

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97123156

AG1K31/517 (2006.01)

※ 申請日期：97.6.20

※IPC 分類：

C07D 239/88 (2006.01)

C07D 403/2 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

喹唑啉酮化合物及其使用方法

QUINAZOLINONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿奎爾股份有限公司 / ARQULE, INC.

代表人：(中文/英文)

徐揚 / XU, YANG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻州渥本·普瑞希登瑟道 19 號

19 Presidential Way, Woburn, MA 01801, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 劉吉豐 / LIU, JIFENG
2. 阿利 塞德 M. / ALI, SYED M.
3. 亞西威爾 馬克 A. / ASHWELL, MARK A.
4. 葉萍 / YE, PING
5. 關裕昇 / GUAN, YOUSHENG
6. 吳西春 / NG, SHI-CHUNG
7. 帕麥爾 羅西歐 / PALMER, ROCIO
8. 約翰尼斯 丹 / YOHANNES, DAN

國 籍：(中文/英文)

- 1.、4.、5. 中國 / CHINA
2. 印度 / INDIA
3. 英國 / ENGLAND
- 6.、8. 美國 / U.S.A.
7. 澳洲 / AUSTRALIA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/06/22、 60/945,838

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案的交互參照

- 本申請案請求專利範圍為2007年6月22日提交的美國
5 臨時專利申請案編號第60/889,0095號，其全部內容係在此
併入本案以為參考資料。

本發明係有關於喹唑啉酮化合物及其使用方法。

【先前技術】

發明背景

- 10 在美國，癌症係為第二位致死因，僅被心血管疾病所
超越(癌症事實及外觀2005，美國癌症學會(Cancer Facts and
Figures 2005, American Cancer Society, Inc))。不顧於癌症診
斷及治療之近期進步，手術及放射治療法係可有療效，如
果於早期發現一癌症，但轉移疾病之現今藥物治療法基本
15 上係為僅能緩和及極少提供長期治療。即使市場有新化學
治療法進入，仍對有效新藥物持續有所需求，該新藥物使
用或為單獨治療法或為與現有試劑組合為第一線治療，及
於抗性腫瘤治療之第二與第三線治療。

- 用於治療癌症試劑特定性之改進，因治療利益而有極
20 大關注，若能減少投藥這些試劑相關之副作用，該改進應
能實現。癌症治療之一種手段為針對哺乳動物細胞之有絲
分裂製程。針對有絲分裂治療試劑之例證包括拓撲異構酶I
抑制劑之紫杉烷及喜樹鹼類。

癌症治療之一顯現目標類係為有絲分裂驅動蛋白。有

絲分裂驅動蛋白係為酵素，該等酵素對該有絲分裂紡錘體組合及功能為重要的，但一般係非為其他微小管結構諸如神經製程之一部分。於有絲分裂所有時期，有絲分裂驅動蛋白扮演一重要角色。這些酵素係為“分子驅動”，該等酵素轉換經由ATP水解作用釋放之能量成為機械能，該機械能驅使細胞貨物沿著微小管定向移動。為勝任此任務之該催化區域係為一約為340個胺基酸之緊密結構。在有絲分裂期間，驅動蛋白組織微小管成為該有絲分裂紡錘體之雙極結構。驅動蛋白媒介染色體沿著紡錘體微小管之移動，以及於有絲分裂特定時期有關之有絲分裂紡錘體之結構變化。有絲分裂驅動蛋白功能之實驗性微擾致使有絲分裂紡錘體畸形功能不良，常常造成細胞週期停止及細胞死亡。

於有絲分裂驅動蛋白之中，已鑑定有KSP(亦命名為Eg5)。KSP屬於正極定向微小管驅動之一演化上保存之驅動蛋白亞科，KSP聚集成為由反平行同質二極體組成之雙極同質四極體。在有絲分裂期間KSP聯合有絲分裂紡錘體的微小管。在前中期期間，顯微注射直接對抗KSP抗體進入人類細胞會防止紡錘極分離，使出現單極紡錘體及導致有絲分裂停止及誘發細胞計畫性死亡。KSP及於非人類有機體之相關驅動蛋白包捆束反平行微小管及使其相對滑動，因而迫使二個紡錘極分離。

人類KSP(亦命名HsEg5)，係記述於[Blangy, et al., Cell, 83:1159-69 (1995); Whitehead, et al., Arthritis Rheum., 39:1635-42 (1996); Galgio et al., J. Cell Biol., 135:339-414

(1996); Blangy, et al., J. Biol. Chem., 272:19418-24 (1997);
Blangy, et al., Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82 (1998);
Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61 (1998);
Kaiser, et al., JBC 274:18925-31 (1999); GenBank 登錄編號:
5 X85137, NM004423及U37426]。已報導有非洲爪蛙KSP同源
染色體(Eg5)，以及果蠅K-LP61 F/KRP 130。

近期係記述某些喹唑啉酮係為KSP之抑制劑[PCT Publ.
WO 01/30768，2001年5月3日；PCT Publ. WO 01/98278，
2001年12月27日；PCT Publ. WO 01/30768，2001年5月3日；
10 PCT Publ. WO 03/039460，2003年5月15日；PCT Publ. WO
03/043995，2003年5月30日；PCT Publ. WO 03/070701，2003
年8月28日；PCT Publ. WO 03/097053，2003年11月27日；
及PCT Publ. WO 04/009036，2004年1月29日]。

喹唑啉酮衍生物係為特殊結構，該特殊結構存在於許
15 多生物活性化合物如甲喹酮，甲喹酮為一種鎮靜-催眠試
劑，氯喹酮，氯喹酮為一種能止咳劑及哌吡喹酮，哌吡喹
酮為一種抗癆劑。已知道喹唑啉酮及衍生物具有廣泛各種
之生物特性諸如催眠、鎮痛、抗癆、止咳及抗發炎活性。

喹唑啉酮衍生物之特定生物用途係已記述，該記述包
20 含美國專利案第5,147,875號所記述具有支氣管擴張劑活性
之2-(經取代苯基)-4-側氧喹唑啉。美國專利申請案第
3,723,432、3,740,442及3,925,548號記述1-經取代-4-芳基
-2(1H)-喹唑啉酮衍生物之一分類用於作為抗發炎試劑。歐
洲專利公開案EP 0 056 637 B1專利申請之4-(3H)-喹唑啉酮

衍生物之一分類為治療高血壓。歐洲專利公開案EP 0 884 319A1所記述喹唑啉-4-酮衍生物之藥學組成物，該藥學組成物用於治療神經退化，治療精神病及藥物及酒精所導致之中央及周邊神經系統疾病。

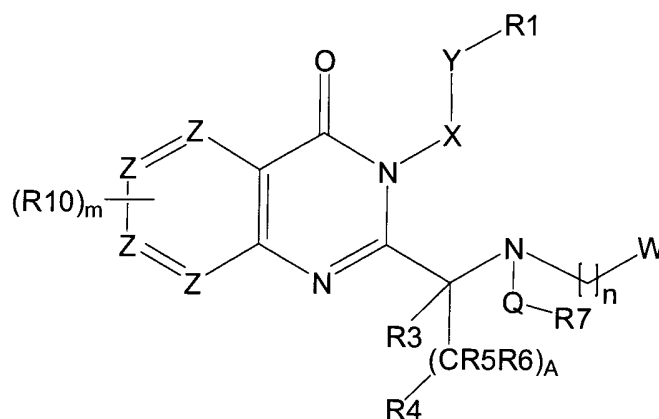
- 5 喹唑啉酮衍生物係為使用於細胞增生性疾病療法之治療試劑成長列單中之一。於此領域中，例如，PCT WO 96/06616記述包含一喹唑啉酮衍生物之一藥學組成物抑制血管平滑細胞增生。PCT WO 96/19224使用此同樣喹唑啉酮衍生物抑制膜細胞增生。美國專利案第4,981,856、
- 10 5,081,124、及5,280,027號記述喹唑啉酮衍生物之用途，該用途為抑制胸腺嘧啶合成酶，該酵素催化去氧尿嘧啶單磷酸之甲基化作用以產生胸腺嘧啶單磷酸，該胸腺嘧啶單磷酸為DNA合成所需的。美國專利案第5,747,498及5,773,476號記述用於癌症治療之喹唑啉酮衍生物，該癌症其特徵在於
- 15 酪胺酸受體激酶過度活性或不釋當活性。美國專利案第5,037,829號申請專利範圍為以(1H-唑-1-基甲基)經取代喹唑啉組成物治療發生於上皮細胞之癌。PCT WO 98/34613記述一包含喹唑啉酮衍生物之組成物，該組成物用於為減弱新生血管形成及治療惡性腫瘤。美國專利案第5,187,167
- 20 號記述包括喹唑啉-4-酮衍生物之藥學組成物具有抗-腫瘤活性。

在此所引用之參考文獻係非為該請求專利之發明之習知技藝。

【發明內容】

發明概要

本發明提供化學式I之一化合物或其藥學上可接受之鹽類：



5

(I)

其中

m、n及A係獨立地係擇自下列構成之群組中：0、1、2、3及4。

R1係擇自下列構成之群組中：H、烷基、芳基、經取代芳基、鹵芳基、二芳基或雙芳基、烯基、炔基、雜芳基、環烷基、雜環基、鹵烷基及全氟烷基；

Y係擇自下列構成之群組中：一鍵結、-C=O、-S=O、及-S(O)₂；

X係擇自下列構成之群組中：NR₂、O、S及CHR₂；R1與R2融合在一起可形成一種環類；當X係為CHR₂時，R4係為炔基或烯基；

R2係擇自下列構成之群組中：氫、包括低級烷基之烷基、芳基、烯基、炔基、雜芳基、烷雜芳基、環烷基、雜環基及全氟烷基；

R3係擇自：H、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、全氟烷基、烯基及炔基；

R4係擇自：H、烷基、經取代芳基、雜芳基、烯基、炔基及S-烷基；

- 5 每一R5及每一R6係獨立地擇自下列構成之群組中：
H、鹵素、羥基、氫、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基；

- 10 Q係或為缺少或為擇自下列構成之群組中：-CO-、-COO-、-CONR11、-C(=S)-、-CH₂-、-SO-、及-SO₂-；

R7係擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、經雜環基取代之芳基；

- W係擇自H或NR8R9；其中R8與R9係獨立地擇自下列
15 構成之群組中：氫、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、COR13、-CO₂R13、-CONR14R14、-SOR13、-SO₂R13、-C(=S)R14、-C(=NH)R14、-C(=O)NR15R15、及-C(=S)NR14R15；或R8與R9係與其等所結合至的N一起任擇地形成一雜環或經取代之雜環；

- 20 每一Z係獨立地擇自下列構成之群組中：N及C；當所有Z係為N時，m係為0。

每一R10係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、鹵素、羥基、硝基、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺

基、二烷基胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷基羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基；

R11、R12、R13、R14及R15係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、氧烷基、氧
5 烷芳基及經取代氧烷芳基。

於一實施例中，該化合物之立體化學係為“R”組態。

本發明亦提供包括一藥學組成物，該藥學組成物包含化學式I之一化合物及與其共同組合之一種藥學上可接受之載劑或賦形劑。於一實施例中，該藥學組成物更包含一
10 第二種化學治療試劑。

本發明更提供一種治療一細胞增生性疾病諸如一種癌症之方法。該方法包括將化學式(I)化合物、或其藥學上可接受之一種鹽類，或一種前藥或其代謝物，將其一治療上有效用量與一種藥學上可接受之載劑共同投藥至一有所
15 需之患者，以治療該等細胞增生性疾病。

於一實施例中，其中該細胞增生性疾病係為一種癌起始。於另一實施例中，該細胞增生性疾病係為一種癌症。於另一實施例中，該癌症係為腺癌、鱗狀癌、肉瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤或白血病。任擇地，該癌症係為肺癌、
20 結腸癌、乳房癌、胰腺癌、前列腺癌、急性白血病、慢性白血病、多發性黑色素瘤、卵巢癌、惡性神經膠質瘤、平滑肌肉瘤、肝細胞瘤、或頭部及頸部癌。該癌症係可為原發性癌症或轉移性癌症。

於一實施例中，該化學式I之化合物、或其藥學上可接

受之一種鹽類、或一種前藥或其代謝物，係與一種第二類化學治療試劑共同投藥。

本發明之其他特點及優點係可顯而易見於在此所提供之附加記述，該記述包含不同例證。該提供之例證描述本發明於實施時有效使用之不同成分及方法學。該例證不侷限申請專利範圍發明。基於本揭露，熟習該技藝之人士可辨識及使用本發明於實施時其他有效使用之不同成分及方法學。

圖式簡單說明

10 第1A及1B圖顯示N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲醯胺於PACA-2異種移植模型之功效。

第2圖N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲醯胺於
15 MDA-MB-231異種移植模型之功效。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

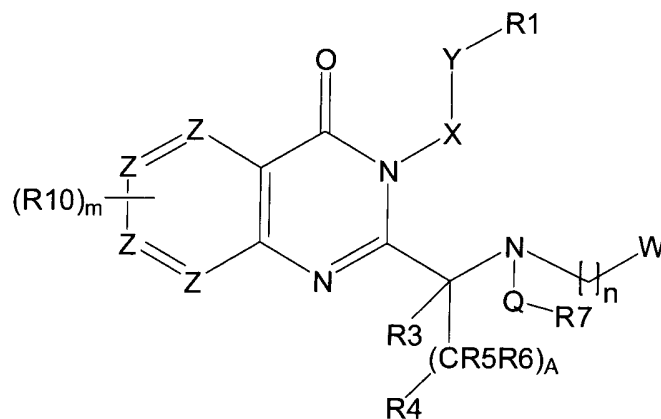
本發明係有關於喹唑啉酮衍生物。於一實施例中，本發明之該化合物係為有絲分裂驅動蛋白、特別地為有絲分裂驅動蛋白KSP之抑制劑。於進一步實施例中，本發明之該化合物係有用於治療包含癌症之細胞增生性疾病。

1. 芳基喹唑啉酮衍生物

本發明係有關於新芳基喹唑啉酮衍生物、其藥學上可接受之鹽類、立體異構物、及前藥，該衍生物可治療細胞

增生性疾病，與KSP驅動蛋白活性有關之病症，及抑制KSP驅動蛋白。

於一實施例中，該芳基喹啉酮衍生物係為化學式I之化合物，或其藥學上可接受之鹽類：



(I)

其中

m 、 n 及 A 係獨立地係擇自下列構成之群組中：0、1、2、3及4。

10 R_1 係擇自下列構成之群組中：H、烷基、芳基、經取代芳基、鹵芳基、二芳基或雙芳基、烯基、炔基、雜芳基、環烷基、雜環基、鹵烷基及全氟烷基；

Y 係擇自下列構成之群組中：一鍵結、 $-C=O$ 、 $-S=O$ 、及 $-S(O)_2$ ；

15 X 係擇自下列構成之群組中： NR_2 、O、S及 CHR_2 ； R_1 與 R_2 融合在一起可形成一種環類；當 X 係為 CHR_2 時， R_4 係為炔基或烯基；

R_2 係擇自下列構成之群組中：氫、包括低級烷基之烷基、芳基、烯基、炔基、雜芳基、烷雜芳基、環烷基、雜

環基及全氟烷基；

R3係擇自：H、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、全氟烷基、烯基及炔基；

R4係擇自：H、烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、

5 烯基、炔基及S-烷基；

每一R5及每一R6係獨立地擇自下列構成之群組中：

H、鹵素、羥基、氮、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、

10 羧胺基、羧醯胺基、胺羰基及烷磺醯胺基；

Q係或為缺少或為擇自下列構成之群組中： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}_{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、及 $-\text{SO}_2-$ ；

R7係擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、經雜環基取代之芳基；

15 W係擇自H或 NR_8R_9 ；其中R8與R9係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、 $-\text{COR}_{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{CONR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{15}\text{R}_{15}$ 、及 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ；或R8與R9係與其等所結合至的N一起任

20 擇地形成一雜環或經取代之雜環；

每一Z係獨立地擇自下列構成之群組中：N及C；當Z係為N時，m係為0。

每一R10係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、鹵素、羥基、硝基、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基

或鹵代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基；

R11、R12、R13、R14及R15係獨立地擇自下列構成之

- 5 群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、氧烷基、氧烷芳基及經取代氧烷芳基。

於一實施例中，A係為0、1或2。

於一實施例中，A係為1，及R5與R6係為H。

於一實施例中，m係為1。

- 10 於一實施例中，n係為3。

於一實施例中，n係為2。

於一實施例中，R8與R9係為H。

於一實施例中，X係為NR₂。

- 15 於另一實施例中，X係為NH₂。於另一實施例中，X係為O或S。

於另一實施例中，X係為CHR₂。於進一步實施例中，X係為乙炔基。

於一實施例中，Y係為一鍵結。

於一實施例中，R1係為苯基。

- 20 於一實施例中，R2係為H。

於一實施例中，R3係為H。

於一實施例中，R4係為乙炔基，甲基，乙基，丙基或第三-丁基。

於一實施例中，R5與R6係為H。

於一實施例中，Q係為缺少的。

於一實施例中，Q係為CO、CH₂、CHR₁₂或SO₂。

於一實施例中，R₇係為未經取代或經取代苯基。

於一實施例中W係為H。

5 於一實施例中，R₈與R₉係為H。

化學式I之一些代表性化合物係顯示如下：N-(3-胺基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氯-苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)]-4-甲
 10 基苯甲醯胺、2-[(R)-1-[(3-胺基-丙基)-苄基-胺基]-丙基]-7-氯-3-苯胺基-3H-喹啉-4-酮、2-[(R)-1-[(3-胺基-丙基)-(4-甲基-苄基)-胺基]-丁-3-炔基]-7-氯-3-苯胺基-3H-喹啉-4-酮、N-(2-胺基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氯苯甲醯胺、N-(3-胺基-丙
 15 基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基磺醯基-丙基]-4-吡啶-1-基-苯甲醯胺、N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺、N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丙基]-3-氯-苯磺
 20 醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺、

N-(3-胺基丙基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺，及 N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺、N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3,5,6-四氯-苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,4,5-四氯苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氯苯甲醯胺、N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氯-4-甲基-苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氯-6-甲氧基苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氯-4-甲氧基苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-4-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氯-苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氯苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氯苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氯苯甲醯胺。

本發明之代表性化合物亦顯示於實施例中。

如使用於此記述及該附屬之申請專利範圍，在此使用之所有技術及科學術語，除非另有定義，則具有本發明所屬熟習該領域人士所共同理解之相同意義。在一術語學上有衝突的情況時，受制於本特殊化。下列該等術語通常具有下列定義。

如使用於此，該術語“烷基”包括飽和脂肪族群基，包括直鏈烷基(例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基，辛基，壬基，癸基)，支鏈烷基(例如，異丙基、第三-丁基、異丁基)，“烷基”進一步包括具有以氧、氮或硫置換一或多個碳氫化合物主鏈碳原子之烷基群基。於某些實施例中，一個直鏈或分枝烷基群基，於其主鏈上具有六個或更少之碳原子(例如，直鏈的為C₁-C₆，支鏈為C₃-C₆)及較佳地為四或更少。

該術語“烷基”亦同時包括“未經取代”及“經取代之烷基”，後者係指烷基之部分具有取代基，該取代基置換於該氫化合物主鏈上一或多個碳上之氫。此類取代基可包括，例如烷基、烯基、炔基、羥基、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸、羧酸、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氟基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳肫基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基(S(O)₂NH₂)、胺亞磺(NHS(O)或S(O)NH)、磺醯胺

