 9.3 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 437.2。	與來自(3M)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶基-4-酮(中間物8b)及[(3aR,6aS)-3a-(胺基甲基)-八氫環戊并[c]吡咯-5-基]甲醇(Enamine)之化合物37類似之程序
102	白色固體; 1H NMR (300 MHz, MeOD): 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 451.1。	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-6-甲基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物30)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似

		之程序
103	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄): 7.32 - 7.19 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 4H), 3.29 - 2.93 (m, 3H), 2.39 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.96 - 1.58 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 435.3; mp: 198-200 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物31)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物21類似之程序
104	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄): 7.89-7.86 (m, 1H), 7.43-7.36(m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H); LC/MS (M+1): 513.1 °	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(3-溴-2-氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物25)及(R)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
105	灰白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.31-7.15 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83-1.45 (m, 3H), 1.12-1.08 (m, 1H); LC/MS (M+1): 467.1	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,4-二氟-3-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物32)及(R)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
106	白色固體； ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.80-7.77 (m, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.76 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.09 - 3.04(m, 3H), 2.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 11.0 Hz, 2H); LC/MS (M+1): 472.2; mp: 90-92 °C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯苯基)-5-(D ₃)甲基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物23)及(R)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
107	白色粉末； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.42 - 8.32 (m, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.30 (m, 3H), 0.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 409.1.	與來自(3M)-6-氯-3-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-3,4-二氫嘧啶-4-酮(中間物8b)及苯甲基((4-甲基氮雜環庚-4-基)甲基)-胺基甲酸酯鹽酸鹽(Atatech)之化合物74a類似之程序
108	黃色固體， ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄): 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.00 - 3.87(m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01-1.42 (m, 4H); LC/MS (M+1): 492.2; mp: 160-162°C.	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物33)及(R)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-哌啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
109	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H),	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2,3-二氯-4-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側

	3.33-3.26 (m, 2H), 3.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 487.1	氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物29)及(R)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
110	白色固體; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.84(m, 2H), 1.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 467.1	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-4-氟-3-甲基苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物31)及(R)-N-[(1S)1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
111a	白色固體; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.53 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 1H); LC/MS (M+1): 435.2	與來自三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物36)及(1R,3S)-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-1-胺二鹽酸鹽之化合物77類似之程序 (Hong Kong Chemhere Co., Ltd.)
111b	白色固體, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.91 (m, 4H), LC/MS (M+1): 435.2	與來自三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物36)及(1R,3R)-3-甲基-8-氮螺[4.5]癸-1-胺二鹽酸鹽(WUXI)之化合物77類似之程序
112	白色固體; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4): 7.71-7.53 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.13 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 3H), 3.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 453.0	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物26)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺二鹽酸鹽(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
113	白色固體; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.69 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.25 - 2.88 (m, 5H), 2.65 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 27.7 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 471.2; mp: 88-90°C	與來自4-甲基苯-1-磺酸1-(2-氯-3,4-二氟苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物34)及(S)-N-[(1S)-1,3-二氫螺[茛-2,4'-吡啶]-1-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(Pharmablock)之化合物74a類似之程序
114	白色固體; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.24 (m, 2H), 6.63 (d, J = 200.0 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 75.2 Hz, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.29 (s, 2H), 0.91 (s, 3H); LC/MS (M+1): 396.0; mp: 150-152 °C。	與來自4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物35)及N-[(4-甲基吡啶-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁酯之化合物21

		類似之程序
115	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.37 (m, 4H), 2.04 - 1.87 (m, 6H), 1.87 - 1.35 (m, 6H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 3H). LC/MS (M+1): 439.2	與來自三氟甲烷磺酸(1M)-1-(2,3-二氯苯基)-2,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物36)及1-(4-胺基氮雜環庚烷-4-基)丙-2-醇二鹽酸鹽之化合物74a類似之程序
116	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.72 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 17.8, 10.9 Hz, 3H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.79 (s, 4H), 1.65 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 438.1; mp: 125-127 °C。	與來自4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物35)及(3S,4S)-3-甲基-2-氧雜-8-氮螺[4.5]癸-4-胺(Pharmablock)之化合物21類似之程序
117	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.73 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 16.4, 7.2 Hz, 2H), 7.17 (q, J = 7.3, 6.2 Hz, 3H), 6.39 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.66 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 13.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 470.1; mp: 130-132 °C。	與來自4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物35)及(1S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(Pharmablock)之化合物21類似之程序
118	白色固體； ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 12.8, 7.3 Hz, 2H), 7.16 (q, J = 7.1, 5.9 Hz, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.03 (t, J = 13.9 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 77.5 Hz, 1H), 1.71 (dt, J = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 456.2; mp: 117-119 °C。	與來自4-甲基苯-1-磺酸2-胺基-1-(2,3-二氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基酯(中間物4)及(1S)-1,3-二氫螺[茚-2,4'-哌啶]-1-胺(Pharmablock)之化合物21類似之程序

【0296】

實例3：測試本發明化合物針對SHP2及ERK1 2之抑制活性。

SHP2生物化學分析：

在蛋白質活化之後，藉由具有兩個適當間隔之磷酸酪胺酸之肽，使用代替基質DiFMUP監測本發明化合物對SHP2之抑制。在化合物(10濃度範圍，最高濃度50 μM)存在下，在室溫下於緩衝液(HEPES pH 7.2 60

mM，DDT 5 mM，KCl 75 mM，NaCl 75 mM，EDTA 1 mM，Tween 20 0.05%) 中，將全長 SHP2 蛋白質 (重組 HumanSHP -2，E. coli 來源 Ser2Arg593，來自 R&D 系統之 N 端 6His 標記物；0.0.24 nM) 與活化肽，IRSI_2pY (新英格蘭肽 (New England Peptide)，140 nM) 及 DiFMUP (分子探針，80 μM) 一起培育 60 分鐘。由活化 SHP2 產生之 DiFMU 產物係經由利用 PerkinElmer Envision 讀取器之螢光量測監測。抑制劑劑量反應曲線用 Genedata 篩檢分析。本發明化合物之 IC₅₀ 範圍展示於下表 3 中。

【0297】

MDA-MB-468 及 KYSE520 中之 p-Erk 細胞分析：

使用中等尺度定量平台，使用磷酸特異性抗體評估 SHP2 抑制劑對 pERK 水準之影響。為使用中等尺度量測 pERK 水準之變化，將 30,000 個 KYSE520 細胞接種於在 175 μl 體積培養基之 96 孔組織培養處理培養盤中。在 37°C 下培育隔夜之後，向各孔中添加不同濃度之各種 SHP2 抑制劑，使得複製孔在盤中且與化合物一起在 37°C 下培育 2 小時，隨後用冰冷 PBS 緩衝液洗滌。細胞隨後溶解於裂解緩衝液中且根據製造商說明書處理及分析 p-ERK/ERK (中等尺度發現，目錄號 K15107D-3)。本發明化合物之 IC₅₀ 範圍展示於下表 3 中。

表 3

化合物	SHP-2 生物化學分析 IC ₅₀ (μM)	細胞 KYSE520 中之 pERK1/2 IC ₅₀ (μM)
1	8.600	NT
2	0.250	5.572
2a	> 10	NT
2b	0.180	4.250
3	0.200	5.586
3a	> 10	NT
3b	0.037	1.525
4	0.260	NT
5	0.760	14.491

6a	19	NT
6b	> 10	NT
7	4.80	NT
8	1.10	NT
9	16	NT
10	1.10	NT
11	3.80	NT
12	1.00	NT
13	4.30	NT
14	6.60	NT
15	2.10	NT
16	4.30	NT
17	3.00	NT
18	0.370	1.320
19	4.00	NT
20a	ND	NT
20b	1.10	NT
21	1.60	NT
22	2.10	NT
23a	3.40	NT
23b	0.009	0.094
24	0.710	NT
25	14	NT
26	0.380	2.290
27	0.051	0.239
28	3.500	NT
29	0.510	2.782
30	13	NT
31	0.560	NT
32a	> 10	NT
32b	1.90	NT
33a	> 10	NT
33b	5.70	NT
34	1.70	NT
35	0.560	0.600
36	5.00	NT
37a	1.100	11.287
37b	>10	NT
38	1.5	NT
39	> 10	NT
41	2.50	NT
42	4.30	NT
43	> 10	NT
44	18	NT
45	1.20	NT
46	> 10	NT
47	> 10	NT
48	18	NT
49a	> 10	NT

49b	> 10	NT
50	0.560	NT
51	> 10	NT
52	0.590	NT
53	6.10	NT
54	5.60	NT
55	> 10	NT
56	5.20	NT
57a	> 10	NT
57b	3.00	NT
58a	> 10	NT
58b	1.30	NT
59	2.60	NT
60	10	NT
61	> 10	NT
62a	> 10	NT
62b	.081	0.526
63a	6.00	NT
63b	.015	0.177
63	0.039	0.467
66a	0.073	NT
66b	0.001	0.005
67a	19	NT
67b	0.041	0.198
70	> 10	NT
71a	> 50	NT
71b	20	NT
72a	> 10	NT
72b	6.40	NT
73a	> 10	NT
73b	0.910	NT
74a	0.001	0.002
74b	0.026	0.624
74c	0.250	NT
74d	> 10	NT
75	0.120	0.824
76	7.00	NT
77	0.006	0.074
78a	> 50	NT
78b	> 10	NT
78c	2.10	NT
78d	0.190	1.327
79a	0.300	NT
79b	0.006	0.102
80a	1.4	> 10
80b	> 10	16
80c	0.005	0.420
80d	1.400	NT
81a	0.470	NT

81b	0.0014	0.0066
82	0.560	6.633
83	> 10	NT
84	> 10	NT
85	> 10	NT
86	4.60	NT
87	7.90	NT
88	0.590	NT
89	1.30	NT
90	3.90	NT
91	2.00	NT
92	16	NT
93	12	NT
94	1.40	NT
95	0.027	0.604
96	0.150	1.998
97	0.078	1.300
98	0.500	NT
99	0.028	0.955
100	5.80	NT
101	0.230	NT
102	7.300	NT
103	0.067	2.739
104	0.005	0.026
105	0.006	0.010
106	0.006	0.010
107	1.200	NT
108	0.007	0.032
109	0.002	0.004
110	0.002	0.007
111a	0.093	0.720
112	0.004	0.014
113	0.006	0.015
114	1.400	NT
115	3.800	NT
116	0.200	2.191
117	0.015	0.006
118	0.016	0.051
119a	0.27	NT
119b	0.0008	0.005

【0298】

實例4：活體外安全概況-測試優於hErg之選擇性

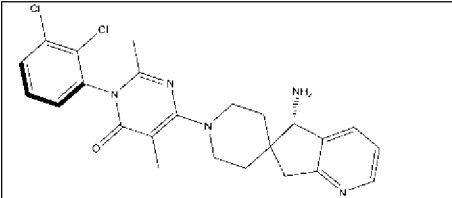
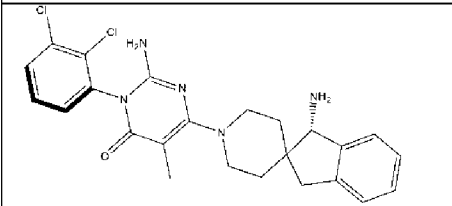
離子通道hErg(或Kv11.1)電流之抑制引起QT間隔延長，產生稱為多形性心室心動過速之潛在致命心室快速性心律失常。此為心臟毒性之主要

原因之一，且hErg通道活性通常在藥物研發過程早期評估以降低心臟毒性風險。

【0299】在穩定Kv11.1(hERG)轉染之人類胚胎腎細胞株(HEK293)中使用膜片鉗技術評定hERG離子通道活性。遵循製造商建議，用來自Nanion Technologies之自動化膜片鉗裝置Patchliner™進行全細胞記錄。將不同濃度之測試化合物或參考物，奎尼丁(quinidine)施加至全細胞懸浮液，且使用具有固定振幅之脈衝模式來量測電流。自尾電流振幅及在對照值(定義為100%)與測試化合物之間的Kv11.1 (hERG)離子通道活性之變化判定對Kv11.1(hERG)離子通道活性之影響，且報導為COI之對照值之百分比變化。

表4-活體外安全概況

結構	化合物編號	hErg (膜片鉗) Ki (μM)	hErg與細胞活 性Ki之間的分 裂(膜片鉗)/ IC ₅₀ (KYSE)
	SHP-099 (WO15/107493 之實例7)	0.3	2.5
	3b	> 10	> 10
	RMC-4550 (WO18/13597之 實例228)	0.6	26
	23b	> 10	136
	74a	1.2	704

	66b	7.5	580
	117	2.5	417

【0300】

結果

與已知SHP2抑制劑SHP-099及RMC-4550相比，本發明化合物展示hErg活性(膜片鉗分析中之 K_i)與細胞活性(KYSE中之 IC_{50})之間的好得多的分裂。此應解釋為當投與個體時心臟毒性之較小可能性。

【0301】

實例5：測試本發明化合物在小鼠中之藥物動力學特性

雌性CD1小鼠(N=3)接受化合物之單次經口(管飼)或單次靜脈內(藥團)注射。給藥媒劑通常藉由經口管飼提供作為含0.5%甲基纖維素K4M/0.25% Tween20之檸檬酸鈉緩衝液，0.1 M，pH 3.0給出或作為含10% Kolliphor HS15之於乙酸鈉緩衝液中之溶液，0.01 M，pH 4.5用於IV投與。在吸入異氟醚0.083(IV)、0.25、0.5、1、2、4、6及24小時後，自動物舌下採集連續血液樣本且進一步處理以獲得血漿。樣品經蛋白質沈澱且藉由LC/MS/MS分析。

表5-小鼠中之PK數據

名稱，編號	Fz	清除率 L/h/kg	AUC ng/ml*h (標準化至1 mp/k)	Vd ss (L/kg)	Cmax ng/ mL (標準化至1 mg/k)
SHP-099	74%	5.7	129	5	48
RMC-4550	86%	1.2	735	6.1	85
3b	85%	0.48	1765	2.77	223
23b	100%	0.93	1222	4.64	177

66b	100%	0.5	2387	1.96	367
74a	100%	0.5	2108	5.1	129
81b	48%	0.15	3270	0.68	450

【0302】

結果

在小鼠PK中，與參考化合物SHP-099及RMC-4550相比，本發明化合物展示較低清除率及較高暴露。

【0303】

實例6：測試本發明化合物針對具有或不具有活化肽之SHP2活性突變型E76K之抑制活性

已在生物化學分析中使用與實例3中所述相同之條件，但在添加或不添加活化肽IRSI_2pY(新英格蘭肽，140 nM)之情況下用自活化突變型蛋白質SHP2 E76K測試一系列化合物。