基(NHS(O)_2 或 $\text{S(O)}_2\text{NH}$)、硝基、 $-\text{CF}_3$ 、鹵素、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。一“烷芳基”或芳烷基之部分係為一烷基之部分經一芳基取代(例如，甲基苯基(苄基))。“烷基”也包括天然及非天然之胺基

5 酸側鏈。

芳基包括與芳香族性之群基，包括5-及6-員之“非綴合”、或單環芳香群基，該群基可包括從一至四個雜原子，以及“綴合”，或與至少一個芳香環形成之複環系統。芳基群基之例證包括苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、
 10 異噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基及嘧啶基及其相似者。此外，該術語“芳基”包括複環群基，例如、三環、雙環，例如，萘基、苯並噁唑基、苯並二噁唑基、苯並噻唑基、
 15 苯並咪唑基、苯並噻吩基、亞甲二氧基苯基、喹啉基、異喹啉基、聯萘胺基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、氮雜嘌呤基或吲哚基。那些芳基群基於環狀結構具有雜原子亦係指“芳基雜環”、“雜環”、“雜環基”、“雜芳基”或“雜原子”，例如，吡啶基、吡唑基、嘧啶基、呋喃基、異噁唑基、
 20 咪唑[2,1,b]三唑基、三唑基、吡嗪基、苯並噻吩基、咪唑基、或噻吩基。

該芳基環可用於一或多個環狀位置取代，該取代基可為上述者，例如，鹵素、羥基、烷基、烷氧基、烷羰氧基、芳羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸、羧酸、烷羰基、烷胺羰基、芳烷胺基羰基、烯胺基羰基、芳羰基、芳

- 烷羰基、烯羰基、烷氧羰基、胺羰基、烷硫基羰基、羰烷
基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺
基及烷芳胺基)、醯胺基(包括烷羰胺基、芳羰胺基、甲醯胺
及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳膦基、硫代
5 羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺
醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳
基、或一種芳基或異芳基之部分。芳基群基亦可與為非芳
香族之脂環或雜環族環融合或跨接，以形成一個複環系統
(例如，四氫萘、伸甲基二氧苯基)。
- 10 “烯基”包括不飽和脂肪族群基，該群基於長度及可能
之取代相似於上述之烷基，但包含至少一個雙鍵。例如，
該術語“烯基”包括直鏈烯基群基(例如，乙烯基、丙烯基、
丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸
烯基)，支鏈烯基群基、環烯基(例如，脂環)群基(例如，環
15 丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基)，烷
基或烯基取代之環烯基群基及環烷基或環烯基取代之烯基
群基。該術語“烯基”進一步包括具有以氧、氮或硫置換一
或多個碳氫化合物主鏈碳原子之烯基群基。於某些實施例
中，一個直鏈或分枝鏈烯基群基，於其主鏈上具有六個或
20 較少之碳原子(例如，直鏈的為C₂-C₆，支鏈為C₃-C₆)。同樣
地，環烯基群基可於其環狀構造上具有三或八個之碳原
子，及更佳地於環狀構造上具有五或六個之碳原子。該術
語“C₂-C₆”包含烯基群組，該群組包含二至六個碳原子。

該術語“烯基”亦同時包括“未經取代之烯基”及“經取

代之烯基”，後者係指烯基之部分具有取代基，該取代基置換於該氫化合物主鏈上一或多個碳上之氫。此類取代基可包括，例如烷基群基、烯基群基、炔基群基、鹵素、羥基、烷羰氧基、芳羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸、

5 羧酸、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脒基、亞胺基、氮硫基、烷硫基、芳膦基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、

10 烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、苯基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。

“炔基”包括不飽和脂肪族群基，該群基於長度及可能之取代相似於上述之烷基，但包含至少一個三鍵。例如，

15 該術語“炔基”包括直鏈炔基群基(即，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)，支鏈炔基群基、及環炔基群基或環烯基取代之炔基群基。該術語“炔基”進一步包括具有以氧、氮、硫或磷置換一或多個碳氫化合物主鏈碳原子之炔基群基。於某些

20 實施例中，一個直鏈或分枝鏈炔基群基，於其主鏈上具有六個或較少之碳原子(例如，直鏈的為 C_2-C_6 ，支鏈為 C_3-C_6)。該術語“ C_2-C_6 ”包含炔基群組，該群組包含二至六個碳原子。

該術語“炔基”亦同時包括“未經取代之炔基”及“經取

- 代之炔基”，後者係指炔基之部分具有取代基，該取代基置換於該氫化合物主鏈上一或多個碳上之氫。此類取代基可包括，例如烷基群基、炔基群基、炔基群基、鹵素、羥基、烷羰氧基、芳羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸、
- 5 羧酸、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳膦基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、
- 10 烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。

- 除非碳的劑量係特別指定，“低級烷基”包括定義如上之一烷基群基，但其主鏈結構之碳原子具有一至十個，更佳地為一至六個。“低級烯基”及“低級炔基”具有例如2-5個
- 15 碳原子之鏈長。

- 如用於此，“胺”或“胺基”包括化合物，該化合物係有一氮原子與至少一個碳或雜原子共價地結合。“烷胺基”包括化合物之群基，其中氮係與至少一個額外烷基結合。烷
- 20 胺基群基之例證包括苄胺基、甲基胺基、乙基胺基及苯乙酸胺基。“二烷胺基”包括群基，其中氮原子係與至少二個額外烷基結合。二烷胺基群基之例證包括二甲基胺基及二乙基胺基。“芳胺基”及“二芳胺基”分別包括群基，其中氮係分別地與至少一或二個額外芳基群基結合。“烷芳胺

基”、“烷胺芳基”或“芳胺基烷基”係指一胺基群基，該群基係與至少一個烷基群基及至少一個芳基群基結合。“烷胺基烷基”係指一烷基、烯基或炔基群基與一個氮原子結合，該氮原子係亦結合至一烷基群基。

- 5 該術語“醯胺”或“胺基羧基”包括化合物或部分，其包含一氮原子，該氮原子結合至一個羧基或一個硫羧基之碳上。該術語包括“烷胺基羧基”群基，該群基包括烷基、烯基或炔基群基結合至一胺基群基，該胺基群基為結合至一羧基。其包括芳胺基羧基，該芳胺基羧基包括芳基或雜芳
- 10 基部分結合至一胺基群基，該胺基群基係結合至一個羧基或一個硫羧基之碳上。該術語“烷胺基羧基”、“烯胺基羧基”、“炔胺基羧基”及“芳胺基羧基”包括部分，其中烷基，烯基，炔基及芳基部分，分別地，結合至一氮原子上，該氮原子反過結合至一個羧基群基之碳上。醯胺可經由取代
- 15 基取代諸如直鏈烷基、分枝烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。於醯胺群基之取代基係可進一步取代。

- “醯基”包括化合物或部分，其包含該醯基($\text{CH}_3\text{CO}-$)或一個羧基群基。“經取代之醯基”包括醯基群基，該醯基群基之一或多個氮原子係被置換，例如，烷基、炔基群基、
- 20 鹵素、羥基、烷羧氧基、醯羧氧基、烷氧羧氧基、芳氧羧氧基、羧酸、羧酸、烷羧基、芳羧基、烷氧羧基、胺基羧基、烷胺基羧基、二烷胺基羧基，烷硫基羧基、烷氧基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羧胺基、芳羧胺基、甲胺醯及脲

基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳膦基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。

- 5 “醯胺基”包括部分，其中一醯基部分係結合至一胺基群基。例如，該術語包括烷羧胺基、芳羧胺基、甲醯胺及脲基群基。

- 該術語“烷氧”或“烷氧基”包括經取代及未經取代之烷基、烯基及炔基群基共價結合至一個氧原子。烷氧基(或烷
- 10 氧基的)例證包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基群基。經取代之烷氧基例證包括鹵化烷氧基。烷氧基係可經群基所取代，諸如烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羧氧基、芳羧氧基、烷氧羧氧基、芳氧羧氧基、羧酸、羧酸、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷
- 15 胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脞基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳膦基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、
- 20 硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。鹵素取代之烷氧基例證包括，但係非侷限，為氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、及三氯甲氧基。

該術語“環烷基”包括飽和開環群基(例如，環丙基、環

戊基、環己基、環庚基、環辛基)。較佳地環烷基於其環狀結構具有三至八個碳原子及更佳地於其環狀結構具有五至六個碳原子。環烷基同時包括“未經取代之環烷基”及“經取代之環烷基”，後者係指該置換該環狀結構上一或多個碳之一個氫。此類取代基可包含，例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羰氧基、醯羰氧基、烷氧羰氧基、芳氧羰氧基、羧酸、羧酸、烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基，烷硫基羰基、烷氧基、氰基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脒基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳膦基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。

該術語“雜環基”或“雜環基群基”包括封閉環狀結構，例如，3-至10-或4-至7-員環，包括一或多個雜原子。“雜原子”包括除碳或氫之外任一原子。雜原子之例證包括氮、氧或硫。

雜環基群基係能為飽和或不飽和及包括吡咯烷、對二氮雜苯、嘧啶、氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、硫雜環戊烷、四氫呋喃、四氫吡喃、哌啶、哌啶、吡咯烷、對氧氮己環、內酯、酮例如氮雜環丁酮及吡咯烷酮，磺內醯胺及磺內酯。雜環基群基諸如吡咯及呋喃能具有芳基元。雜環基群基包括融合環狀結構，諸如喹啉及異喹啉。雜環基群

- 基之其他例證包括吡啶及嘌呤。該雜環環基之一或多個位置係可以諸如上述取代基所取代，例如，鹵素、羥基、烷羧氧基、芳羧氧基、烷氧羧氧基、芳氧羧氧基、羧酸、羧酸、烷羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、
- 5 氧基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脛基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳胂基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三
- 10 氟甲基、氧基、疊氮基、雜環基、或一種芳基或異芳基之部分。鹵素取代之烷氧基例證包括，但係非侷限，為氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、及三氯甲氧基。雜環群基亦可被一或多個構成原子所取代，例如，一低級烷基、一低級烯基、一低級烷氧基、一低級烷硫基、一低級烷胺基、一低級烷羧基、硝基、羥基、
- 15 -CF₃或-CN，或其相似物。

- 該術語“硫代烷基”包括化合物或部分，其包含一烷基，該烷基連接至一硫原子。該硫代烷基群基係能以群基取代，諸如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷羧氧基、芳羧氧基、烷氧羧氧基、芳氧羧氧基、羧酸、羧酸、烷羰
- 20 基、芳羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、烷硫羰基、烷氧基、氧基、胺基(包括烷胺基、二烷胺基、芳胺基、二芳胺基及烷芳胺基)、醯胺基(包含烷羰胺基、芳羰胺基、甲胺醯及脲基)、脛基、亞胺基、氫硫基、烷硫基、芳胂基、硫代羧酸酯、硫酸鹽、烷亞磺醯基、磺

酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷芳基、或一種芳基或異芳基之部分。

該術語“羧基”或“羧基”包括化合物或部分，其包含一個碳，該碳以雙鍵結合連接至一氧原子。包含一羧基之部份例證包括，但非侷限於，為醛類、酮類、羧酸、醯胺類、酯類、酞類等等。

該術語“硫羧基”或“硫羧基”包括化合物或部分，其包含一個碳，該碳以雙鍵結合連接至一硫原子。

該術語“羥基”或“羥基”包括有一個-OH或-O-之群基。

該術語“鹵素”包括氟、溴、氯、碘等等。該術語“全鹵化”一般係指一部分，其中該部分之所有氫係被鹵原子取代。

該術語“C₁-C₆”包括一至六個碳原子(C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)。該術語“C₂-C₆”包括二至六個碳原子(C₂、C₃、C₄、C₅或C₆)。該術語“C₃-C₆”包括三至六個碳原子(C₃、C₄、C₅或C₆)。該術語“C₃-C₈”包括三至八個碳原子(C₃、C₄、C₅、C₆、C₇或C₈)。該術語“C₅-C₈”包括五至八個碳原子(C₅、C₆、C₇或C₈)。

係應注意具有不滿足價數之任一雜原子或碳原子係假設具有氫原子以滿足該價數。

在此所記述之化合物可具有不對稱中心。本發明之化合物包含一個不對稱地經取代原子，該化合物係可依其光學活性或外消旋形式而分離之。如何製備光學活性形式係於習知技藝中為眾人悉知，諸如經由外消旋形式之分離或

經由光學活性起始材料之合成。烯烴類之許多幾何異構體、C=N雙鍵、及存在於記述於此化合物之相似物、及所有這類穩定異構體係於本發明之期望中。記述本發明化合物之順式及反式幾何異構體，及該幾何異構體分離係可為

5 一異構體之混合物或為個別異構物形式。除非特別標示特定立體化學或異構物之形式，一結構之所有手性、非鏡像、外消旋及幾何異構物之形式係為其所欲。記述或顯示之化合物之所有互變異構，該互變異構亦視為本發明之一部分。

10 因此，除非另外說明，已知此類不對稱(例如，所有鏡像異構物及非鏡像異構物)所出現之異構物，該異構物係包括落入本發明之範圍內。經由傳統分離技術及經由立體化學地控制合成，可得到高純度形式之此類異構物。此外，於本應用討論之該結構及其他化合物與部分亦包括其所有

15 互變異構。若適合，烯類能同時包括E-或Z幾何。

該術語“經取代”，如用於此，意指於該指定原子之一或多個氫原子係以該顯示群基中擇一取代之，該顯示群基提供該指定原子之正常價數係非過量，及該取代作用產生一穩定化合物。當取代基係為酮類(即，=O)，則置換該原

20 子之2氫原子。酮類取代基係不存在於芳基部分。環狀雙鍵，如用於此，係為於二個相鄰環狀原子(C=C、C=N或N=N)之間形成雙鍵。“穩定化合物”及“穩定結構”係意顯示一化合物，該化合物係十分堅固足以承受自一反應混合物中分離至一使用程度純化之分離作用，及配製為一個有效治療

試劑。

當一取代基之一鍵結係顯示與一環之二個原子連結之一鍵結混合時，則能與該環之任一原子結合此類取代基。當列出一取代基而無顯示此類取代基經由何種原子結合至一特定化學式之化合物之其他部分時，則能經由此類取代基之任一原子結合此類取代基。可容許取代基之組合及/或改變，但只有在此類組合產生穩定化合物。

於該說明書中，除非上下文明確地指示，否則該單數形式亦包含該複數形式。

10 2.化合物之合成

本發明亦提供合成化學式I化合物之方法。於一實施例中，本發明提供合成化合物之一方法，該方法係依據下列流程，及實施例一顯示之該製程。

於所有記述中，於組成物係記述如具有、包含或包括特定成分，該成分係預期該組成物之實施例亦可主要地包括，或包括，該列舉成分。同樣地，於方法或製程係記述為具有、包括或包括特定製程步驟，該製程亦可主要地包括，或包括，該列舉製程步驟。再者，應已知步驟順序或進行某些動作之順序係為不重要的，只要本發明依然可操作。此外，兩或多個步驟或作用係可同時執行。

本發明之該合成製程可容忍各種功能群基，因此可以使用各種經取代之起始材料。該製程一般提供該所欲之最終化合物於該整體製成之末端或進末端，雖然於某些例證中，該最終化合物可係欲進一步轉換該化合物為一藥學上

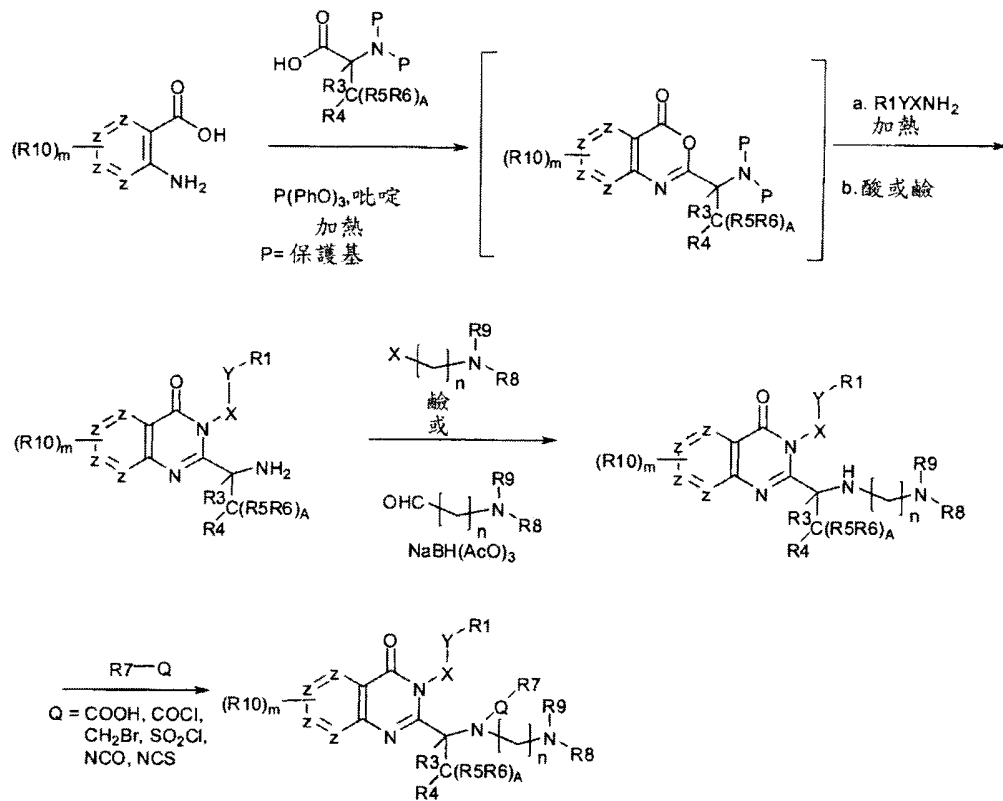
可接受鹽類、酯類、或其前藥。

本發明之化合物製備係可為各種方式，某些方式係為習知技藝。一般來說，本發明之該等化合物製備係可從市售起始材料、文獻中悉知之化合物、或自己製備之中間體，
5 經使用熟習該技術領域人士所悉知之標準合成方法及程式，或在此依據之該教示對於熟習此藝者而言係顯而易見的。本發明之化合物製備係可為各種方式，某些方式係為習知技藝。一般來說，本發明之該等化合物製備係可從市售起始材料、文獻中悉知之化合物、或自己製備之中間體，
10 經使用熟習該技術領域人士所悉知之標準合成方法及程式，或熟習該技術人士應理解在此所依據之該教示。有機分子製備及官能群基轉變及操作之標準合成方法及程式係可獲自於該技術領域之相關科學文獻或自標準教課書。雖非侷限於任一或數種來源，經典教材諸如Smith, M. B.;
15 March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.O. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999，此併入本案以為參考資料，該教材係有用
20 及該技術領域之人士所悉知認可之有機合成參考文獻教課書。該下述合成方法之記述係意圖說明，但不侷限，本發明化合物製備之一般製程。