表6

化合物	SHP-2 IC ₅₀ (nM) 肽	SHP-2 E76Z IC ₅₀ (nM) 無肽	SHP-2 E76Z IC ₅₀ (nM) 肽
SHP-099 (WO2015/107493 之實例7)	47	34 000 *	250 000 * (+ 10 μM ppIRS-1)
3b	38	93	40 000
23b	12	21	12 000
106	1.7	3.5	6.4
81b	0.3	0.5	1.1
66a	48	97	200
66b	0.7	1.9	1.9

*來自LaRoche J.R.等人, Nature comm., 2018, 9:4508, 1-10

【0304】 在強SHP2活化條件中，本發明化合物保持nM範圍效能，而已知抑制劑SHP-099在類似條件下喪失功效。此可為在活化SHP2突變之情況下治療癌症之優勢。

【0305】

實例7：SPR結合分析

已經使用四種具有不同蛋白質密度之SHP2(R&D系統)表面與一個參考點。在25°C下經由在NTA晶片上之胺偶合將自大腸桿菌表現之重組人類SHP2蛋白質(2-593)共價固定為2,500至5,000 RU之固定水準。固定緩衝液含有20 mM HEPES/NaOH(pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20。將抑制劑(以10 mM儲備溶液形式儲存於100% DMSO中)稀釋於緩衝液(20 mM HEPES/NaOH pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 5 mM MgCl₂ 0.1 mM EGTA、0.05%吐溫20, 2% DMSO, 在25°C下)中且使用2倍稀釋系列用Biacore 4000(Biacore AB, GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Sweden)分析。最高化合物濃度根據預期解離常數而變化,但在10種不同濃度下測試所有化合物。

【0306】相互作用分析循環在30 μ L/min下操作且由140秒樣品注射隨後600秒緩衝液流動(分解相)組成。藉由首先除去對照表面(參考點)記錄之結合反應,隨後減去緩衝液空白注射來評估所有感測器圖譜。為了測定動力學速率常數,使用數值整合及非線性曲線擬合將數據集擬合至簡單的1:1相互作用模型,該模型包括質量傳輸項。藉由擬合在締合階段結束時之反應與單點結合等溫線來進行平衡分析。

表7：SHP2 SPR表面上之KD、動力學概況及滯留時間

No.	KD [M]	kon [1/MS]	koff [1/s]	滯留時間[min]
23b	7.14E-09	249000	0.0018	9.3
74a	ND	ND	< 0.0001	>160

【0307】

實例8：U937細胞中之活性

在單核細胞性細胞(U937)中之細胞介素釋放分析中測試所選擇之化

合物以測試其消炎特性。使用無血清培養基將細胞接種於96孔細胞培養盤中。將細胞用指示濃度之SHP-2抑制劑處理30分鐘，隨後用重組IL-6(50 ng/mL)進行隔夜刺激。使用MCP-1 α LISA套組(Perkin Elmer)量測培養物上清液中之MCP-1產生。

化合物77抑制在用具有 $IC_{50}=731$ nM之IL-6刺激之U937細胞中之MCP-1產生(圖1)。此等結果展示本發明化合物可適用於治療除癌症以外之功能增殖性病變，且亦包括與免疫系統相關之疾病及病變。

【0308】

實例9：注射小瓶

使用2 N氫氯酸將100 g本發明化合物及5 g磷酸氫二鈉於3 L雙蒸水中之溶液調節至pH 6.5，在無菌條件下過濾，轉移至注射小瓶中，在無菌條件下凍乾且在無菌條件下密封。各注射小瓶含有5 mg本發明化合物。

【0309】

實例10：溶液

由1 g本發明化合物、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ 、28.48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ 及0.1 g苯紮氯銨製備於940 ml雙蒸水中之溶液。將pH調節至6.8，且溶液補足至1 l，且藉由照射滅菌。

【0310】

實例11：安瓿

將1 kg本發明化合物於60 L雙蒸水中之溶液在無菌條件下過濾，轉移至安瓿中，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各安瓿含有10 mg本發明化合物。

【0311】

實例12：活體內研究-單藥療法

在不同活體內模型中評估所選擇之本發明化合物。

Kyse-520(食道癌)

在Kyse-520異種移植物中研究化合物23b在EGFR擴增環境中之活體內功效。用與基質膠混合之5百萬KYSE-520細胞接種H2D Rag2小鼠。在腫瘤移植之後，以10 mg/kg、30 mg/kg或100 mg/kg之劑量，用媒劑對照物或化合物23B對小鼠進行每日經口管飼處理。所有劑量均具有良好耐受性。觀測到劑量依賴性顯著腫瘤生長抑制(圖2)。

【0312】 在Kyse-520異種移植物中研究化合物74a在EGFR擴增環境中之活體內功效。用與基質膠混合之5百萬KYSE-520細胞接種H2D Rag2小鼠。在腫瘤移植之後，以0.8 mg/kg、2.5 mg/kg或8 mg/kg之劑量，用媒劑對照物或化合物74a對小鼠進行每日經口管飼處理。所有劑量均具有良好耐受性。觀測到劑量依賴性顯著腫瘤生長抑制(圖3)。可使用此方法測試其他本發明化合物且取決於各化合物之IC₅₀調節所投與劑量。

【0313】**MiaPaCa-2(胰臟癌)**

在MiaPaCa -2異種移植物中研究化合物23b在KRAS G12C突變型環境中之活體內功效。用3百萬MiaPaCa-2細胞接種H2D Rag2小鼠。在腫瘤移植之後，用媒劑對照物或50 mg/kg或100 mg/kg化合物23B對小鼠進行每日經口管飼處理。所有劑量均具有良好耐受性。觀測到顯著腫瘤生長抑制(圖4)。可使用此方法測試其他本發明化合物且取決於各化合物之IC₅₀調節所投與劑量。

【0314】

HPAF-2(胰臟腺癌)

在HPAF-2異種移植物中研究化合物23b在KRAS G12D突變型環境中之活體內功效。用5百萬HPAF-2細胞接種CB17.SCID小鼠。在腫瘤移植之後，用媒劑對照物或50 mg/kg化合物23B或60 mg/kg參考化合物RMC-4550對小鼠進行每日經口管飼處理。所有劑量均具有良好耐受性。觀測到顯著腫瘤抑制(圖5)。可使用此方法測試其他本發明化合物且取決於各化合物之IC₅₀調節所投與劑量。

【0315】**U87-MG(神經膠母細胞瘤)**

在U87-MG異種移植物中研究化合物23b在PTEN LOF環境中之活體內功效。用1千萬U87-MG細胞接種CD-1裸鼠。在腫瘤移植之後，用媒劑對照物或50 mg/kg化合物23B對小鼠進行每日經口管飼處理。觀測到腫瘤消退(圖6)。可使用此方法測試其他本發明化合物且取決於各化合物之IC₅₀調節所投與劑量。

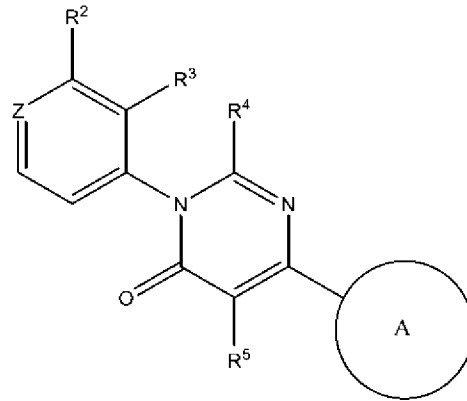
【0316】**EBC-1(非小細胞肺癌)**

在EBC-1異種移植物中研究化合物23b在cMET擴增環境中之活體內功效。用5百萬EBC-1細胞接種CD-1裸鼠。在腫瘤移植之後，用媒劑對照物或100 mg/kg化合物23b對小鼠進行每日經口管飼處理。所有劑量均具有良好耐受性。觀測到顯著腫瘤生長抑制(圖7)。可使用此方法測試其他本發明化合物且取決於各化合物之IC₅₀調節所投與劑量。

【發明申請專利範圍】

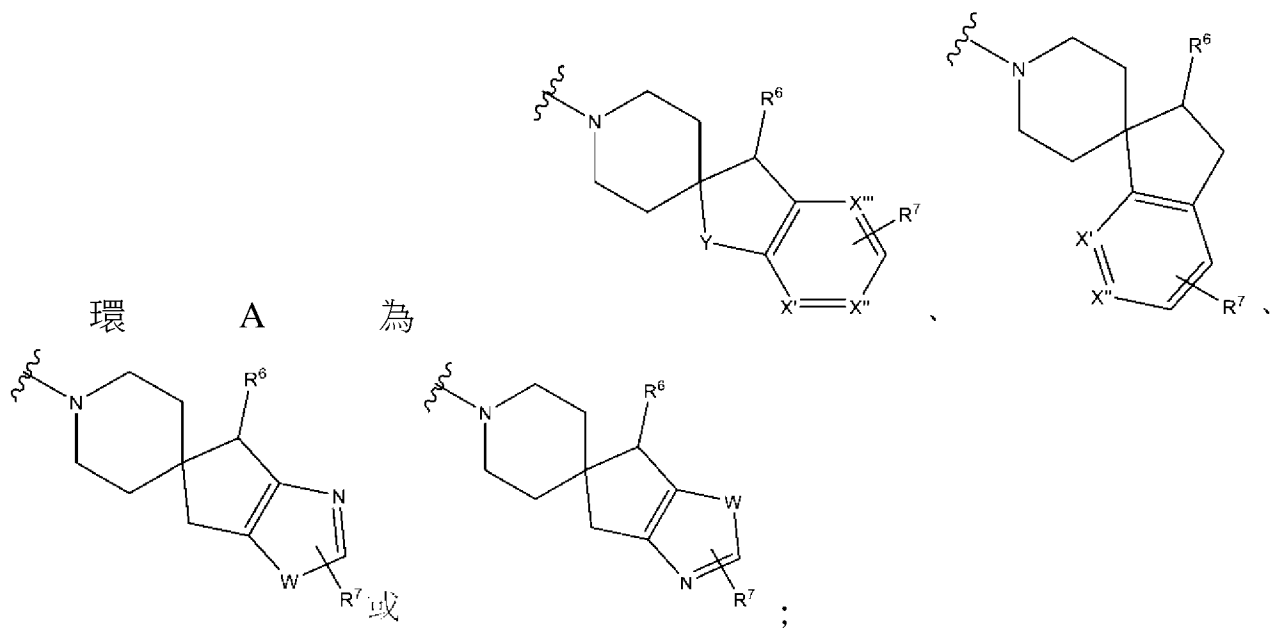
【請求項1】

一種式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

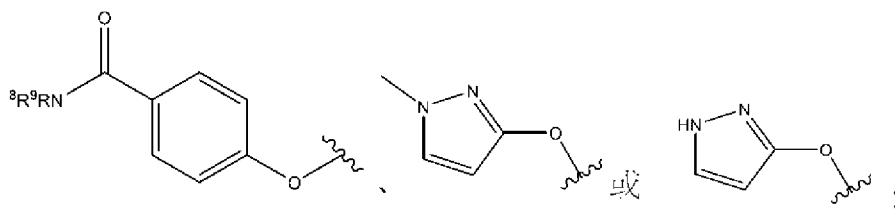


(I)

其中



R^1 為 氫、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OPh$ 、



R^2 及 R^3 中之每一者獨立地選自氫、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、-

NH_2 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_3$ ；

R^4 及 R^5 中之每一者獨立地選自氫、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CD}_3$ 及 $-\text{NH}_2$ ；

R^6 為 $-\text{NH}_2$ ；

R^7 為氫、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}_2$ ；

R^8 及 R^9 中之每一者獨立地為氫或甲基；

各W為S或O；

Z為N或 $-\text{CR}^1$ ；

各X'及X''為 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，其限制條件為X'及X''二者不同時為N；及當Y存在時為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ 。

【請求項2】

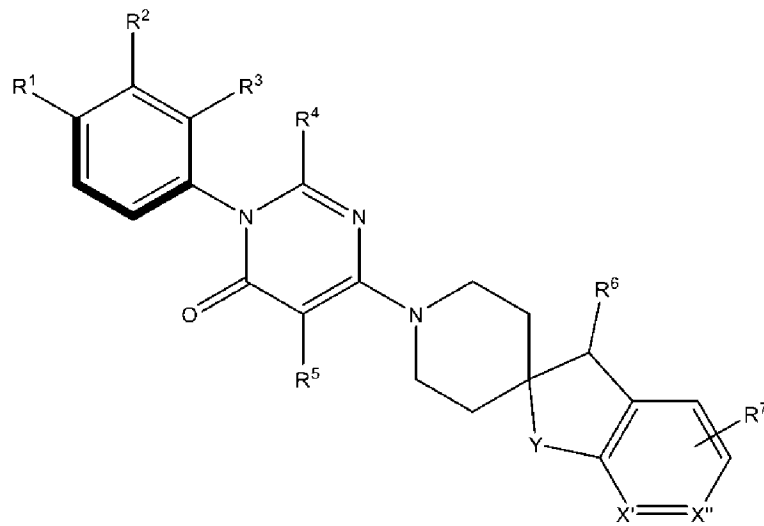
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為N。

【請求項3】

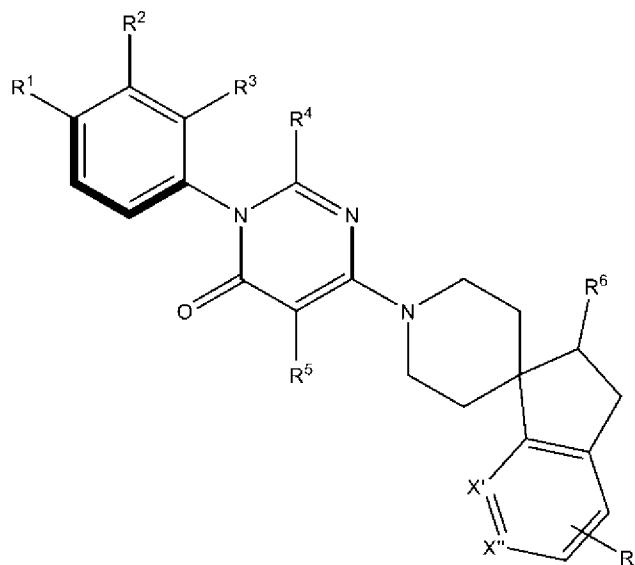
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為 $\text{C}-\text{R}^1$ 。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其如根據式(Ia')或式(Ib')：



Ia'