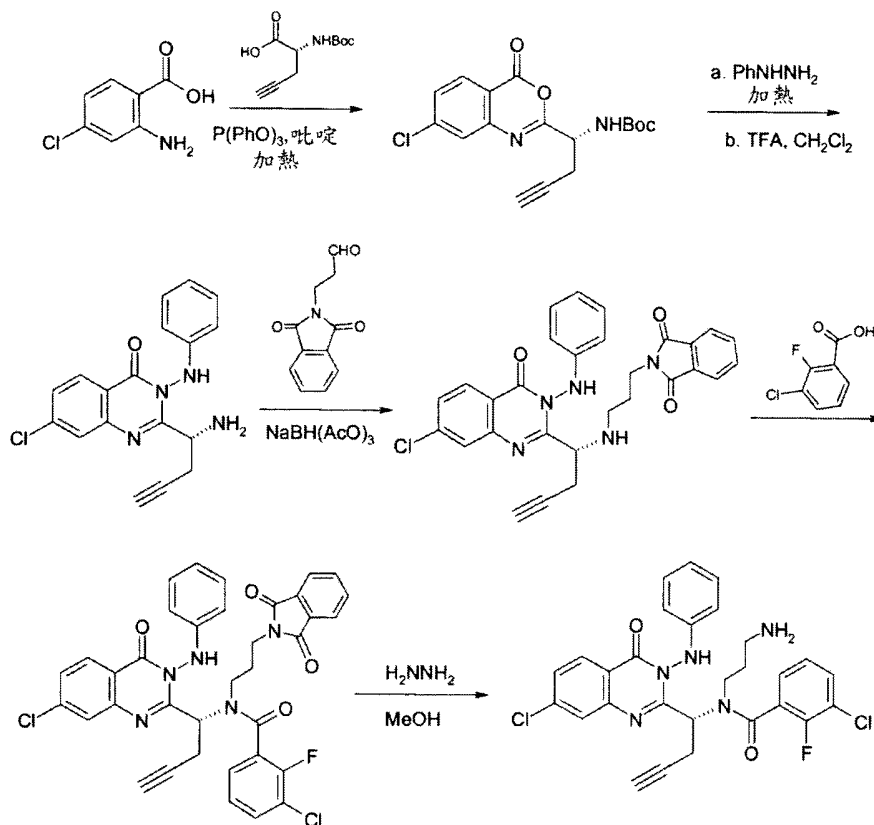
本發明之一般化學式(I)該化合物，依據下列流程，該化合物製備係可由市售起始材料或使用文獻製程製備之起

始材料。這些流程顯示本發明代表化合物之製備。

一般流程1



流程2



本發明之化學式I之化合物製備係可經由顯示於流程1及2之反應。

本發明所包含之化合物產生能根據此類或其他合成製程，而無需離開本發明之精神或本質特徵。落入該化合物之等價範圍及意義內之所有改變係用於包含於此 因此，預期熟習該技術領域之一般技藝之人士應知道如何改變說明於此知合成流程，以便於一化合物上產生一所欲之取代模式，產生增加或減少一種產物之產率，使反應副產物減到最小，排除危險或毒性化學反應劑之使用，及/或產生一所欲產物之量(例如，商業製造的放大反應等級)，及其相似。

本發明更進一步提供一化合物，該化合物製備係經由揭露於此之合成製程，諸如那些於實施例中所揭露之製程。

3.治療方法

本發明亦提供一於哺乳動物細胞增生性疾病之治療，該治療包括投藥至一需要此類治療之哺乳動物，此類治療為一化學式I化合物之治療有效劑量。本發明進一步提供化學式I之化合物之使用，該使用為製備一細胞增生性疾病治療之醫學用途。於一實施例中，本發明提供於一哺乳動物之癌症或癌始基之治療，該治療包括投藥至一需要此類治療之哺乳動物，此類治療為一化學式I化合物之治療有效劑量。哺乳動物係可為任一哺乳動物，例如，人類、靈長類、
5 鼯鼠、大鼠、狗、貓、牛、馬、豬。例如，該哺乳動物係為人類。

化學式I化合物之一治療有效劑量係使於一方法，該方法為治療哺乳動物細胞增生性疾病，而無影響該哺乳動物之正常細胞。例如，化學式I化合物之一治療有效劑量係使
15 於一方法，該方法為於哺乳動物中治療細胞增生性疾病，為經由誘發癌細胞之細胞死亡而無影響該哺乳動物之正常細胞。發生細胞死亡可經由凋亡或壞死機制。於另一實施例中，投藥一化學式I化合物之治療有效劑量誘發異常增生性細胞之細胞死亡而無誘發正常細胞之細胞死亡。

20 本發明亦提供一對抗哺乳動物細胞增生性疾病之保護方法，該方法為投藥化學式I化合物之一治療有效劑量至一哺乳動物。本發明亦提供化學式I之化合物之使用，該使用為製備一細胞增生性疾病治療之醫學用途。於一實施例中，本發明提供於一哺乳動物之癌症預防，該預防包括投

藥至一需要此類治療之哺乳動物，此類治療為一化學式I化合物之治療有效劑量。

本發明之該化合物投藥係可為藥學上可接受之組成物之形式，例如，如述於此。

- 5 如用於此，“病患”係可為任一哺乳動物，例如，人類、靈長類、鼯鼠、大鼠、狗、貓、牛、馬、豬、綿羊、山羊、駱駝。於一較佳觀點中，該患者係為一人類。

- 如用於此，“有所需之病患”係為一病患，該病患具有一細胞增生性疾病，或相對於大部分群體之一病患，該病患具有一細胞增生性疾病之增加風險(例如，已診斷有一基因或環境風險因素之患者)。於一觀點中，有所需之病患具有一癌始基。於一較佳觀點中，有所需之病患具有癌症。
- 10

- 如用於此，該術語“細胞增生性疾病”係指病態，該等病態為細胞之無規律及/或異常生長，該細胞能導致一種討厭的病態或疾病之發展，該發展係能癌性或非癌性，例如一乾癬病。如用於此，該術語“乾癬病”係指一疾病，該疾病涉及角皮細胞過度增生、炎症細胞浸潤及細胞介素改變。
- 15

- 於一實施例中，該細胞增生性疾病係為癌症。如用於此，該術語“癌症”包括固態腫瘤，例如肺、乳房、大腸、卵巢、前列腺，惡性黑色素瘤，非黑瘤皮膚癌，以及血液學腫瘤及/或惡性瘤，諸如兒童白血病及淋巴瘤、多發性骨髓瘤，Hodgkin's疾病、淋巴細胞及皮膚起源之淋巴瘤、急性及慢性白血病諸如急性淋巴胚細胞、急性骨髓細胞或慢
- 20

性骨髓細胞白血病、漿細胞瘤、淋巴腺瘤及與愛滋病相關聯癌症。

除乾癬病之外，可使用本發明該組成物治療之增生性
疾病種類係可為表皮及皮樣囊腫、脂肪瘤、腺瘤、微血管
5 及皮膚血管瘤、淋巴管瘤、痣病變、畸胎瘤、腎瘤、肌纖
維母細胞瘤、骨化性腫瘤及其他發育不良團塊及其相似。
於一實施例，增生性疾病包括發育不良及其相似之疾病。

如用於此，“單一療法”係指將一種單一活性或治療化
合物投藥至有其所需之一病患。較佳地，單一療法應涉及
10 活性化合物之一治療有效劑量之投藥。例如，癌症單一療
法為使用依據本發明之一種化合物、或一種藥學上可接受
鹽類、前藥、代謝產物、其類似物或衍生物，用於有癌症
治療需要之病患。單一療法亦可與組合療法相比，該組合
療法為投藥數種活性化合物之組合，較佳地該組合之每一
15 化合物存在係為一治療有效劑量。於一觀點中，本發明一
化合物之單一療法與組合療法比較，該單一療法係較為有
效於誘發所欲之生物功效。

如用於此，“治療”記述一名患者為對抗一疾病、一病
態、或一病症之管理及照顧，該治療包括本發明一化合物
20 之投藥，該投藥為預防該症狀或併發症之發作、減緩該症
狀或併發症、或消滅該疾病、病態或病症。

於一觀點中，治療癌症導致腫瘤大小減少。於另一觀
點中，治療癌症導致腫瘤體積減少。於另一觀點中，治療
癌症導致腫瘤數量減少。於另一觀點中，治療癌症導致遠

離該原始腫瘤位置之其他組織或器官之轉移病變數量減退。於另一觀點中，治療癌症導致治療病患群體平均存活時間增加，當與只接受載劑群體比較。於另一觀點中，治療癌症導致治療病患群體平均存活時間增加，當與未接受治療群體比較。於另一觀點中，治療癌症導致治療病患群體平均存活時間增加，當與接受一種藥物之單一療法群體比較，該藥物係非本發明之一種化合物、或一種藥學上可接受鹽類、前藥、代謝產物、其類似物或衍生物。於另一觀點中，治療癌症導致治療病患群體死亡率下降，當與只接受載劑群體比較。於另一觀點中，治療癌症導致治療病患群體死亡率下降，當與未治療之群體比較。於近一步之一觀點中，治療癌症導致治療病患群體死亡率下降，當與接受一種藥物之單一療法群體比較，該藥物係非本發明之一種化合物、或一種藥學上可接受鹽類、前藥、代謝產物、其類似物或衍生物。於另一觀點中，治療癌症導致腫瘤生長率下降。於另一觀點中，治療癌症導致腫瘤再生率下降。

於另一觀點中，治療或預防一細胞增生性疾病導致細胞增生率之下降。於另一觀點中，治療或預防一細胞增生性疾病導致增生細胞比例下降。於另一觀點中，治療或預防一細胞增生性疾病導致細胞增生範圍或區域尺寸下降。於另一觀點中，治療或預防一細胞增生性疾病導致具有一異常外觀或型態學之細胞比例或數目下降。

於其他觀點中，本發明之一化合物、或一種藥學上可接受鹽類、前藥、代謝產物、其類似物或衍生物，係可與

一化學治療試劑組合投藥。具有活性對抗細胞增生性病徵化學治療之例証係為熟習該技術領域之一般技藝之人士所悉知，及該例證係可見於參考文獻諸如美國藥典 (Physician's Desk Reference, 59th Edition, Thomson PDR (2005))。例如，該化學治療試劑係可為一種紫杉烷、一種芳香酶抑制劑、一種蔥環類、一種微小管標靶藥物、一種拓撲異構酶毒物藥物、一種標靶單株或多株抗體，一種分子標靶或酵素之抑制劑(例如，激酶抑制劑)、或一種胞嘧啶類似物藥物。於一較佳觀點，化學療法試劑係可為，但係非侷限於，他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、來曲唑、順鉑、卡鉑、泰素®(紫杉醇)、環磷醯胺、洛伐司他汀、美諾四環素、健澤®(吉西他濱HCl)、araC、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氧蝶呤(MTX)、泰索帝®(多西紫杉醇)、諾雷德®(戈舍瑞林)、長春新鹼、長春鹼、考達唑、替尼泊甌、依託泊甌、埃坡黴素、溫諾平、喜樹鹼、柔紅黴素、放線菌素、米托扇莖、安吖啶、多柔比星(阿德力黴素)、表柔比星、伊達比星或格列衛®(伊馬替尼)、艾瑞莎®(吉西他濱)、TARCEVA®(埃羅替尼)、蕾莎瓦®(索拉非尼)、紓癌特®(舒尼替尼蘋果酸)、賀癌平®(曲妥珠單抗)、RITUXAN®(利妥昔單抗)、爾必得舒®(西妥昔單抗)及癌思停®(貝伐珠單抗)，或列表於 http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 之試劑。於另一觀點中，該化學療法試劑係可為一細胞介質諸如G-CSF(顆粒白血球細胞株刺激因數)。於另一觀點中，本發明一化合物、或一種藥學上可接受鹽類、代謝產

物、其類似物或衍生物係可與放射療法組合投藥。於另外一觀點中，本發明一化合物、或一種藥學上可接受鹽類、代謝產物、其類似物或衍生物係可與標準化學療法組合投藥，該化學療法諸如，但非限制於，CMF (環磷醯胺，甲氧蝶呤及5-氟尿嘧啶)、CAF (環磷醯胺、阿德里黴素及5-氟尿嘧啶)、AC (阿德里黴素及環磷醯胺)，FEC (5-氟尿嘧啶、表柔比星及環磷醯胺)，行動或ATC (阿德里黴素、環磷醯胺及紫杉醇)，或CMFP (環磷醯胺、甲氧蝶呤，5-氟尿嘧啶及強體松)。

10 4.該藥學組成物及調配物

該揭露化合物之一“藥學上可接受之鹽類”或“鹽類”係為該揭露化合物之一產物，該產物包含一離子鍵結，及典型地產生該產物係為該揭露化合物或與一酸類或一鹼類反應，該產物適合投藥至一病患。藥學上可接受之鹽類能包括，但係為非侷限於，酸添加鹽類包含鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、氫硫酸鹽、烷磺酸鹽、芳磺酸鹽、醋酸鹽、苯甲酸酯、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、乳酸鹽、及酒石酸鹽；鹼金屬陽離子諸如Na、K、Li、鹼土金屬鹽諸如Mg或Ca、或有機胺鹽。

20 一種“藥學組成物”係為一調配物，該調配物包含該揭露化合物於一型式，該形式適合投藥至一病患。於一實施例中，該藥學組成物係為散裝或為單位劑型。該單位劑型係為各種之形式之任一者，包括，例如，一膠囊、一IV袋、一片劑，於一噴霧吸入器或一小瓶之單一泵浦。組成物於

一單位劑量之活性成分量(例如，該揭露化合物或其鹽類之一調配物)係為治療有效劑量及依據涉及該特定療法而改變。熟習該技術之人士應理解有時需要根據該患者之年齡及病況對劑量做定期改變。該劑量亦應依據投藥途徑。各種預期途徑，包括口服、肺部、直腸、腸道外、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、鼻內、及其相似。本發明一化合物之局部或經皮投藥之劑型包括粉末、噴劑、軟膏、糊劑、軟膏、乳液、凝膠、溶液、貼片、生物降解埋植片及吸劑。於一實施例中，該活性化合物於滅菌條件下係與一藥學上可接受之載劑及其任一需要之防腐劑、緩衝液或推進劑混合。

本發明亦提供藥學調配物，該調配物包括化學式I化合物與至少一種藥學上可接受之賦形劑或載劑組合在一起。如用於此，“藥學上可接受之賦形劑”或“藥學上可接受之載劑”係為包括任一及所有之溶劑、分散劑、塗膜、抗菌及抗真菌試劑、等張及吸收延緩試劑，及其相似，該等試劑係與藥學投藥相容。適當的載劑係記述於“雷氏藥學大全 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentieth Edition,” Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.，在此併入本案以為參考資料。此類載劑或稀釋劑之例證包括，但係非侷限於，水、鹽、林格氏液、葡萄糖溶液、及5%人類血清蛋白。亦可使用脂質體及非水溶性載劑，諸如油類。此類基質及試劑藥學活性材料之使用，在習知技異中為眾人悉知。除任一改變基質與試劑不相容於活性化合

物之範圍外，係可預期該基質與試劑用於該組成物中。補充性活性化合物係亦可併入該組成物中。

配製方法係揭露於PCT國際申請案PCT/US02/24262 (W003/011224)、美國專利申請公開案第2003/0091639號及
5 美國專利申請公開案第2004/0071775，每一者係在此併入本案以為參考資料。

化學式I之一化合物投藥係為一適當劑型，該劑型製備為依據常規程式(即，經由生產一本發明之藥學組成物)結合化學式I之一化合物(為活性成分)治療上有效用量(例如，足
10 以達到所欲之治療功效之一有效量，該治療功效為經由抑制腫瘤成長，殺害腫瘤細胞，治療或預防細胞增生性疾病，等等)及標準藥學載劑或稀釋劑。這些程式可涉及混合、顆粒化、及壓縮或溶解該成份以適於得到所欲之製備。在另一實施例，化學式I之一化合物之治療上有效用量係投藥為
15 一適當劑型，該劑型不使用標準藥學載劑或稀釋劑。

藥學上可接受之載劑包括固體載劑諸如乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、粘膠質、樹粘質、硬脂酸鎂、硬脂酸及其相似。範例液狀載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、水及其相似。同樣地，該載劑或稀釋劑可包括習知技
20 藝之遲時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或雙硬脂酸甘油酯、單獨或有蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯或其相似。諸如習知技藝已知之其他填充劑、賦形劑、增味劑及其他添加劑亦包含於依據本發明之一藥學組成物中。

包含本發明之活性化合物之該藥學組成物，該藥學組成物之製造，係可用一般已知之方式，例如藉由，混合、溶解、顆粒化、糖衣錠製造、研碎、乳化、裝囊、裹入或冷凍乾燥製程。藥學組成物配製亦可以一常規方式，該常規方式使用一或多種生理上可接受之載劑，該載劑包括賦形劑及/或輔劑，該輔劑促進該活性化合物製程之製備，該製備能為用於藥學上。當然，該合適調配物係取決於所擇之投藥途徑。

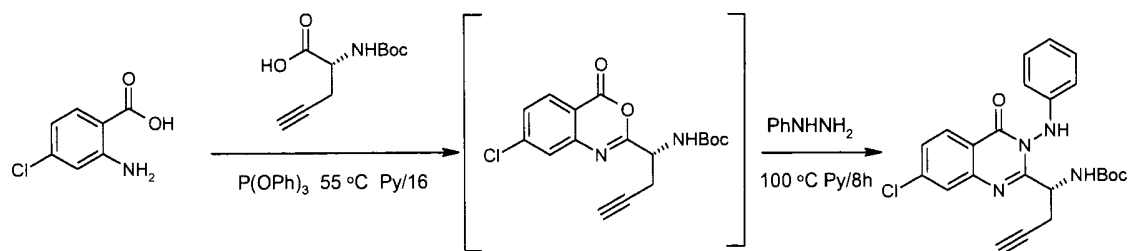
本發明之一化合物或藥學組成物係可以當前用於化學治療療法習知方法投藥至一病患。例如，為治療癌症，本發明之一化合物係可直接注入腫瘤中，注入血液或體腔或口服地或使用貼片通過皮膚。為治療乾癬病，全身投藥(例如，口服投藥)，或局部投藥以影響該皮膚區，係為較佳投藥路徑。該藥劑選擇係應足以構成有效治療，但不至於高至引起不可接受之副作用。於治療期間及治療後之適當期間中，應該嚴密地監測該疾病情況(例如，癌症、乾癬、及其相似)及該患者之健康狀態。

實施例

下面提供之實施例係為進一步說明本發明之不同特點。該實施例亦說明本發明實施之有用方法學。這些實施例不侷限本申請專利範圍發明。

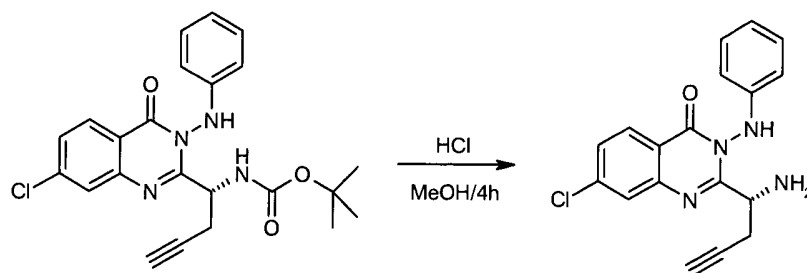
實施例1：一般程序A：N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氯-苯甲醯胺(1)之合成。

一般程序A，步驟1：[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-胺甲酸第三-丁酯



對(R)-2-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸(5.0 g，23.5
 5 mmol)於無水吡啶中(20 ml)之一混合物，添加2-氨基-4-氯-
 苯甲酸(4.03 g，23.5 mmol)及三苯亞磷酸鹽(7.40 ml)。該
 反應混合物係接著於被55°C加熱16小時。對此反應混合物
 添加苯肼(2.8 ml，28.2 mmol)。該產生混合物係於100°C攪
 拌8小時。該溶劑移除之後，經由快速管柱(己烷至20%乙酸
 10 乙酯於己烷)純化該殘餘物以產生[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯
 胺基-3,4二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-胺基甲酸第三-丁
 酯(5.5 g，53.4%)，為一米色固體。M.p.155-157°C。[LC-MS]:
 439 [M+H]⁺。400 MHz ¹H NMR: (DMSO-d₆): δ 9.21及9.0 (s,s,
 1H, rotomers), 8.08 (m,1H), 7.81 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 2.0,
 15 6.4 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.89-6.67 (m, 3H), 5.14-4.97
 (m, br, 1H), 2.86 (m, br, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

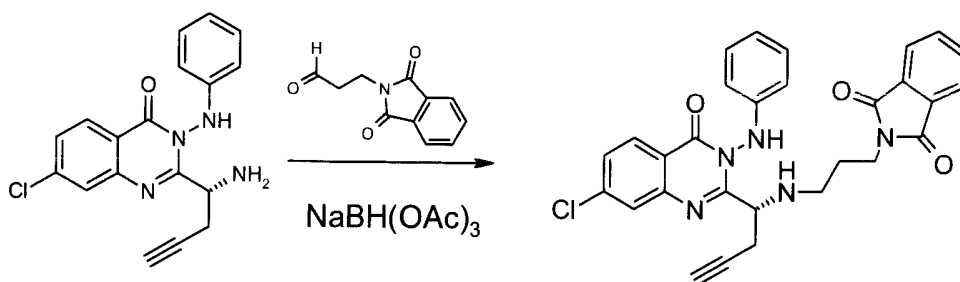
實施例2：一般程序A，步驟2：2-((R)-1-氨基-丁-3-炔基)-7-
 氯-3-苯胺基-3H-喹啉-4-酮。



對(R)-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-胺甲酸-第三-丁酯(5.35 g, 12.2 mmol)於甲醇中(65 ml)之一混合物，添加HCl於二噁烷(4M, 20 ml)。

- 5 攪拌該產生溶液及使用HPLC/LCMS監視該反應完成。接著
 移除該溶劑，及用二乙基醚研製該混合物以得到2-((R)-1-
 胺基-丁-3-炔基)-7-氯-3-苯胺基-3H-喹唑啉-4-酮(4.60 g
 100%)，為一米色固體。M.p. 175-180°C。LCMS: m/e 339
 [M+H]⁺。 ¹H NMR: (DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 8.73 (s, br,
 10 3H), 8.15 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.70
 (dd, J = 2.0 及 8.4Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0Hz, 2H), 6.92 (t, J
 = 7.6Hz 1H), 6.68 (m, 2H), 4.90, 4.58 (m, 1H, rotomers), 3.18
 (m, 1H), 3.08 (m 2H)。

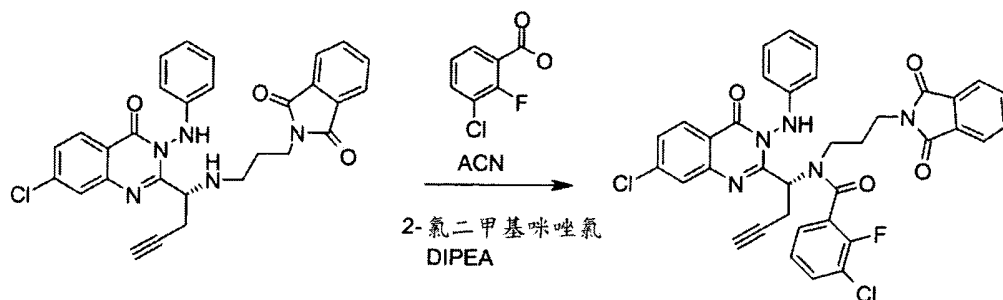
- 實施例3: 一般程序A, 步驟3: 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-
 15 苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲
 哚-1,3-二酮。



對(R)-[1-(1-胺基-丁-3-炔基)-7-氯-3-苯胺基-3H-喹唑啉-4-

酮(4.60 g, 12.2 mmol)及二異丙基乙胺(DIPEA) (5.5 ml)於
 二氯甲烷(60 ml)之一混合物，添加3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-
 異吲哚-2-基)-丙醛(2.45 g, 12.1 mmol)於二氯乙烷(10 ml)
 中，接著加入三乙醯氫硼化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)之溶液(0.25M
 5 於二氯乙烷，100 ml)。該反應混合物係於室溫攪拌，及使用
 HPLC/MS監視該反應進行。至完成時，添加一飽和碳酸
 鈉溶液(100 ml)。收集該產生之有機層及用鹽水溶液沖洗。
 移除該溶劑，及經由快速管柱純化殘餘物，已得到2-{3-
 10 [(R))-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁
 -3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮(6.1 g, 95%)，為米色
 固體。M.p. 78-80°C。LCMS：m/e 526 [M+H]。 ^1H NMR：
 (DMSO- d_6)： δ 99.09 (s, br, 1H), 8.07 (d, J= 8.8 Hz, 1H),
 7.74 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 5H), 7.58 (dd, J= 8.8 and 2.0 Hz,
 1H), 7.17 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 6.83 (brm, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.1
 15 and 4.0 (s, s, br, 1H, rotomers), 3.6 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.75 (s,
 br, 1 H), 2.67-2.52 (brm, 2H), 2.35 (brm, 2H), 1.67 (brm,
 2H)。

實施例4：一般程序A，步驟4：3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧
-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-N-[3-(1,3-二
 20 側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙基]-2-氯-苯甲醯胺。



對一溶液，該溶液為3-氯-2-氟-苯甲酸酸(3.2 g，18.3 mmol的)於乙腈(30 ml)，加入2-氯-1,3-氯化甲咪唑(DMC)(3.3 g，19.5 mmol)，之後加入二異丙基乙胺(6.8 ml，39 mmol)。該產生溶液係於室溫攪拌10分鐘，然後轉移入燒瓶，該燒瓶包含(R)-2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮(6.1 g)於一二異丙基乙胺於乙腈(30 ml)之2.5M溶液。該反應混合物於室溫攪拌，及使用HPLC/MS監視該反應進行。至完成

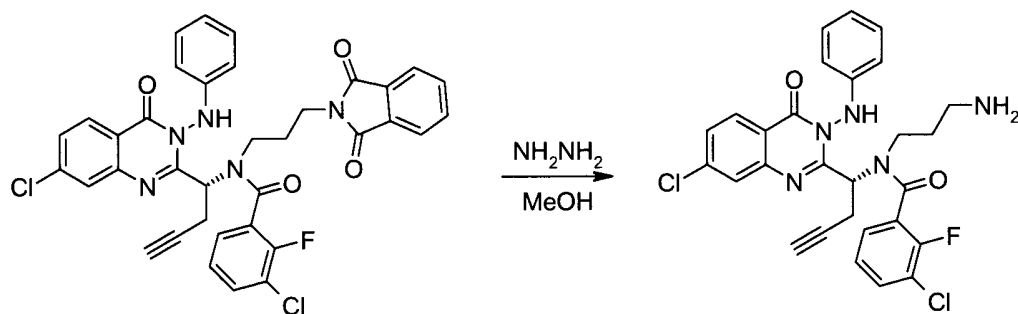
10 時，添加一飽和碳酸鈉溶液(100 ml)。收集該產生之有機層及該水狀層係用EtOAc(2x50ml)沖洗。該組合有機層係以鹽水(100 ml)沖洗及經由硫酸鈉乾燥。移除該溶劑，及經由矽膠管柱分離該殘餘物，已得到3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-N-[3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)丙基]-2-氟-苯甲醯胺，為米色固體。

15 M.p. 130-132 °C。LCMS：m/e 682 [M+H]。¹H NMR：(CDCl₃)：δ 5 8.09 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H),

20 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.26

(m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 1H)。

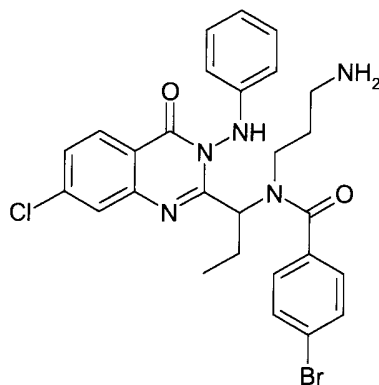
實施例5：一般程序A，步驟5：N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氯-苯甲醯胺(1)。



對一溶液，該溶液為(R)-3-氯-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-N-[3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙基]-2-氯-苯甲醯胺(1.13 g, 1.65 mmol)於甲醇(10 ml)中及該溶液係以N₂驅氣。對此溶液加入聯氨(110 μl)。之後該反應混合物於室溫攪拌，及使用HPLC/MS監視該反應進行。之後過濾該反應混合物，及自濾出物中移除溶劑。經由快速管柱純化殘餘物，已得到N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氯-苯甲醯胺(708 mg, 91%)，為米色固體。M.p. 101-103°C。LCMS: m/e 552 [M+H]⁺。¹H NMR: (CDCl₃): δ 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 4.5 and 2.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Hz

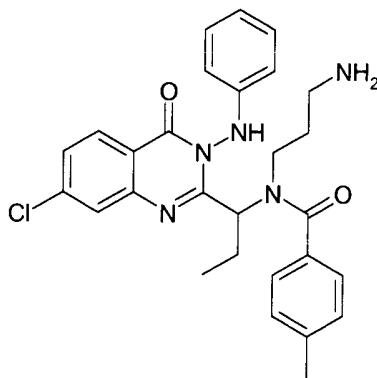
1H), 3.62 (m, 1H), -3.48 (m, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 2.02 (t, 2.4 Hz, 1H), 1.36 (m, 2H))。

實施例6：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二
5 氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-溴苯甲醯胺(2)。



此合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-2-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-溴苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 570 [M+H]。

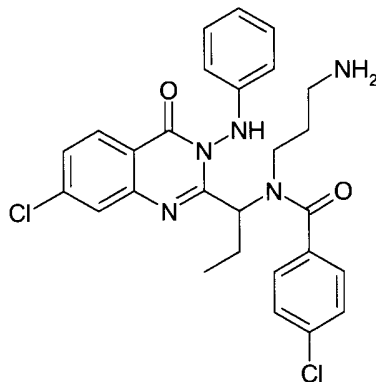
實施例7：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二
10 氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺(3)。



此產物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記

述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-2-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 505 [M+H]。

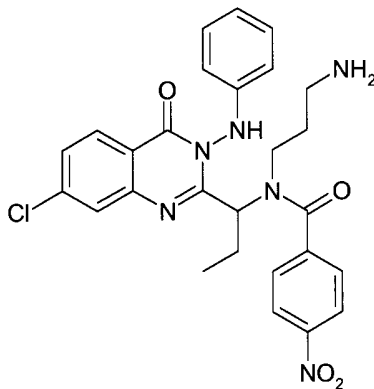
5 實施例8：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二
氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-氯苯甲醯胺(4)。



此產物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 525 [M+H]。

10

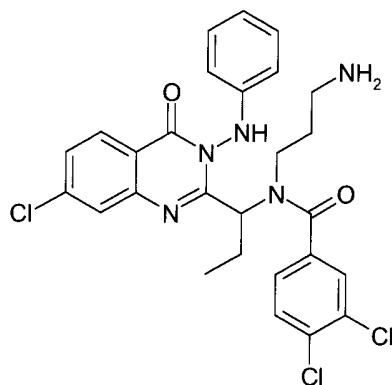
實施例9：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二
氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-硝基苯甲醯胺(5)。



此產物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記

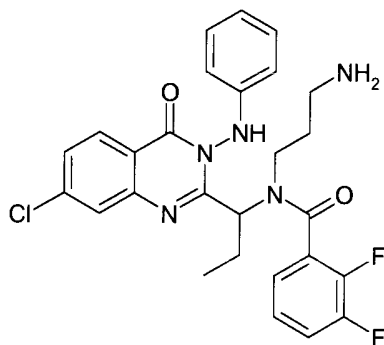
述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-硝基甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 536 [M+H]。

實施例10：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-3,4-二氯苯甲醯胺(6)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 559 [M+H]。

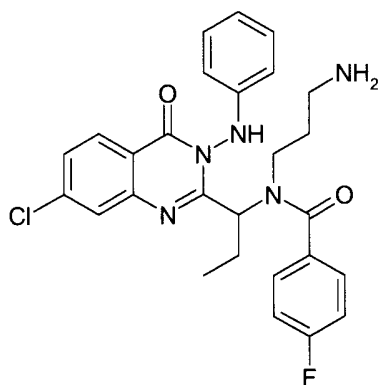
實施例11：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-2,3-二氟苯甲醯胺(7)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧

羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3-二氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 527 [M+H]。

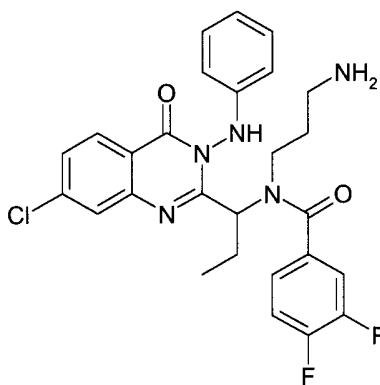
實施例12：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-氟苯甲醯胺(8)。



5

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 509 [M+H]。

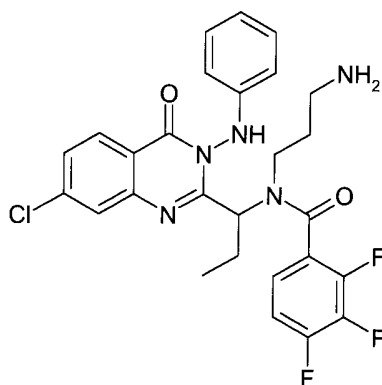
10 實施例13：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-3,4-二氟苯甲醯胺(9)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧

羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 527 [M+H]。

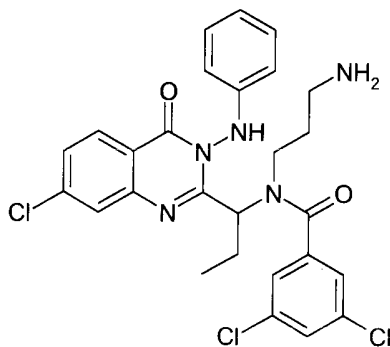
實施例14：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-2,3,4-三氟苯甲醯胺(10)。



5

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3,4-三氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 545 [M+H]。

10 實施例15：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-3,5-二氯苯甲醯胺(11)。

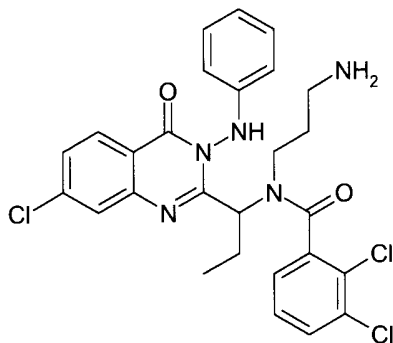


此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,5-二氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯

15

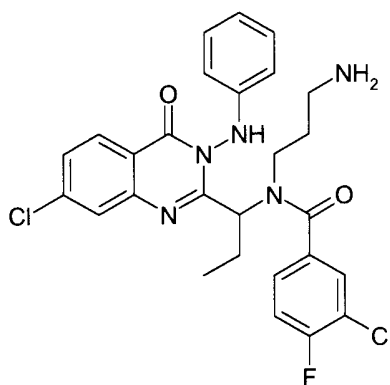
苯甲酸。LCMS：m/e 560 [M+H]。

實施例16：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氮喹唑啉-2-基)丙基]-2,3-二氯苯甲醯胺(12)。



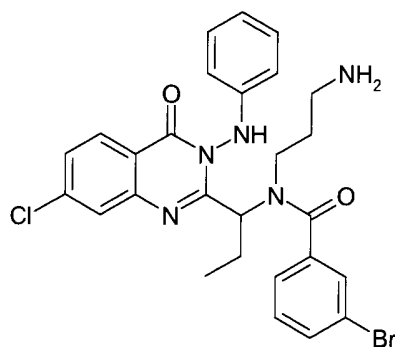
5 此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3-二氯苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 560 [M+H]。

實施例17：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氮喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-4-氟苯甲醯胺(13)。



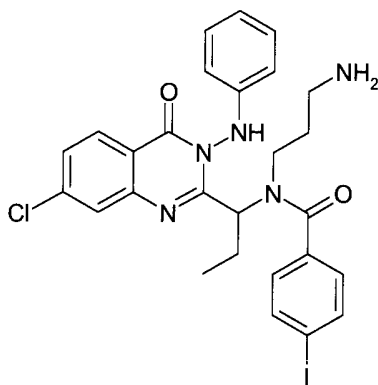
此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-氯-4-氟苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 543[M+H]。

實施例18：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-3-溴苯甲醯胺(14)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所
 5 記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧
 羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-溴苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯
 甲酸。LCMS：m/e 570[M+H]。

實施例19：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-碘苯甲醯胺(15)。

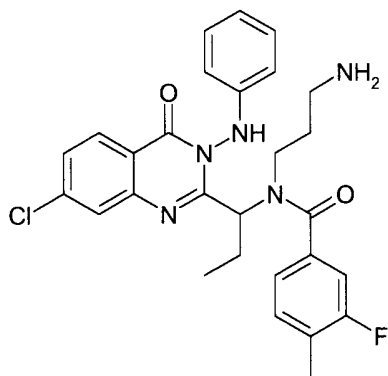


10

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所
 記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧
 羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-碘苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯
 甲酸。LCMS：m/e 617[M+H]。

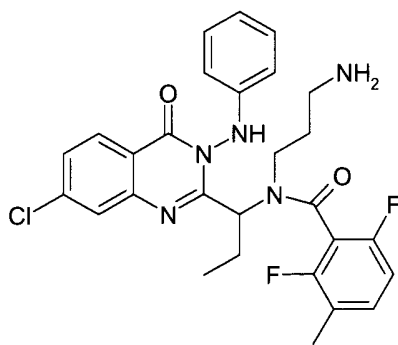
15 實施例20：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-

二氫喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-4-甲基苯甲醯胺(16)。



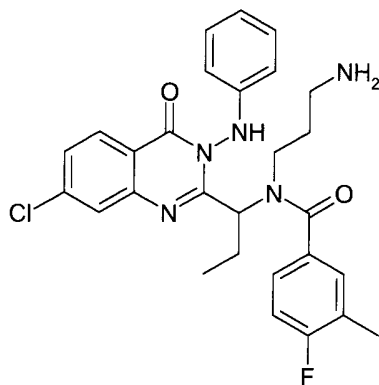
此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧
5 羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-氯-4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 523[M+H]。

實施例21：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-2,6-二氯-3-甲基苯甲醯胺(17)。



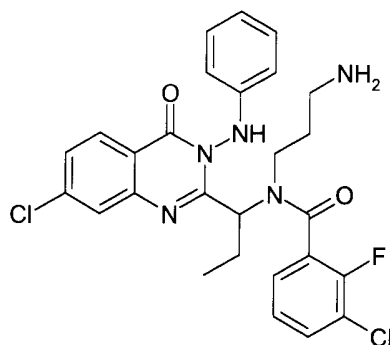
10 此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,6-二氯-3-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 541[M+H]。

實施例22：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-氯-3-甲基苯甲醯胺(18)。



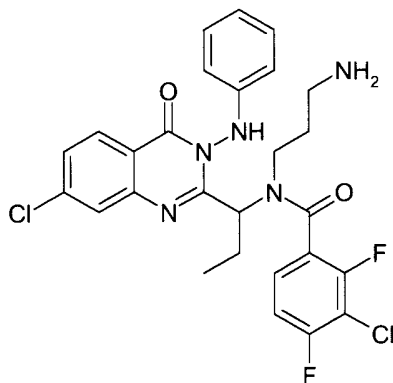
此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸及，使用4-氯-3-甲基苯甲酸以代替2-
5 氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 523[M+H]。