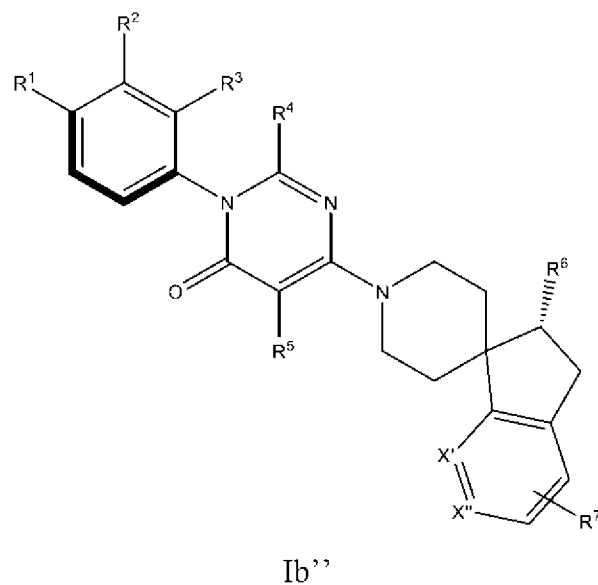
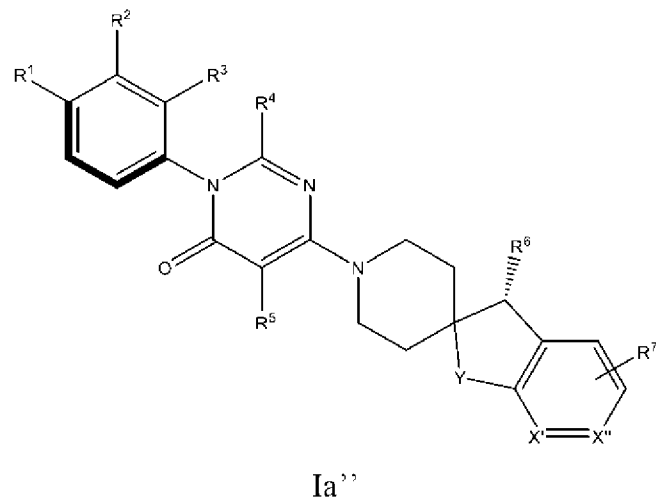


Ib'

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1、3或4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其如藉由式(Ia'')或式(Ib'')所示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫或-F。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²

及 R^3 獨立地為-Cl、-Br、-F、-CN、-OCH₃或-CH₃。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^3 皆為-Cl。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 及 R^5 獨立地為-CH₃或-NH₂。

【請求項11】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 及 R^5 皆為-CH₃。

【請求項12】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為-NH₂。

【請求項13】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為氫。

【請求項14】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X' 為N且 X'' 為CH。

【請求項15】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X' 為CH且 X'' 為N。

【請求項16】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X'及X''皆為CH。

【請求項17】

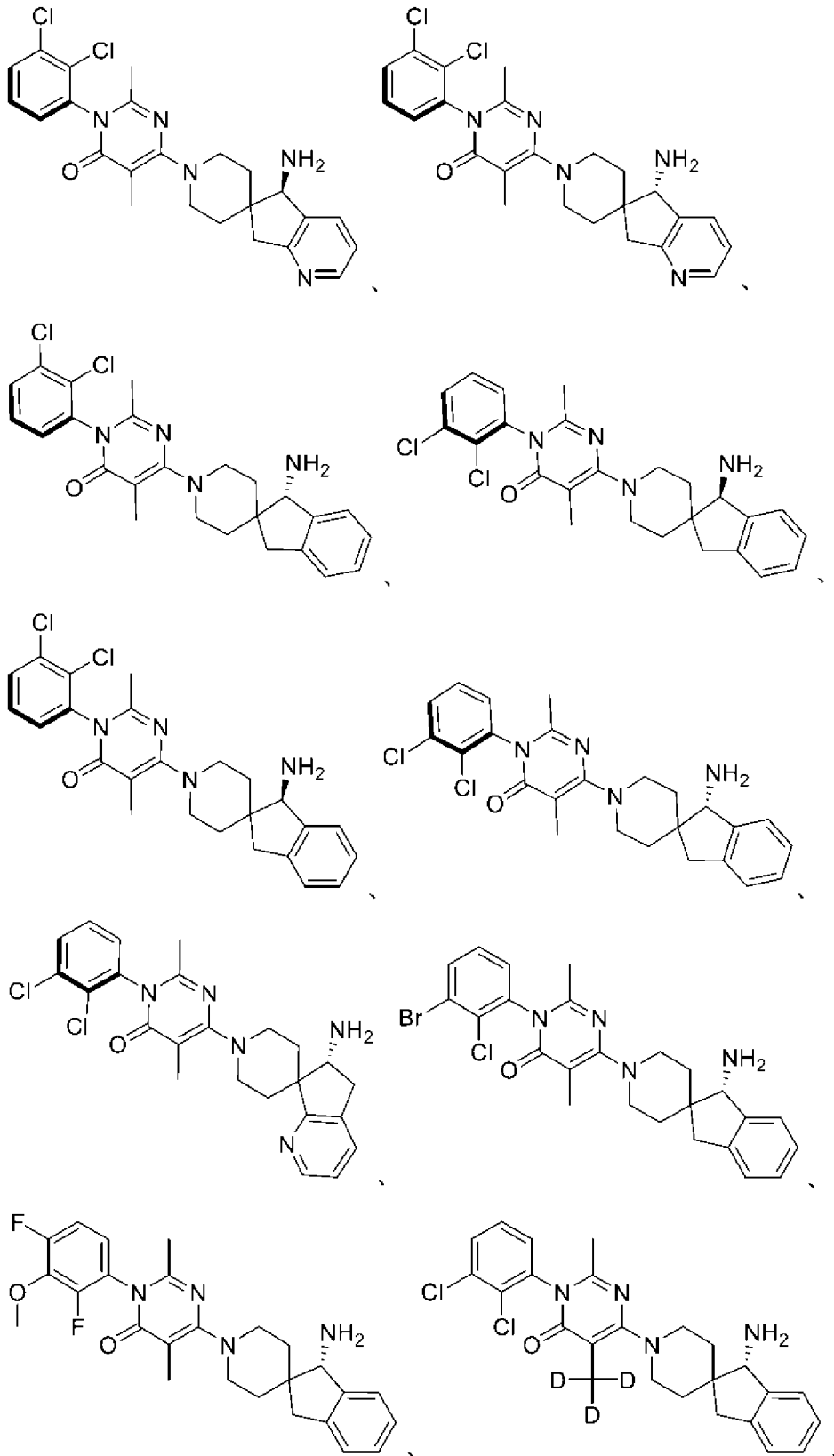
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中當Y存在時為O。