實施例23：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺(19)。



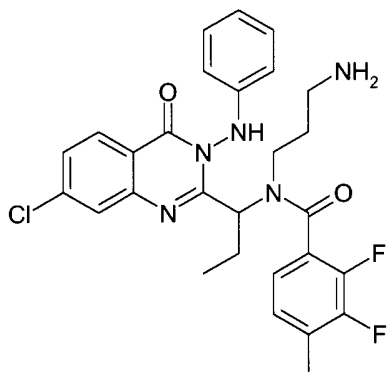
此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序A所
10 記述，除了使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸。LCMS：m/e 543[M+H]。

實施例24：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2,4-二氟苯甲醯胺(20)。



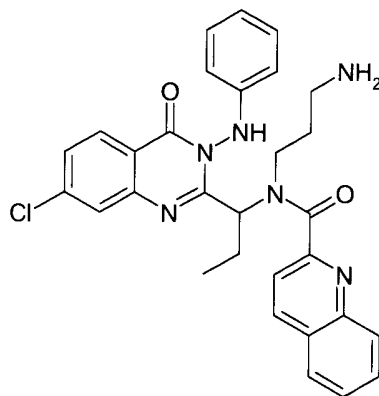
此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序A所
記述，除了使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧
羰基氨基-戊-4-炔酸及使用3-氯-2,4-二氟苯甲酸以代替2-氯
5 -3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 561[M+H]。

實施例25：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-
二氫喹啉-2-基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲醯胺(21)。



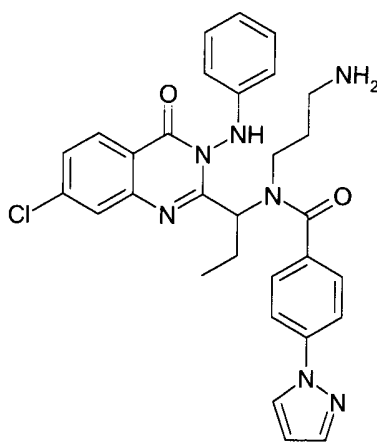
此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用
10 N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-
炔酸及如一般程序A所記述，使用2,3-二氯-4-甲基苯甲酸以
代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 541[M+H]。

實施例26：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-
二氫喹啉-2-基)丙基]喹啉-2-碳醯胺(22)。



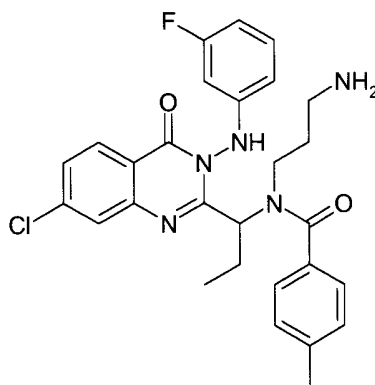
此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用
N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-
炔酸及如一般程序A所記述，使用喹啉-2-羧酸以代替2-氯
5 -3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 542[M+H]。

實施例27：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-
二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯胺(23)。



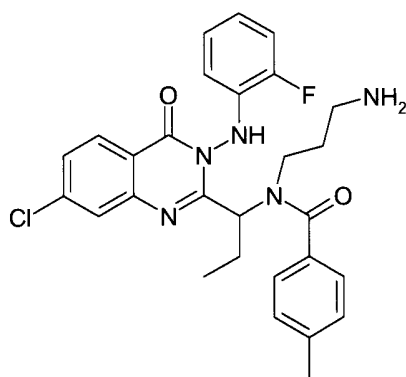
此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用
10 N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-
炔酸及如一般程序A所記述，使用4-吡唑-1-基)苯甲酸以代
替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 557[M+H]。

實施例28：N-(3-胺基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(3-氯苯基)胺基]-
4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲醯胺(24)。



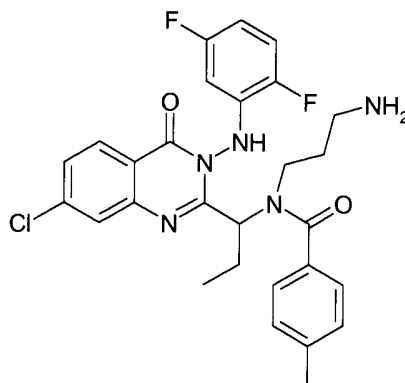
此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用3-氟苯肼以代替苯肼，如一般程序A所記述，使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸及使用4-
 5 甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 523[M+H]。

實施例29：N-(3-氨基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(2-氟苯基)氨基]-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲醯胺(25)。

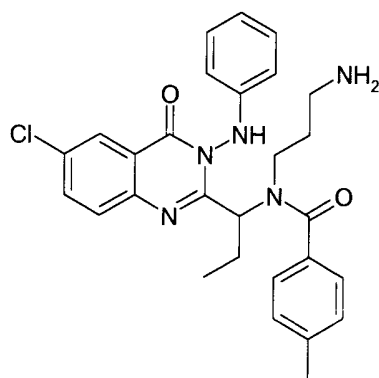


10 此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用2-氟苯肼以代替苯肼，如一般程序A所記述，使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸及使用4-
 甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 523[M+H]。

實施例30：N-(3-氨基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(2,5-二氟苯基)胺基]-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲醯胺
(26)。



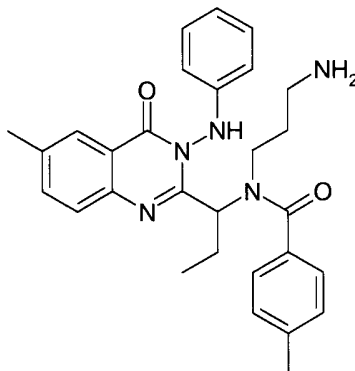
- 5 此化合物合成係記述於“一般程序A”，除了使用2,5-二氟苯肼以代替苯肼，如一般程序A所記述，使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 541[M+H]。
- 10 實施例31：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺(27)。



此化合物合成係記述於“一般程序A”，使用2-氨基-5-氯苯甲酸以代替2-氨基-4-氯苯甲酸，及如一般程序A所記

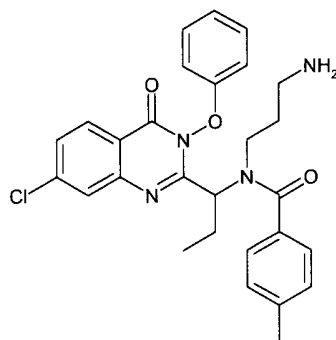
述，使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 505[M+H]。

實施例32：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺(28)。



此化合物合成係記述於“一般程序A”，使用2-胺基-5-甲基苯甲酸以代替2-胺基-4-氯苯甲酸，及如一般程序A所記述，使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 484[M+H]。

實施例33：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺(29)。

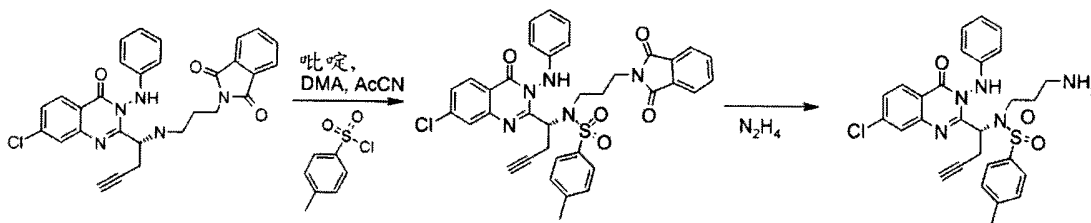


此化合物合成係記述於“一般程序A”，於程式中使用

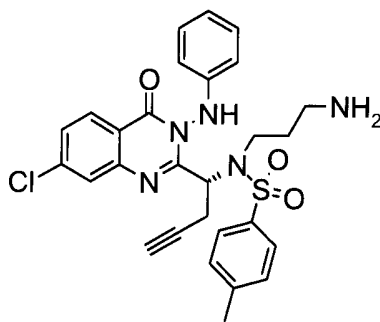
O-苯胺以代替之苯肼，及如一般程序A所記述，使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：
m/e 506[M+H]。

5 實施例34：一般程序B

2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮磺醯化作用，之後去保護。



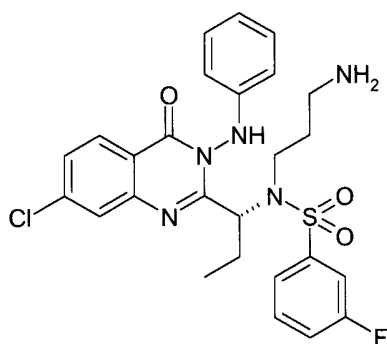
10 實施例35：N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺(30)之合成。



一溶液，該溶液為2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮(52.6mg, 0.10 μ mol)於吡啶(0.5 mL)，係與各類磺醯氯(於此案例中為4-甲基苯磺醯氯，0.25M溶液於DMA/AcCN (1:

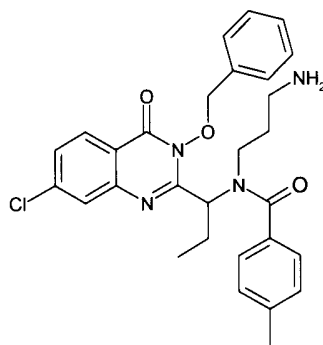
1), 0.5 mL, 0.125 μ mol)一起處理。該混合物係於45°C攪拌24小時。於減壓下移除溶劑。殘餘物係置於MeOH (1.0 mL)中及用聯氨(0.25 mL)處理。反應混合物係於室溫攪拌16小時及於減壓下移除溶劑。以逆相色層分析法純化該產物以得到最終產物。產率(10.4mg, 20%)。LCMS: m/e 551 [M+H]。

實施例36: N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-3-氟苯磺醯胺(31)。



此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序B所記述，除了使用N-Boc-D-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-氟苯磺醯氯。LCMS: m/e 545[M+H]。

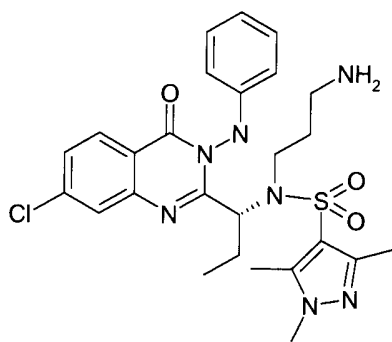
實施例37: N-(3-胺基丙基)-N-{1-[3-(苄氧基)-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基]丙基]-4-甲基苯甲醯胺(32)。



此化合物合成係記述於“一般程序A”，使用O-苄肱以代

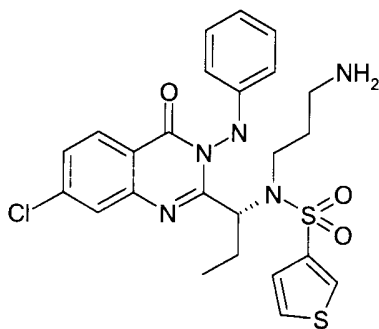
替之苯肼，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 520 [M+H]。

- 5 實施例38：N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺醯胺(33)。



- 此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序B所
10 記述，除了使用N-Boc-D-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺醯氯。LCMS：m/e 559[M+H]。

實施例39：N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]噻吩-3-磺醯胺(34)。

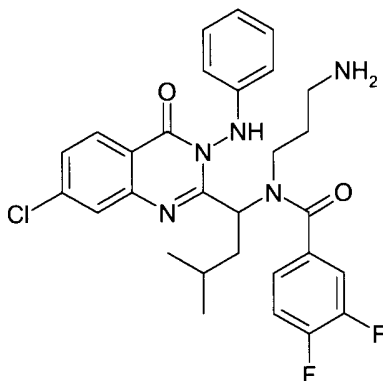


15

此化合物合成係記述於“一般程序A”，如一般程序B所

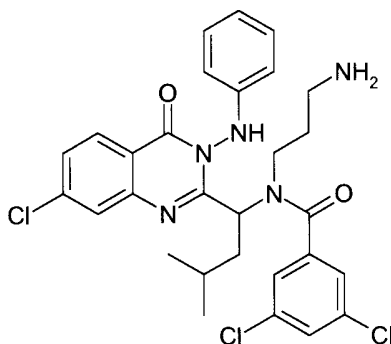
記述，除了使用N-Boc-D-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用噻吩-3-磺醯氯。LCMS：m/e 533[M+H]。

實施例40：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-甲基丁基]-3,4-二氟苯甲醯胺(35)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-白胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氟苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 555[M+H]。

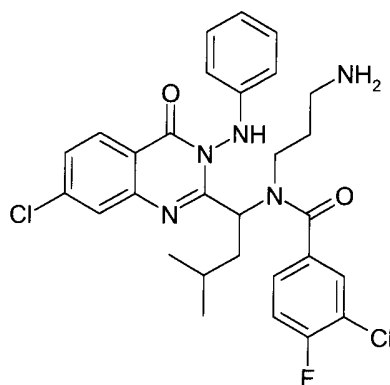
實施例41：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-甲基丁基]-3,5-二氯苯甲醯胺(36)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-白胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,5-二氯苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。

基-戊-4-炔酸及使用3,5-二氯苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 588[M+H]。

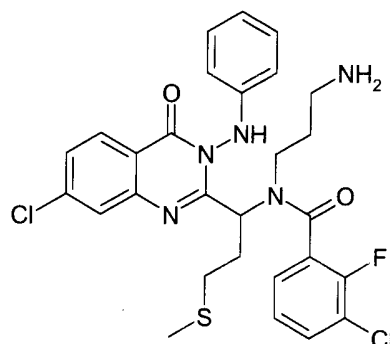
實施例42：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-甲基丁基]-3-氯-4-氟苯甲醯胺(37)。



5

此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-白胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-氯-4-氟苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 571[M+H]。

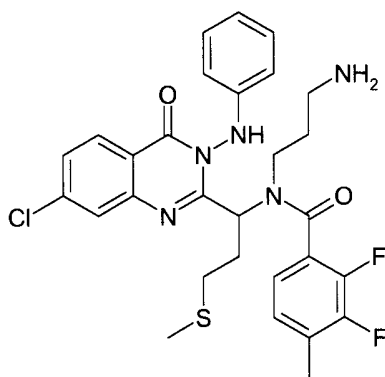
10 實施例43：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-(甲硫基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺(38)。



15 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-甲硫胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基

胺基-戊-4-炔酸。LCMS：m/e 589[M+H]。

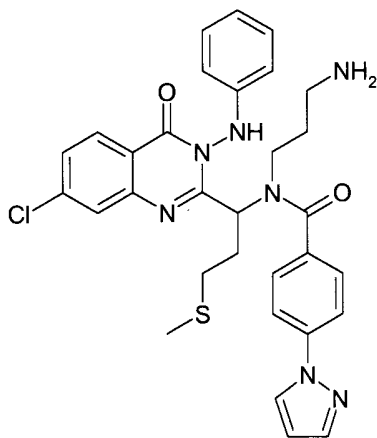
實施例44：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-(甲硫基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲醯胺(39)。



5

此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-甲硫胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3-二氟-4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 587[M+H]。

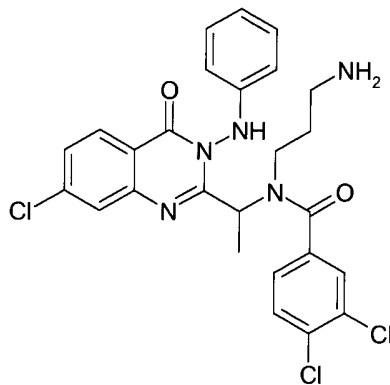
10 實施例45：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3-(甲硫基)丙基]-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲醯胺(40)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記

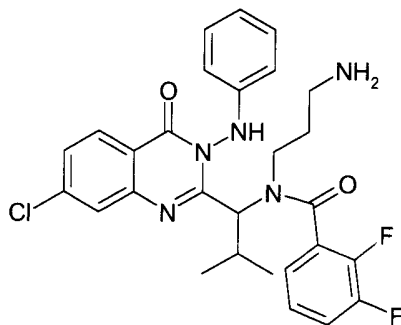
述，除了使用N-Boc-DL-甲硫胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基
 胺基-戊-4-炔酸及使用4-吡唑-1-基-苯甲酸以代替2-氯-3-氯
 苯甲酸。LCMS：m/e 603[M+H]。

實施例46：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-
 5 二氫喹啉-2-基)乙基]-3,4-二氯苯甲醯胺(41)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記
 述，除了使用N-Boc-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺
 基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氯-苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲
 10 酸。LCMS：m/e 546[M+H]。

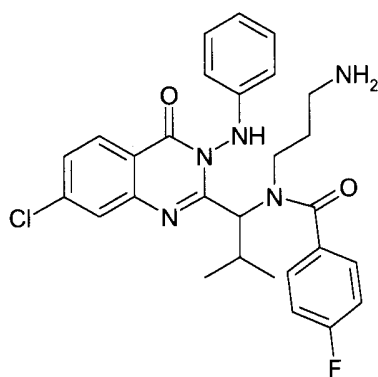
實施例47：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-
 二氫喹啉-2-基)-2-甲基丙基]-2,3-二氯苯甲醯胺(42)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記
 15 述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺

基-戊-4-炔酸及使用2,3-二氟-苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 541[M+H]。

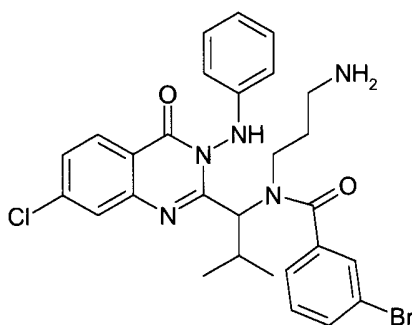
實施例48：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-4-氟苯甲醯胺(43)。



5

此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-氟-苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 523[M+H]。

10 實施例49：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-3-溴苯甲醯胺(44)。

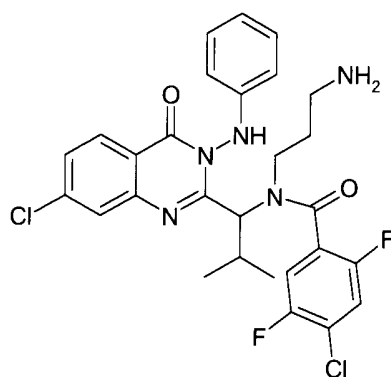


此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-溴-苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。

15

LCMS : m/e 584[M+H]。

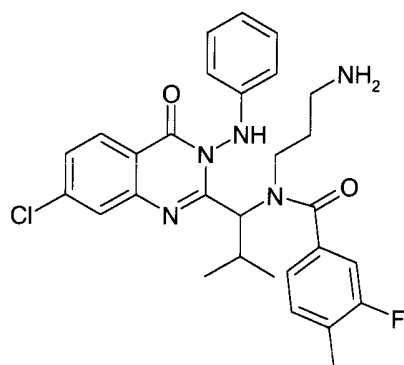
實施例 50 : N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-4-氯-2,5-二氟苯甲醯胺 (45)。



5

此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,5-二氟-4-氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS : m/e 575[M+H]。

10 實施例 51 : N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-3-氟-4-甲基苯甲醯胺 (46)。

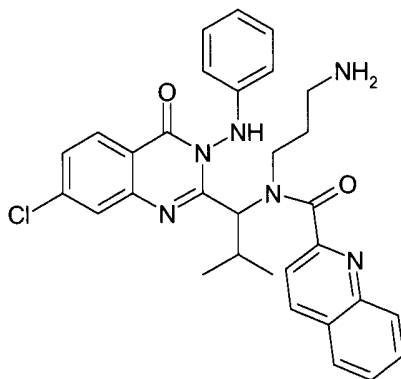


此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3-氟-4-甲基苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯

15

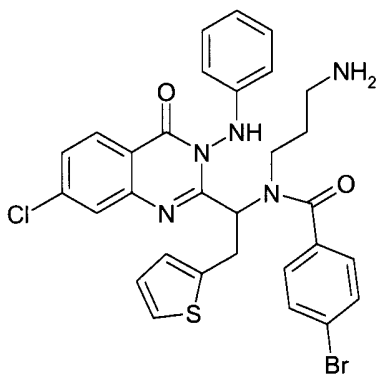
甲酸。LCMS：m/e 537[M+H]。

實施例 52：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]喹啉-2-碳醯胺(47)。



- 5 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-纈胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用喹啉-2-羧酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 556[M+H]。

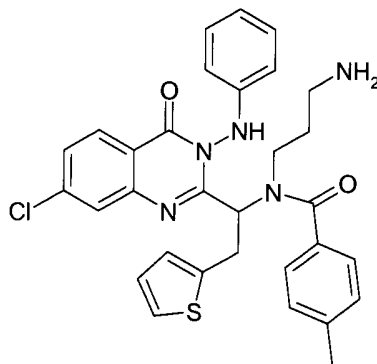
10 實施例 53：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-4-溴苯甲醯胺(48)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-β-(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-溴苯甲酸以代替2-氯-3-

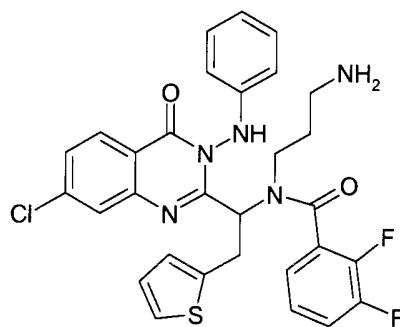
氯苯甲酸。LCMS：m/e 638[M+H]。

實施例 54：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-4-甲基苯甲醯胺(49)。



- 5 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc- β -(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 573[M+H]。

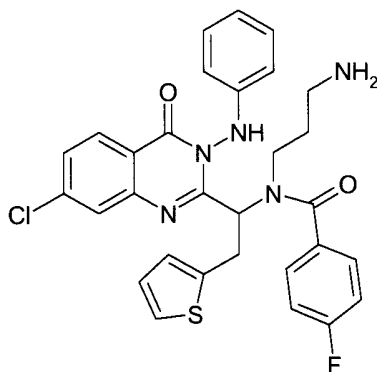
實施例 55：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-2,3-二氟苯甲醯胺(50)。



- 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc- β -(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3-二氟苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 595[M+H]。
- 15

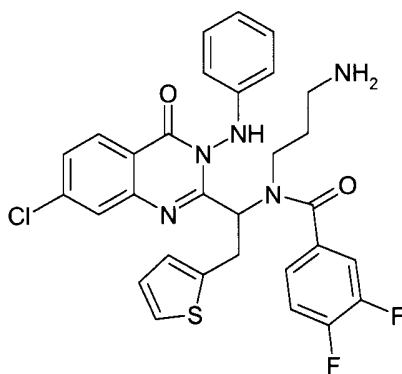
實施例 56：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-

二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-4-氟苯甲醯胺(51)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc- β -(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 577[M+H]。

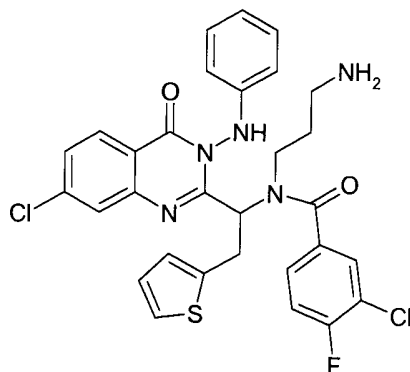
實施例57：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-3,4-二氟苯甲醯胺(52)。



10 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc- β -(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 595[M+H]。

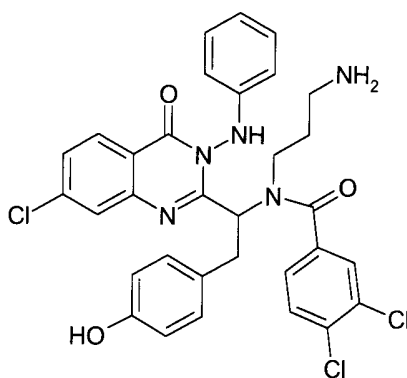
實施例58：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-

二氫喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩)乙基]-3-氯-4-氟苯甲醯胺(53)。



此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-β-(2-噻吩)-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸及使用3-氯-4-氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 611[M+H]。

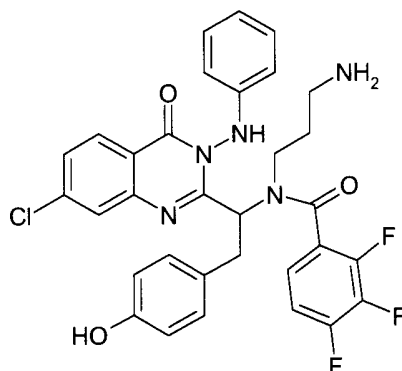
實施例59：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(4-羥苯基)乙基]-3,4-二氯苯甲醯胺(54)。



10

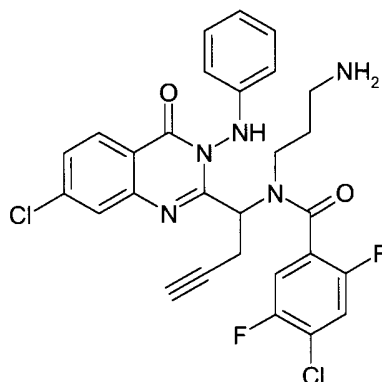
此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-酪胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸及使用3,4-二氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 638[M+H]。

實施例60：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-2-(4-羥苯基)乙基]-2,3,4-三氟苯甲醯胺
(55)。



- 5 此化合物合成係記述於一般程序A，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-酪胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,3,4-三氟苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 623[M+H]。

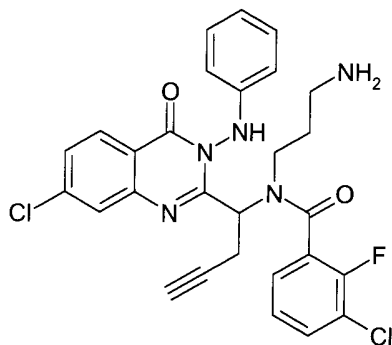
實施例61：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔-1-基]-4-氯-2,5-二氟苯甲醯胺
(56)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用DL-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸以代替

(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用2,5-二氟-4-氯苯甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 571 [M+H]。

實施例62：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔-1-基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺(57)。

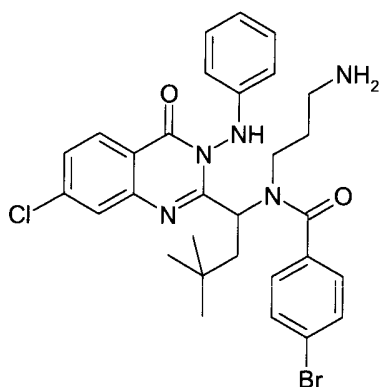


5

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用DL-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸。LCMS：m/e 553 [M+H]。

實施例63：N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲醯胺(58)。

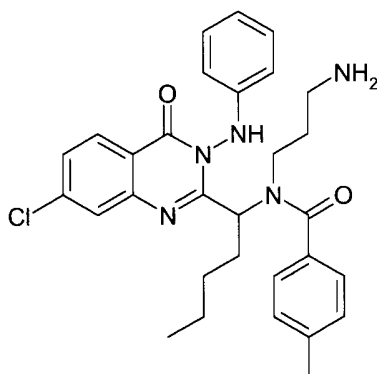
10



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用β-第三-丁基-N-Boc-DL-丙胺酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-溴甲酸以代替2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 621 [M+H]。

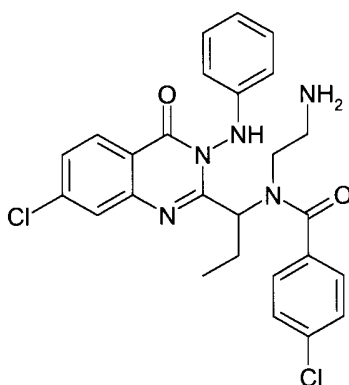
15

實施例64：N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲醯胺(59)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所
 5 記述，除了使用2-氨基己酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸及使用4-甲基苯甲酸以代替2-氯-3-氯苯甲酸。
 LCMS：m/e 533[M+H]。

實施例65：N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-氯苯甲醯胺(60)。

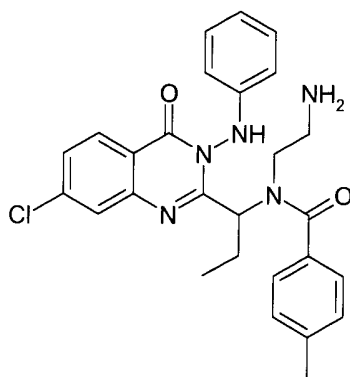


10

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所
 記述，除了使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧
 羰基胺基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-
 基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醛

及使用4-氯苯甲酸以取代2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 511[M+H]。

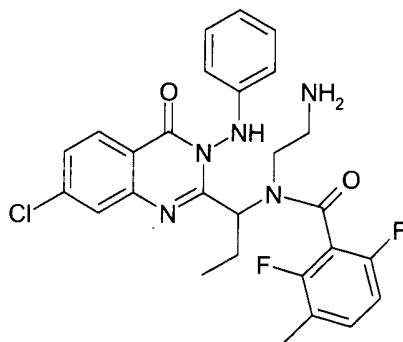
實施例66：N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氮喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺(61)。



5

此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-氨基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基氨基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氮-異吲哚-2-基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氮-異吲哚-2-基)-丙醛及
10 及使用4-甲基苯甲酸以取代2-氯-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 491[M+H]。

實施例67：N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氮喹啉-2-基)丙基]-2,6-二氟-3-甲基苯甲醯胺(62)。

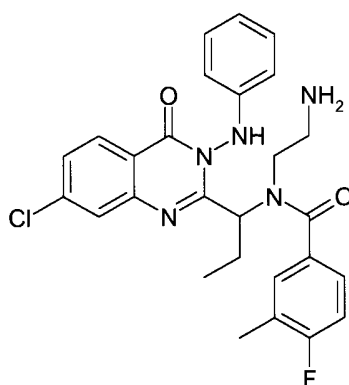


15 此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所

記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醛及使用2,6-二氟-3-甲基苯甲酸以取代2-氟-3-氯苯甲酸。

5 LCMS：m/e 527[M+H]。

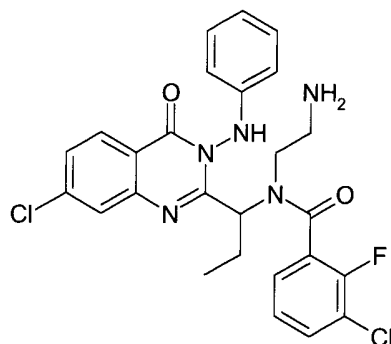
實施例68：N-(2-胺基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-氟-3-甲基苯甲醯胺(63)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所

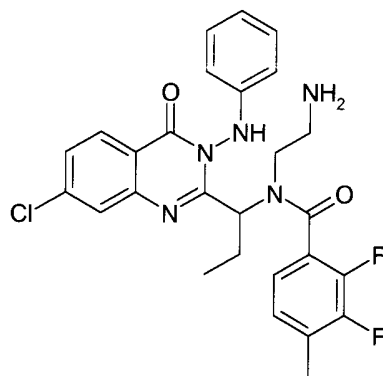
10 記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醛及使用4-氟-3-甲基苯甲酸以取代2-氟-3-氯苯甲酸。LCMS：m/e 509[M+H]。

15 實施例69：N-(2-胺基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺(64)。



此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醛。LCMS：m/e 529[M+H]。

實施例70：N-(2-胺基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲醯胺(65)。

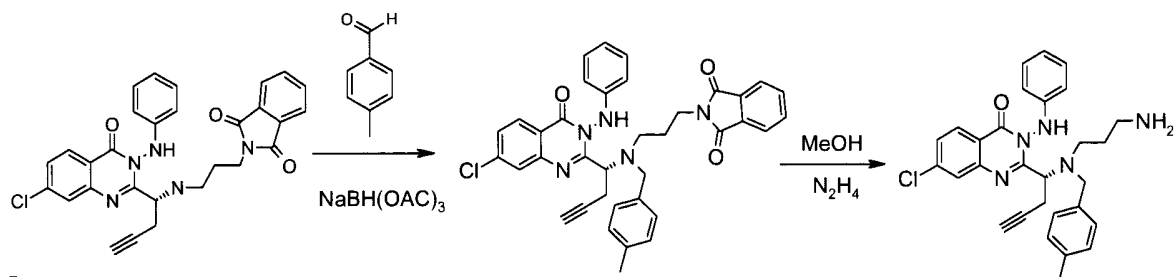


10 此化合物合成係如一般程序A所記述，如一般程序A所記述，除了使用N-Boc-DL-2-胺基丁酸以代替(R)-第三-丁氧羰基胺基-戊-4-炔酸，使用(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-乙醛以代替3-(1,3-二側氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醛及使用2,3-二氯-4-甲基苯甲酸以取代2-氯-3-氯苯甲酸。

15 LCMS：m/e 527[M+H]。

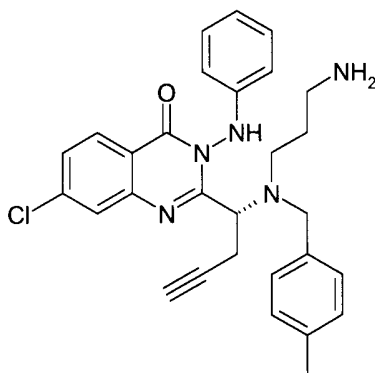
實施例71：一般程序C

2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮還原胺化作用，之後去保護。



5

實施例72：2-{(R)-1-[(3-胺基-丙基)-(4-甲基-苄基)-胺基]-丁-3-炔基}-7-氯-3-苯胺基-3H-喹唑啉-4-酮(66)。

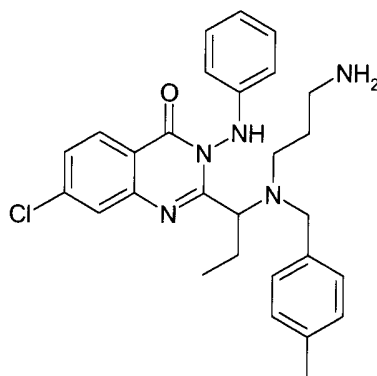


一溶液，該溶液為2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮(52.6mg, 0.10 μmol) 二氯乙烷(0.5 mL)，係與各類醛類(於此案例中為4-甲基苯甲醛，0.25M溶液於DCE，0.8 mL, 0.2 μmol)一起處理。該混合物係於室溫攪拌16小時。於減壓下移除溶劑。殘餘物係置於MeOH (1.0 mL)中及用聯氨(0.25 mL)處理。反應混合物係於室溫攪拌16小時及於減壓下移除溶劑。以逆相色層分析法純化該產物以得到最終

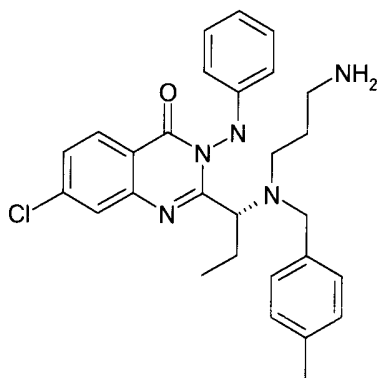
15

產物。產率(14mg, 24%)。LCMS: m/e 500 $[M+H]$ 。

實施例73: 2-{1-[(3-胺基丙基)(4-甲基-苄基)胺基]丙基}-3-苯胺-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮(67)。



- 5 此化合物合成係如一般程序C所記述，除了使用 2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丙基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮以代替(R)- 2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基胺基]丙基}異吲哚-1,3-二酮。LCMS: m/e 491 $[M+H]$ 。
- 10 實施例74: 2-{(R)-1-[(3-胺基-丙基)-(4-甲基-苄基)-胺基]-丙基}-7-氯-3-苯胺基-3H-喹唑啉-4-酮(68)。

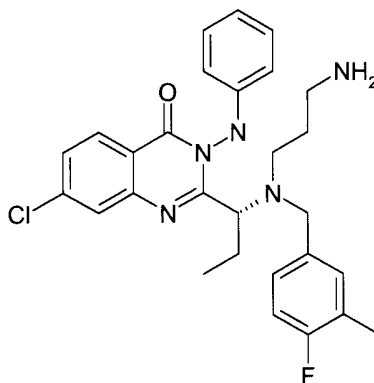


此化合物合成係如一般程序C所記述，除了使用 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-

丙基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮以代替(R)-2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基胺基]丙基}異吲哚-1,3-二酮。LCMS: m/e 491 [M+H]。

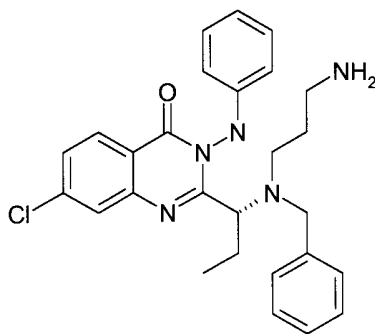
實施例75: 2-{(1R)-1-[(3-胺基丙基)-(4-氟-3-甲基苄基)胺基]

5 丙基}-3-苯胺-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮(69)。



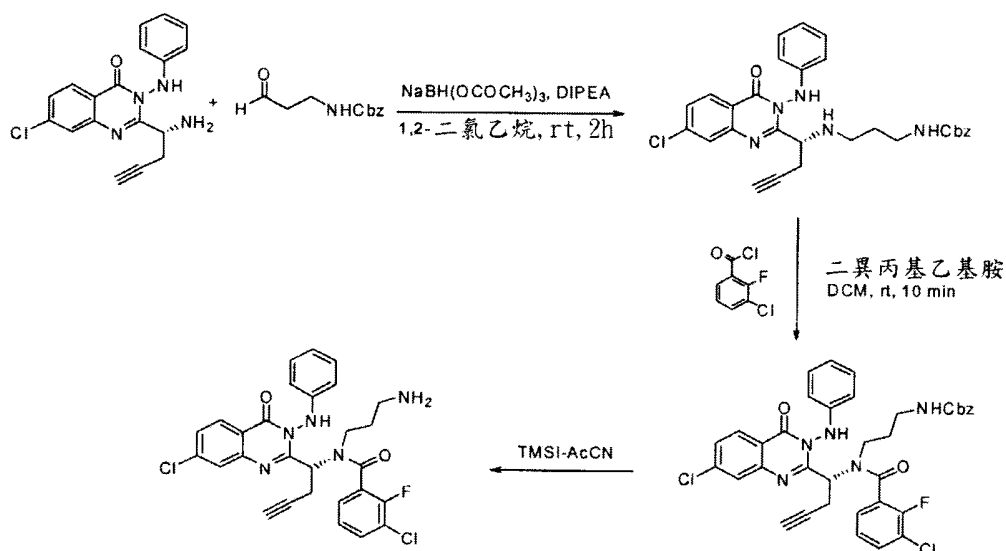
此化合物合成係如一般程序C所記述，除了使用2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丙基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮以代替(R)-2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基胺基]丙基}異吲哚-1,3-二酮及使用4-氟-3-甲基苯甲醛以代替4-甲基苯甲醛。LCMS: m/e 508.04 [M+H]。

實施例76: 2-{(1R)-1-[(3-胺基丙基)(苄基)胺基]丙基}-3-苯胺-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮(70)。