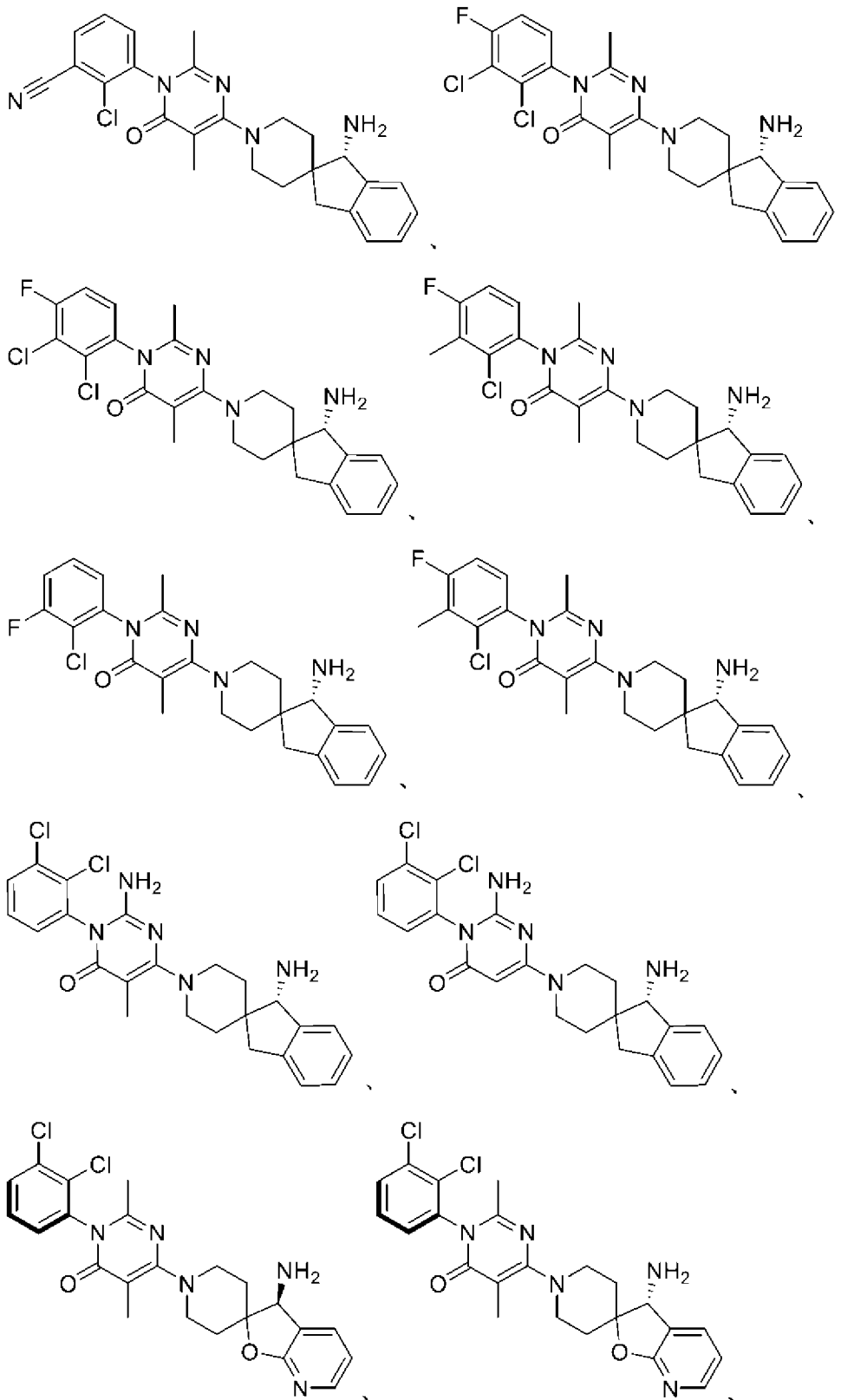
【請求項18】

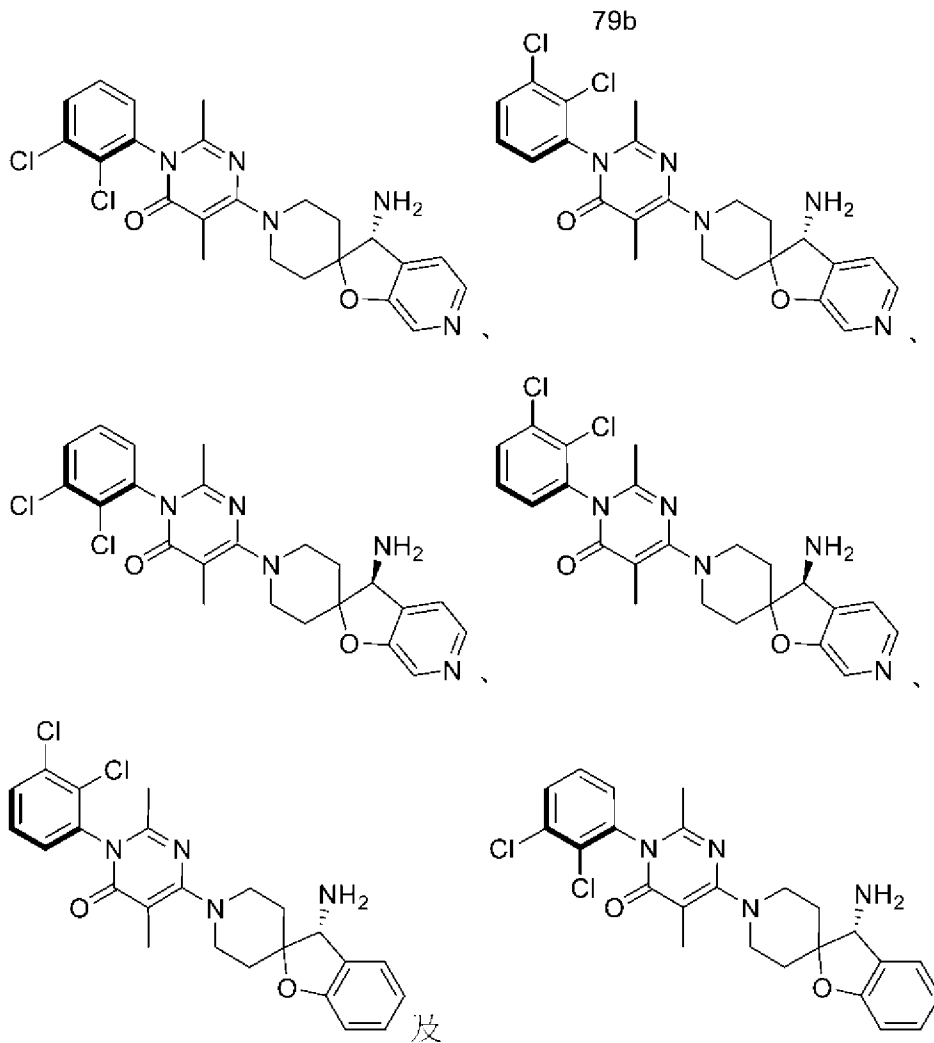
如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中當Y存在時為CH₂。

【請求項19】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下組成之群：







或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、佐劑及/或賦形劑。

【請求項21】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮癌、子宮增生、絨膜癌、結腸直腸

癌、食道癌、原發性血小板增多症、胃癌、泌尿生殖癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、神經纖維瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌癌瘤、惡性高鈣血症、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣黴菌病、骨髓白血病、淋巴球性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅細胞增多症、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏腫瘤(Wilm's tumor)。

【請求項23】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自子宮內膜癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性黑色素瘤、惡性胰臟胰島素瘤、原發性腦癌瘤、急性淋巴球性白血病及慢性淋巴球性白血病。

【請求項24】

如請求項21之用途，其中該癌症係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神經膠母細胞瘤、胰臟癌、骨肉瘤、黑色素瘤及腎癌。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該藥物與一或多種額外治療劑組合投與。

【請求項26】

如請求項25之用途，其中該一或多種額外治療劑為EGFR抑制劑、MET抑制劑、PD-L1抑制劑、MEK 1/2抑制劑、TGF- β R路徑抑制劑或其組合。

【請求項27】

如請求項26之用途，其中該一或多種額外治療劑為艾必妥(Erbitux)、特潑替尼(tepotinib)、阿維魯單抗(avelumab)、皮馬瑟替(pimasertib)、派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、測米匹單抗(cemiplimab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)或其組合。