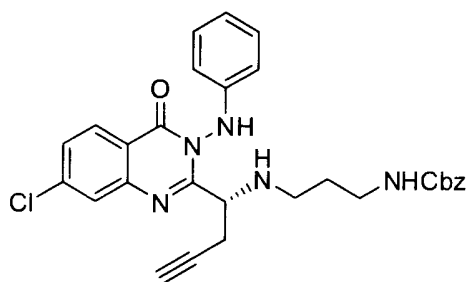
此化合物合成係如一般程序C所記述，除了使用2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丙基胺基]-丙基}-異吲哚-1,3-二酮以代替(R)-2-{3-[1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基胺基]丙基}異吲哚-1,3-二酮及使用苯甲醛以代替4-甲基苯甲醛。產率(16%)。LCMS: m/e 477.04[M+H]。

實施例77：一般程序D：(R)-N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基]-2-氯苯甲醯胺(1)之合成。



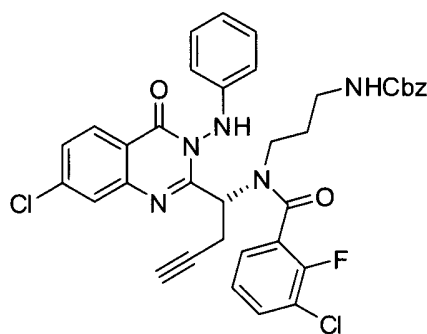
10

實施例78：(R)-2-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)丙基胺甲酸酯。



(R)-2-(1-胺基丁-3-炔基)-7-氯-3-(苯胺基)-喹啉

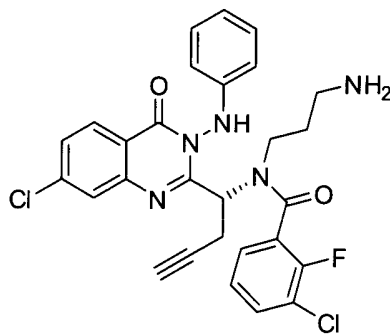
- 4(3H)-酮(185mg, 0.54 mmol)係溶解於1,2-二氯乙烷(10 mL)及加入N,N-二異丙基乙胺(1.62 mmol)及攪拌5分鐘於3-N-羧醯氧基苄丙醛(0.59 mmol)及加入三乙酸氫化硼鈉(1.18 mmol), 及容許反應攪拌18小時, 於數小時後, 於LCMS,
- 5 該反應顯示出現起始物質。至完成時, 該反應係用碳酸鈉溶液抑制及以二氯甲烷100 mL萃取及經過硫酸鈉乾燥該有機層。於減壓下移除溶劑, 獲得(R)-苄-3-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基胺基)丙基胺甲酸酯(> 90%)。M.p. = 63-65°C; 400 MHz ^1H NMR(DMSO- d_6)
- 10 δ : 9.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8, 1H), 7.83 (s, br, 1H), 7.59-7.56 (dd, J = 2.0; 6.4, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.6, 1H), 6.67 (d, J = 8.0, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.20 (s, br, 1H), 4.00 (s, br, 1H), 3.03-2.98 (dd, 2H), 2.75-2.5 (m, 3H), 2.3 (m, br, 2H), 1.46 (m, 2H); LCMS: 530 [M+H]。
- 15 實施例 79: (R)-苄-3-(3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基胺基)-2-氯苯甲醯)丙基胺甲酸酯。



- (R)-苄-3-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)
- 20 丁-3-炔基胺基)丙基胺甲酸酯(0.28 g, 0.53 mmol)係溶解於

二氯甲烷(5 mL)中。加入三乙基胺(0.22 mL, 1.60 mmol), 之後添加2-氯-3-氯苯甲醯氯(0.112 g, 0.58 mmol)。該反應係於一氮氣壓下攪拌, 直到該反應完成(LC/MS) (共計5分鐘)。該混合物係另外攪拌10分鐘, 以二氯甲烷(50 mL)稀釋及以水性碳酸氫鈉(5 mL)、水(5 ml x 2)及鹽水溶液沖洗及經由硫酸鈉乾燥。經過濾移除該固體, 及於抽真空下移除該溶劑以提供(R)-苄3-(3-氯-N-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基氨基)-2-氯苯甲醯胺)丙基胺甲酸酯, 為橙色固體(0.31 g, 0.45 mmol, 84%)。Mp 103-105 °C。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 9.41-8.94 (m, 1H), 8.21-5.62 (m, 16H), 5.35-4.80 (m, 2H), 3.46-1.15 (m, 11H)。LC/MS: 686 [M+H]。

實施例 80: (R)-N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氯苯甲醯胺(1)。

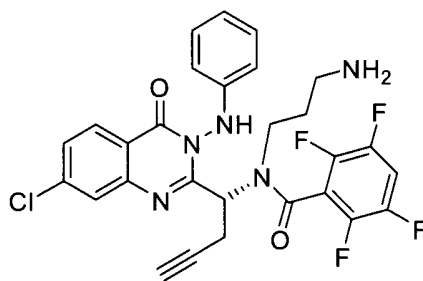


於ACN(20ml)之(R)-苄3-(3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氯苯甲醯)丙基胺甲酸酯(0.62 g, 0.90 mmol)及1-乙炔環己烯 (0.478mL, 4.50 mmol), 加入碘-三甲基矽烷(1.3 mL, 9.0 mmol)。該反應混

合物係於室溫攪拌3小時。該產生混合物抑制係以10% 水狀 Na_2CO_3 (40 mL)。分離該等層相數，及該含水層係以 DCM (2 x 30 mL) 沖洗。該混合有機層洗以鹽水 (1x 40 mL) 沖洗，經 Mg_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮以產生橙色固體 (1.2 g)。

- 5 該殘餘物係於矽膠凝體管柱 (25%-50% EtOAc) 分離以提供 (R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基]-2-氟苯甲醯胺 (0.24g, 48%); mp 175°C 。 ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39-8.94 (m, 1H), 8.18-5.90 (m, 11H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.00-0.85 (m, 11H)。LC/MS: 552 [M+H]。

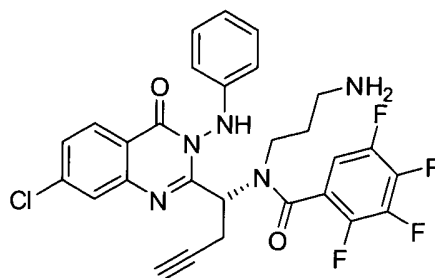
實施例81：N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3,5,6-四氟苯甲醯胺 (71)。



- 15 此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用1,2,4,5-四氟苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. = $156-158^\circ\text{C}$ 。LCMS: m/e 572 [M+H]。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 6.97-6.63 (m, 2H), 6.58-6.22 (m, 1H), 5.02-4.83 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.81-2.84 (m, 4H), 2.93-2.60 (m, 1H), 2.56-1.37 (m, 5H)。

實施例82：(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺

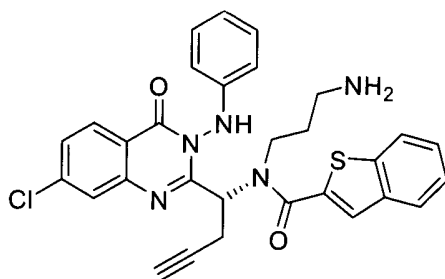
基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基]-2,3,4,5-四氟苯甲醯胺
(72)。



此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3,4,5-
5 四氟苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =155-158°C。400
MHz ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9.4-4.8 (m, 12H), 4.0-0.8 (m,
10H); LCMS : 572 [M+H]。

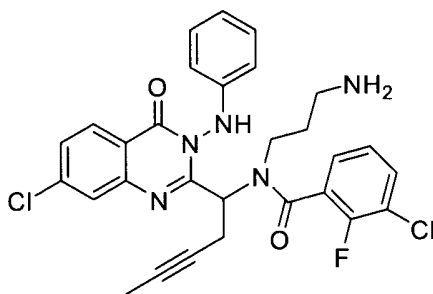
實施例83：(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺
基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基]苯並[b]噻吩-2-碳醯胺

10 (73)。



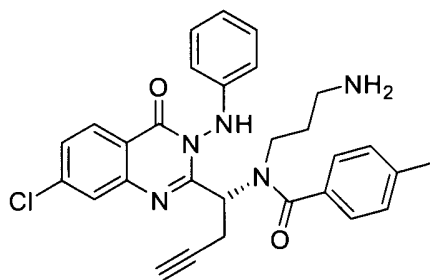
此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用苯並[b]
噻吩-2-醯胺氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =103-106°C；
400 MHz ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 9.3-5.7 (m,16H), 4.1-0.7
15 (m,10H); LCMS: 556 [M+H]。

實施例84：N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺
基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氟苯甲醯胺(74)



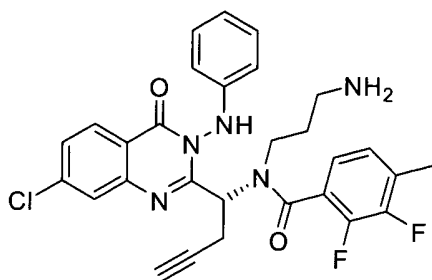
此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用(DL)-2-第三-丁氧羰醯胺基-己-4-炔酸以代替(R)-2-第三-丁氧羰醯胺基-戊-4-炔酸。M.p. =185-190℃；400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ：9.4-4.9 (m,14H), 4.1-1.0(m, 12H); LCMS: 566 [M+H]。

實施例85：N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]4-甲基-苯甲醯胺(75)。



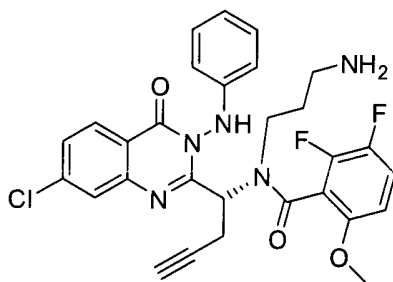
此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用4-甲基-苯醯氯以代替2-氯-3-氯苯醯氯。M.p. =130-133℃ (Dec.); 400 MHz ¹H NMR(DMSO-d₆) δ：9.2-6.3 (m,15H), 4.0-0.8 (m, 13H); LCMS: 514 [M+H]。

實施例86：N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氯-4-甲基-苯甲醯胺(76)。



此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3-二氟-4-甲基-苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =175-180°C；
400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.7-6.2 (m,13H), 4.9-1.2
5 (m, 13H); LCMS: 550 [M+H]。

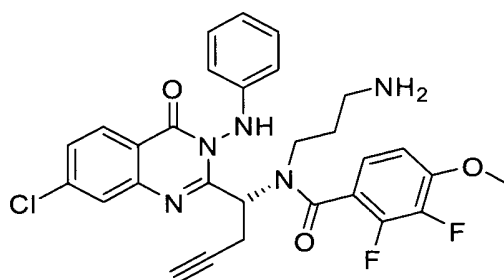
實施例87：(R)-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基]-2,3-二氟-6-甲基氧苯甲醯胺(77)。



10 此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3-二-
氟-6-甲基氧苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =138-145
°C；400 MHz ^1H NMR (DMSO) δ : 8 9.17-8.9 (m, 1H), 8.07
(s, 1H), 7.94-7.68 (m, 1H), 7.65-7.50(m, 4H), 7.19-7.04 (m,
3H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.69-6.51 (m, 3H), 6.24-6.18 (m,
15 1H), 4.89 (d,J=10.56Hz 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.64-3.36 (m,
2H), 3.19-2.88 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H),1.65-1.55 (m, 1H).
LCMS: rn/e 566 [M+H]。

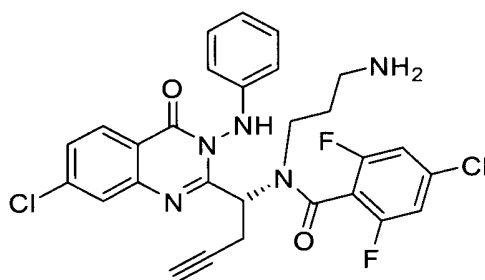
實施例88：(R)-N-(3-胺基丙基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺

基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基]-2,3-二氟-4-甲基氧苯甲醯胺(78)。



此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3-二-
 5 氟-4-甲基氧苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =138-140
 °C；¹H NMR (DMSO) δ 8.912-9.00 (m, 1H), 8.14-6.48 (m,
 13H), 5.28 (br,1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H),
 -3.46-3.30 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H),
 2.73-2.65 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 1H), 2.06
 10 (s, 1H). LCMS: m/e 566.17 [M+H]。

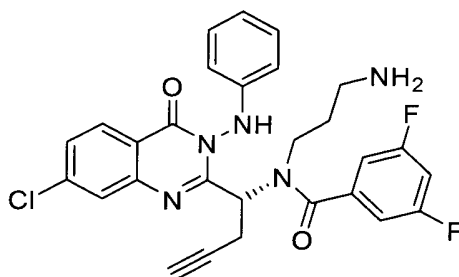
實施例89：(R)-N-(3-胺基丙基)-4-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-
 苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氟-苯甲醯
胺(79)。



15 此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,6-二-
 氟-4-苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =140-145°C ¹H
 NMR (DMSO)：δ 9.09-9.05 (m, 1H), 8.11-07(m, 1H),
 7.92-7.89 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H),

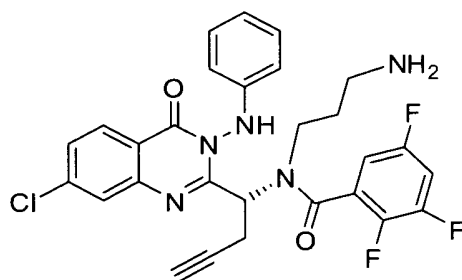
7.35-7.17 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.56-6.54 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.28-6.26(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 3.94-3.62(m, 2H), 3.16-2.93 (m, 4H), 2.77-2.65(m, 2H). LCMS: m/e 571[M+H]。

- 5 實施例90：(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氟苯甲醯胺(80)。



- 此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用3,5-二-
 10 氟-苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =165-167°C。
 LCMS： m/e 536[M+H]。 ^1H NMR (DMSO- d_6)： δ 9.18(s, 1H), 8.12(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.97(m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.91
 15 (s, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H)。

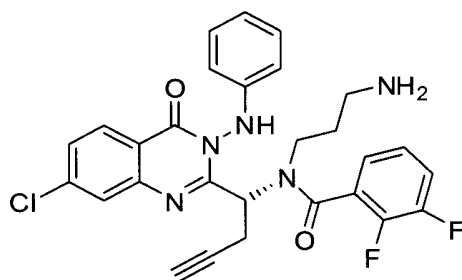
實施例91：(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氟苯甲醯胺(81)。



此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3,5-三-
 氟-苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =168-170℃。

LCMS : m/e 554[M+H]。 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.14 (s, 1H),
 5 8.06 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.06 (m,
 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t,
 J=13.2Hz), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H),
 3.15 (q, J=7.2Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H),
 2.06(d, J=6.8Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 1H),
 10 1.26 (m, 1H)。

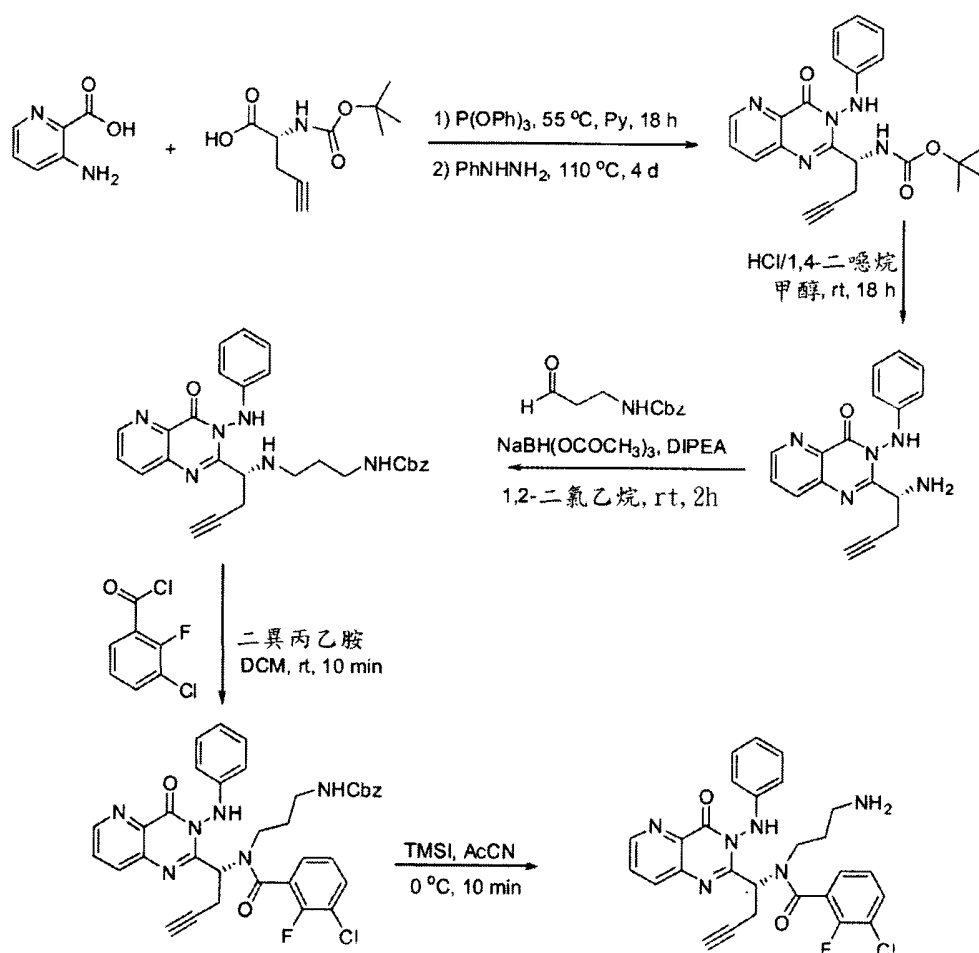
實施例92：(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯胺
 基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟苯甲醯胺
 (82)。



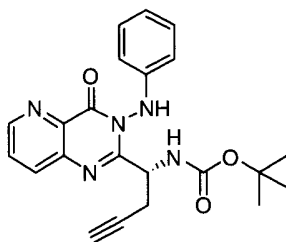
15 此化合物合成係記述於一般程序D，除了使用2,3-二-
 氟-苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯。M.p. =168-170℃。
 LCMS : m/e 536 [M+H]。 ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.14 (s, 1H),
 8.06 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.06 (m,

2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t, $J=13.2\text{Hz}$), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.06(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.26 (m, 1H)。

實施例93：一般程序E：(R)-N-(3-胺基丙基)-3-氯-2-氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲醯胺(83)之合成。

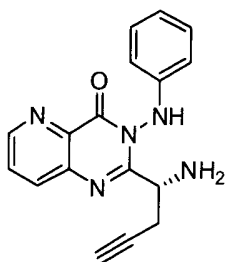


10 實施例94：(R)-第三-丁基1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基碳醯胺。



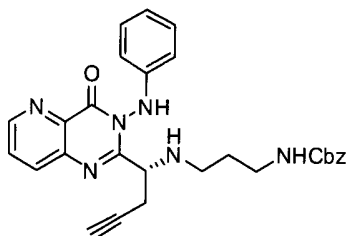
3-氨基吡啶甲酸(1.94 g, 14.06 mmol)及D-boc-炔丙甘
 胺酸(無水, 50 ml)之一混合物係加入亞磷酸三苯酯(4.43
 ml, 16.87 mmol)。該混合物係於55°C加熱18小時。之後冷
 卻至室溫, 加入苯肼(1.66 ml, 16.87 mmol)。該產生之混合
 物係於110°C攪拌四天。於減壓下移除該溶劑。加入
 EtOAc 250 ml及水80 ml至殘餘物。分離該有機層, 接著以
 鹽水(80 ml)沖洗, 經由Na₂SO₄乾燥及於減壓下濃縮及乾
 燥。該粗產物純化係經由快速矽膠管柱色層分析, 使用己
 烷/EtOAc (1:1)沖提以得到(R)-第三-丁基1-(4-側氧-3-(苯胺
 基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基碳醯胺(2.12
 g, 37%), 為淺棕色固體, M.p. 108-110°C。LCMS: m/e 406
 [M+H]⁺。 ¹H NMR, 400 MHz(CDCl₃): δ 8.87(d, J=4Hz, 1H),
 8.15(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.00 (t, J=
 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.32 (s, 1H),
 3.10-2.62 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