【請求項28】

如請求項26之用途，其中該一或多種額外治療劑為艾必妥、特潑替尼、阿維魯單抗、皮馬瑟替或其組合。

【請求項29】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療有需要之患者之增殖性疾病或病症之藥物。

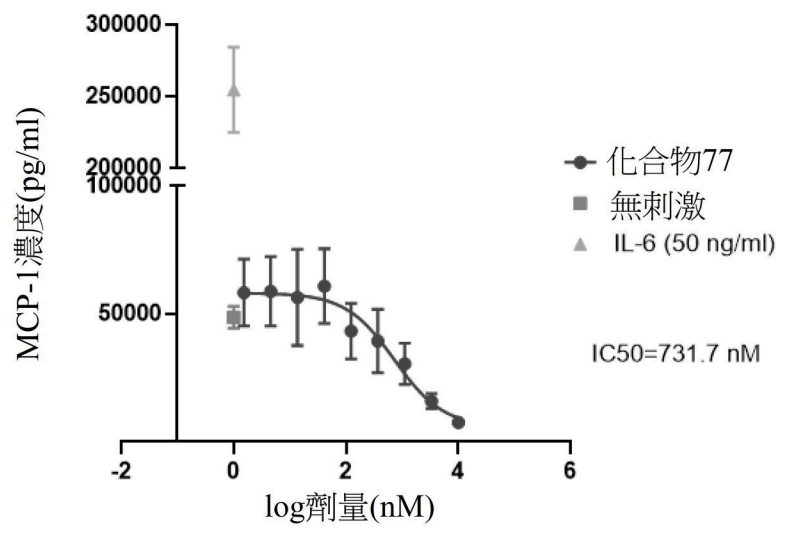
【請求項30】

如請求項29之用途，其中該增殖性疾病或病症係選自由以下組成之群：老年性黃斑變性、克隆氏病、肝硬化、慢性發炎性相關病症、增殖性糖尿病視網膜病變、增殖性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病、肉芽腫、與器官或組織移植相關之免疫過度增殖、發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、繼發於視網膜低氧之脈管過度增殖及脈管炎。

【請求項31】

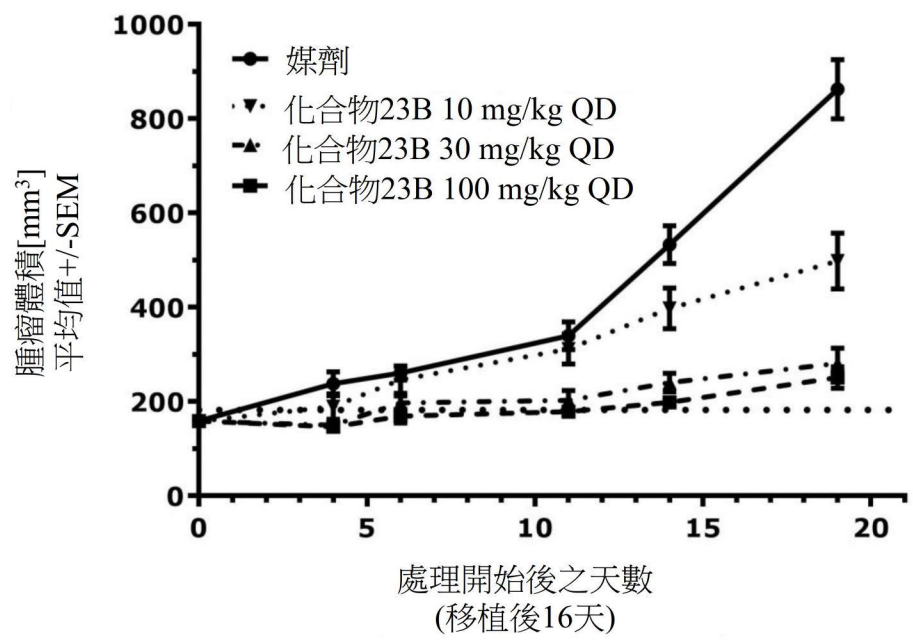
如請求項29至30中任一項之用途，其中該藥物進一步包含一或多種額外治療劑或與一或多種額外治療劑併用。

【發明圖式】



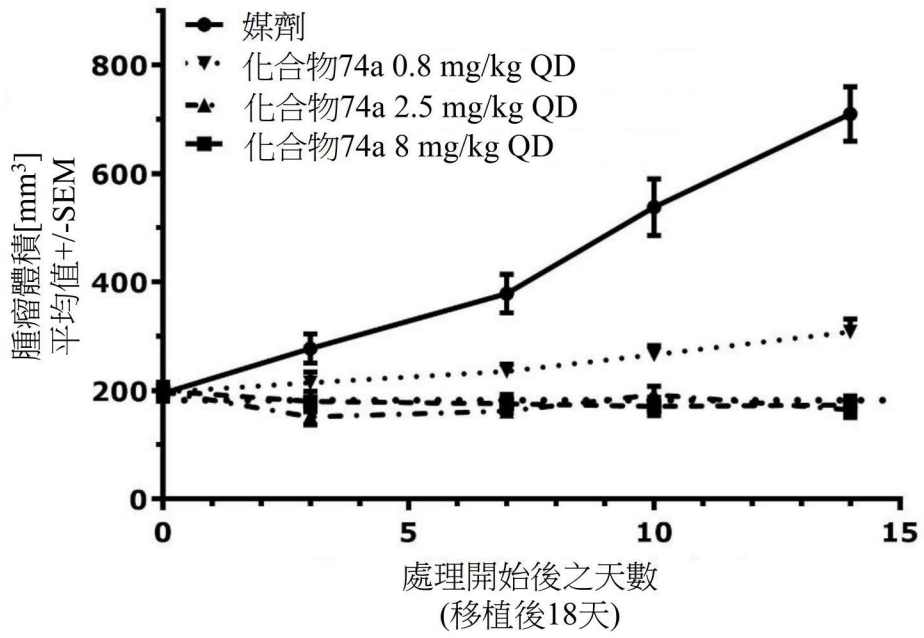
【圖1】

KYSE-520之功效
EGFR擴增

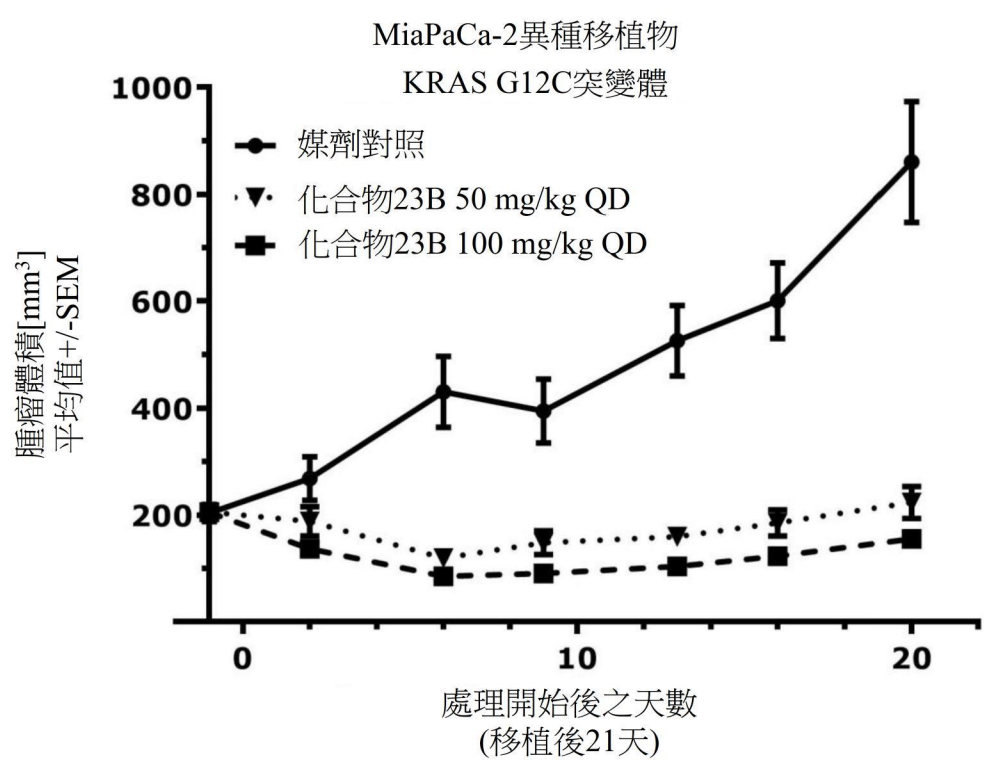


【圖2】

KYSE-520之功效
EGFR擴增

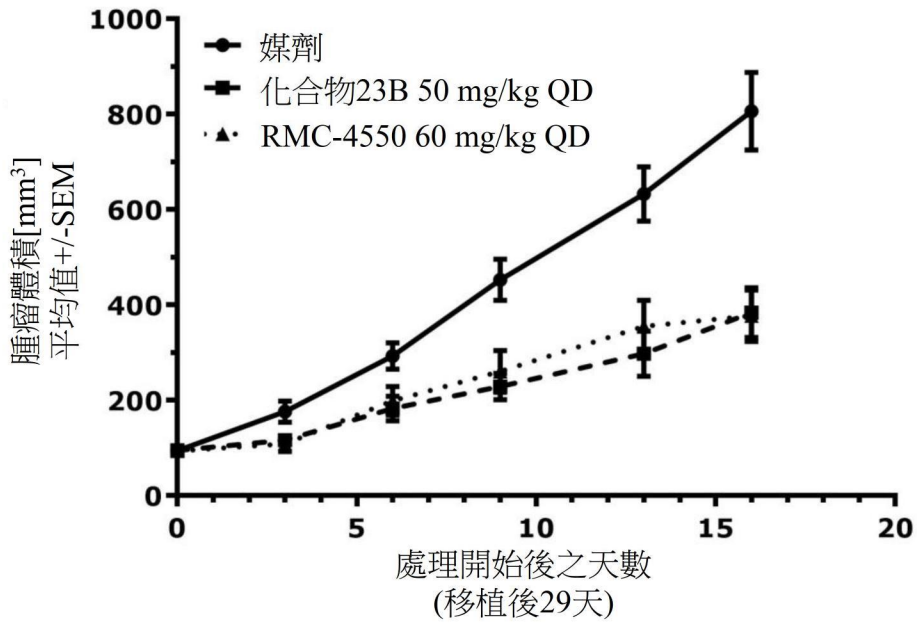


【圖3】

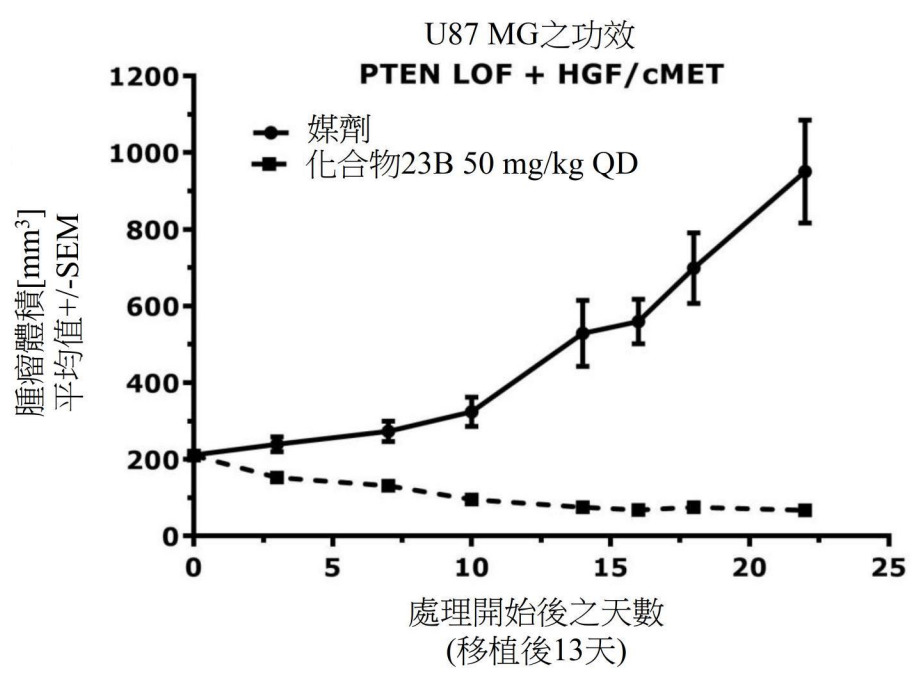


【圖4】

HPAF-2異種移植
KRAS G12D突變體

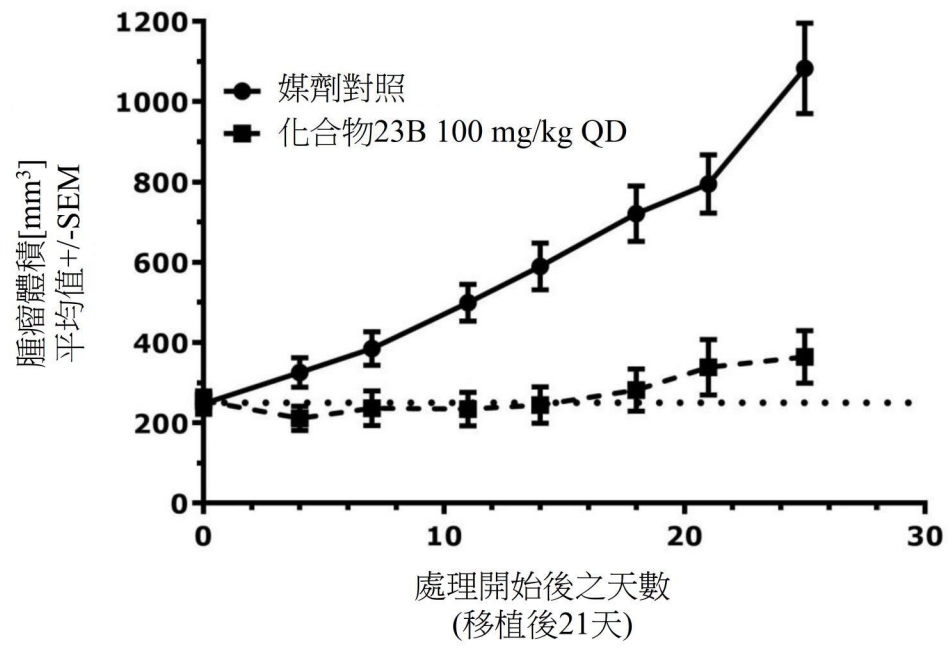


【圖5】



【圖6】

cMET擴增之EBC-1異種移植植物之功效



【圖7】