實施例95: (R)-2-(1-氨基丁-3-炔基)-3-(苯胺基)吡啶[3,2-d]
 嘧啶-4(3H)-酮。



對一溶液，為(R)-第三-丁基1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基碳醯胺(1.20 g, 2.96 mmol)於甲醇(15 ml)中，該溶液加入HCl 4.5 ml (4.0 M, 於1,4-二噁烷中)。該反映係於55°C進行18小時。於減壓下移除該溶劑以得到(R)-2-(1-胺基丁-3-炔基)-3-(苯胺基)吡啶[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(1.1 g)，為一淺棕色固體，M.p.= 206-208°C。LCMS：m/e 306 [M+H]。¹H NMR(400 MHz) (DMSO-d₆)：δ 9.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J= 8.0 Hz 及 3.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, J=8 Hz, 1H), 4.98 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.11 (m, 2H)。

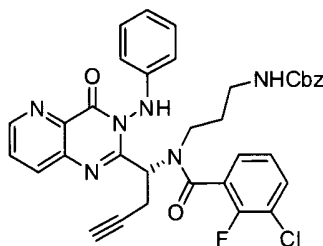
實施例96：(R)-苄3-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基胺基)丙基碳醯胺。



15

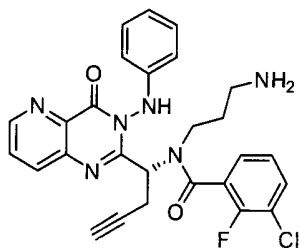
對一溶液，為(R)-2-(1-胺基丁-3-炔基)-3-(苯胺基)吡啶[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(500 mg, 1.46 mmol)及二異丙基乙胺(638 μl, 3.66 mmol)於1,2-二氯乙烷(20 ml)中，該溶液加入

- 3-[(苄氧羰基)胺基]丙醛(303mg, 1.46 mmol)及三乙酸氫化硼鈉(620mg, 2.93 mmol)。於10 ml碳酸鈉加入之前, 該反應係於室溫下攪拌2小時。200 ml 1,2-二氯乙烷及40 ml水加入至該反應混合物。分離該有機層及以鹽水(50ml)沖洗, 經由Na₂SO₄乾燥及於減壓下濃縮至乾燥。該粗產物純化係經由快速矽膠管柱色層分析, 使用CH₂CH₂/CH₃OH (18:1)沖提以得到(R)-苄3-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基胺基)丙基碳醯胺(365 mg, 50%), 為一米色固體, M.p. 75-77°C。LCMS: m/e 497 [M+H]⁺。 ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.85(dd, J=6.4 Hz 及 1.6 Hz, 1H), 8.12(d, J=8Hz, 1H), 7.65(br, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.99 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.03 (m, 4H)。
- 15 實施例97: (R)-苄3-(3-氯-2-氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺)丙基碳醯胺。



- 對一溶液, 為(R)-苄3-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基胺基)丙基碳醯胺(130 mg, 0.262 mmol)及二異丙基乙胺(50 μl, 2.88 mmol)於二氯

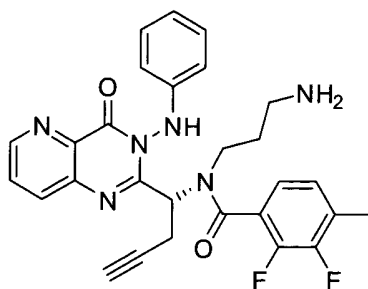
- 甲烷(無水, 2.0 ml)中, 該溶液加入3-氯-2-氟苯醯氯 (55 mg, 1.46 mmol)。該反應係於室溫下攪拌10 分鐘。150 ml 二氯甲烷加入至該反應混合物, 接著以飽和NaHCO₃溶液、水(30ml)及鹽水(30ml)沖洗, 經由Na₂SO₄乾燥及於減壓下濃縮至乾燥。該粗產物純化係經由快速矽膠管柱色層分析, 使用CH₂CH₂/CH₃OH (18 : 1)沖提以得到(R)-苄3-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)丙基碳醯胺(365 mg, 50%), 為一米色固體, M.p. 75-77 °C。LCMS: m/e 497 [M+H]。 ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.88 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。
- 15 實施例98: (R)-N-(3-胺基丙基)-3-氯-2-氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺(83)。



- 對一溶液, 為(R)-苄3-(3-氯-2-氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺)丙基碳醯胺(100 mg, 0.153 mmol)於乙腈(2 ml)中, 該溶
- 20

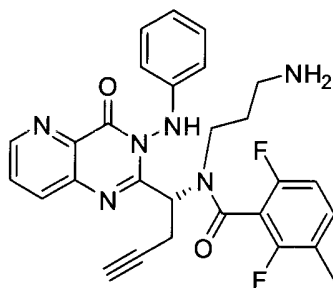
液於0°C緩慢加入溴三甲基矽烷(83 μ l, 0.613 mmol)。於攪拌10分鐘之後，該溶液加入飽合NaHCO₃溶液以抑制該反應。100 ml 二氯甲烷加入至該反應混合物，接著以水(30 ml)及鹽水(30ml)沖洗，經由Na₂SO₄乾燥及於減壓下濃縮至乾燥。該溶液該粗產物純化係經由預備HPLC。該產物(TFA鹽類)係溶解於二氯甲烷(100 ml)，及以飽合NaHCO₃溶液、水(30ml)及鹽水(30ml)沖洗，經由Na₂SO₄乾燥及於減壓下濃縮至乾燥。該殘餘物於EtOAc(2ml)之一溶液，該溶液係加入HCl:EtOAc(3.0 M, 1.0 ml)。該混合物係於室溫攪拌30分鐘及濃縮以得到(R)-N-(3-胺基丙基)-3-氯-2-氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺(40 mg, 44%, 2HCl)，為一淡黃色固體。M.p. 198-200 °C。LCMS: m/e 419 [M+H]。 ¹H NMR (CD₃OD): δ 8.93(s, 1H), 8.59(d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.27 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.65-2.29 (m, 2H), 2.01-1.59 (m, 2H), 1.19 (m, 4H)。

實施例99: (R)-N-(3-胺基丙基)-2,3-二氟-4-甲基-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺(84)。



此化合物合成係記述於一般程序E，除了使用2,3-二-
 氟-4-甲基苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯，該化合物為一黃
 色固體。M.p. = 185-187°C。LCMS : m/e 517 [M+H]⁺。 ¹H NMR
 5 (DMSO-d₆) δ : 9.18 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H),
 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.84
 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.23 (s, 1H),
 4.99 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.91
 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (m,
 10 2H)。

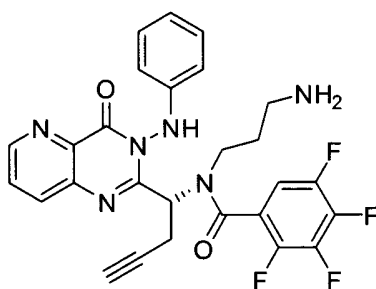
實施例100：(R)-N-(3-胺基丙基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1-(4-
 側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔
 基胺基)苯甲醯胺(85)。



15 此化合物合成係記述於一般程序E，除了使用2,6-二-
 氟-3-甲基苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯，該化合物為一黃
 色固體。M.p. = 198-200°C。LCMS : m/e 517 [M+H]⁺。 ¹H NMR
 (DMSO-d₆) δ : 9.14 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.96

(m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.24 (s, 2H)。

5 實施例101：(R)-N-(3-胺基丙基)-2,3,4,5-四氟-N-(1-(4-側氧-3-(苯胺基)-3,4-二氫喹啉[3,2-d]嘓啶-2-基)丁-3-炔基胺基)苯甲醯胺(86)。



此化合物合成係記述於一般程序E，除了使用2,3,4,5-
 10 四-氟-3-甲基苯醯氯以代替2-氟-3-氯苯醯氯，該化合物為一淺黃色固體。M.p. = 180-182°C。LCMS：m/e 539 [M+H]。¹H NMR (DMSO-d₆) δ：9.24 (m, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.96-7.71 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.94-6.67 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (br, 3H), 3.50 (m, 1H),
 15 3.45 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

實施例102：HsEg5 ATP酶活性及化合物抑制作用之螢光測定

為活化純化HsEg5發動片段，該片段與預先形成MT聚
 合物(細胞骨架，丹佛，科羅拉多)於室溫下混合20分鐘。
 20 MT活化之ATP酶活性測量係使用ADP搜尋(DiscoverX，夫利蒙，加州)，該測量為一種偶合-酵素測定，該測定能將堆

積之ADP轉化為可測定之試鹵靈訊號(第1A圖)。螢光係測量於 $\lambda_{Ex}=535\text{nm}$ 及 $\lambda_{Em}=590\text{nm}$ ，於一華立士維克2平板讀數器(博精生命科學，波士頓，麻省)。ADP搜尋套組之試劑A及B 細分裝成小量及於使用前冷凍 -20°C 。使用該提供

5 ADP試劑於一反應緩衝液，可測得一標準曲線，該反應緩衝液包括50 mM Pipes (pH7.0)，5.0 mM MgCl_2 ，20 μM 紫杉醇及0.5 μM 微小管蛋白。使用該同一緩衝液以測定10 nM濃度HsEg5之 K_m 。

為篩選抑制劑，4 μL 之化合物係與10 μL 之MT-活化

10 HsEg5一起培養，藉此化合物之最終濃度之範圍從100 μM 至5 nM (1至3次連續稀釋至最終濃度)，及HsEg 5之最終濃度係為10 nM。該混合物係於室溫以溫和震動培養10分鐘。該篩選測定包含0.3% DMSO於所有反應套管。我們使用僅包含DMSO之套管作為負控制及不含ATP之套管為背景。加

15 入6 μL ATP(最終濃度為20 μM)以啟始ATP水解反應。於加入10 μL 試劑A及20 μL 試劑B之前，容許該20 μL -反應液於室溫中進行10分鐘。於室溫進行20分鐘之後，測量該螢光及數據分析進行係使用GraphPad Prism 3.0版(GraphPad軟體，聖地牙哥，加州)。

20 實施例103：高處理通量篩選之自動設定

為達高處理通量篩選之目的，我們自動化螢光測定，為使用Sciclone ALH3000 (卡尺生命科學，霍普金斯，麻省)及Multidrop 384 (熱電公司，瓦珊，麻省)。第一，為篩選之化合物稀釋平板(為10 μM 或1 μM)及 IC_{50} 測定(10個數據

點，自 100 μM 至 5 nM) 係用於康寧聚丙稀 V-底 96-套管平板。於這兩種情況下，第 1 及第 7 欄為包含背景(沒加入 ATP) 及負控制(僅有 DMSO)。為於 10 μM 或 1 μM 下篩選化合物，50 μM 或 5 μM 之每一化合物，使用 4 μl 於一 20 μL 之測定反應。對於 IC_{50} 測定，該母源化合物平板為包含 30 mM 儲存濃度之測試化合物 24 μL 。於 30 mM 之每一測試化合物 6 μL 係加至於第二欄之每一套管，及之後以用 Sciclone ALH3000 以 1:3 系列稀釋於 DMSO。接著使用 Multidrop 384，加入測定緩衝液 234 μl 。之後使用稀釋化合物 4 μl 於一 20 μL 反應。該最終濃度係為該原始儲存料之 1:300 稀釋。第二，製備一試劑來源平板，該平板係製備三行列各別地預定為 MT-活化之 *HsEg5*、試劑 A 及試劑 B。用測定緩衝液稀釋 MTs 及於室溫聚合 10 分鐘。正好在使用之前，將 *HsEg5* 蛋白質置於冰中解凍及加入 MT 聚合物於室溫活化 20 分鐘。之後將 *HsEg5*/MT 加入至該試劑來源平板之行列 A 中。該最終測定濃度係為 10 nM *HsEg5* 及 500 nM MTs。試劑 A 及 B 儲存於 -20 $^{\circ}\text{C}$ 及於室溫解凍，之後轉移至該試劑來源平板之行列 B 與 C。第三，製備 ATP 受體平板，經由轉移 80 μM ATP 溶液至一 V-形 96-套管平板之每一套管中，除了該平板之第一行列，第一行列之套管係加入測定緩衝液以取代無 ATP 之空白試樣。ATP 於該測定之最終濃度係為 20 μM 。

該測定係以 Sciclone ALH3000 編程如下列程式：1) 加入 4 μL 化合物至該測定平板，之後加入 10 μL MT 活化 *HsEg5*。該混合物於室溫中偶爾震動培養 10 分鐘；2) 起始

HsEg5 ATP酶反應經由加入6 μL ATP及於室溫進行10分鐘。3)加入10 μL 試劑A及20 μL 試劑B於室溫培養正好20分鐘。分別地以激發及發射波長態測定該螢光於華立士維克2多重標記計數器。

5 實施例104：*HsEg5* ATP酶活性之螢光測定及化合物抑制作用之發光測定

1. 為活化純化*HsEg5*發動片段，該片段與預先形成MT聚合物(細胞骨架，丹佛，科羅拉多)於室溫下混合20分鐘。MT活化之ATP酶活性測量係使用激酶-Glo®正發光激酶測定(勁因，麥迪遜，威斯康辛)。

為篩選抑制劑，5 μL 之化合物係與20 μL 之MT-活化*HsEg5*一起培養，藉此化合物之最終濃度之範圍從100 μM 至5 nM (1至3次連續稀釋至最終濃度)，及*HsEg5*之最終濃度係為25 nM。該混合物係於室溫以溫和震動培養20分鐘。

15 該篩選測定包含0.3% DMSO於所有反應套管。我們使用僅包含DMSO之套管作為負控制及不含ATP之套管為背景。加入15 μL 之13 μL ATP(最終濃度為5 μM)以啟始ATP水解反應。於加入40 μL 激酶-Glo®正之前，容許該40 μL -反應液於室溫中進行45分鐘。於室溫進行15分鐘之後，測量該發光。

20

實施例105：MTS測定

測定細胞生存率，為經由使用一四唑化合物MTS，測量代謝活性細胞中脫氫酶酵素之活性。該測定進行係如勁因技術公告第169號(細胞滴定96水狀非放射性細胞增殖

測定)所記述。測定二種人類的癌症細胞株(參見第1表)。細胞係維護於37°C，及5 % CO₂於DMEM培養液(4.5 g/L葡萄糖)補增10 % 熱-去活性FBS，10 mM L-麩醯胺酸及10 mM Hepes pH 7.5。簡而言之，如提出於第1表中將細胞撥種於

5 96-套管平板及培養16-24小時。候選化合物係系列稀釋於DMSO中，更稀釋於細胞培養液，及接著加入至細胞中(DMSO最終濃度0.33%)。細胞於存在候選化合物下培養72

10 小時。MTS儲備溶液(MTS 2 mg/L，PMS於PBS中 46.6 mg/ml)係加至細胞中(最終濃度MTS 2 mg/L及PMS 7.67 mg/L)及培養4小時。加入SDS至1.4%之最終濃度，及於二

小時中使用一平板讀數器測量於490 nm之吸光度。該IC₅₀係定義為化合物之濃度造成存活細胞劑量下降50 %，當與僅DMSO(0.33%)處理之對照組套管比較，該IC₅₀係使用非線性回歸分析計算。該條列化合物之IC₅₀值係列於第2表。該

15 化合物於第2表之編號對應於實施例標題所列之括弧編號。

第1表

細胞株	癌症種類	細胞/套管
A549	非小細胞肺癌	400
NCI-H460	非小細胞肺癌	180

第2表

化合物編號	分子量	Eg5 IC ₅₀ * (μM)	MTS NCI H460 IC ₅₀ (μM)	MTS NCI A549 IC ₅₀ (μM)
1	552.43	0.028	0.36	0.42
2	568.90	0.645	1.75	2.37
3	504.03	0.702	1.19	2.3

4	524.45	0.72	1.14	2.4
5	535.00	1.05	2.39	4.4
6	558.89	0.418	1.16	1.87
7	525.98	0.566	1.77	2.57
8	507.99	2.13	2.83	4.75
9	525.98	1.16	2.39	3.57
10	543.97	0.599	1.14	2.36
11	558.89	0.735	2.44	3.01
12	558.89	0.818	2.11	3.37
13	542.44	0.749	2.21	3.57
14	568.90	1.0	3.25	3.44
15	615.90	1.65	2.27	3.08
16	522.02	1.15	0.929	1.36
17	540.01	1.6	1.59	2.56
18	522.02	1.25	2.5	3.92
19	542.44	0.582	0.894	1.57
20	560.43	0.844	1.0	1.8
21	540.01	1.25	1.08	1.93
22	541.05	1.61	1.17	2.08
23	556.07	1.02	1.12	2.49
24	522.02	1.05	1.09	1.79
25	522.02	1.43	0.959	1.52
26	540.01	0.944	0.889	1.25
27	504.03	1.28	1.08	2.22
28	483.61	1.59	1.35	2.5
29	505.02	2.17	2.09	3.31
30	550.05	NA	12.0	7.1

31	544.05	1.43	NA	10.8
32	519.04	1.39	0.956	1.87
33	558.10	4.22	10.4	NA
34	532.09	1.65	5.47	6.36
35	554.04	1.96	6.15	4.52
36	586.95	1.86	3.77	4.37
37	570.49	1.66	4.49	5.02
38	588.53	4.59	3.59	NA
39	586.10	3.01	4.49	6.09
40	602.16	2.83	8.35	6.12
41	544.87	3.37	6.28	5.67
42	540.01	0.476	2.08	4.28
43	522.02	0.833	2.81	3.49
44	582.93	1.85	13.4	13.8
45	574.46	0.743	3.17	3.24
46	536.05	0.246	0.678	NA
47	555.08	3.23	2.7	4.09
48	637.00	2.57	4.36	4.93
49	572.13	3.44	4.41	4.69
50	594.08	1.18	3.12	3.77
51	576.09	2.8	5.38	4.45
52	594.08	1.25	3.47	4.29
53	610.54	2.62	4.44	5.26
54	636.96	2.41	11.9	12.2
55	622.04	4.16	16.1	33.7
56	570.42	0.138	1.86	3.82
57	552.43	0.0506	0.766	0.433

58	610.98	3.69	5.55	5.88
59	532.08	52.3	4.24	NA
60	510.42	3.99	10	NA
61	490.00	3.89	12.5	14.2
62	525.98	3.74	22.8	21.7
63	507.99	3.34	10.5	7.02
64	528.41	1.46	6.81	12.6
65	525.98	4.08	11.4	12.4
66	500.05	NA	3.20	2.35
67	490.05	8.3	13.1	15.5
68	490.05	NA	2.59	3.86
69	508.04	NA	3.77	3.9
70	476.02	NA	4.23	6.91
71	571	0.16	0.32	0.84
72	571	0.04	0.33	0.62
73	555	0.12	0.33	0.49
74	565	5.90	1.23	1.80
75	513	0.09	1.50	2.80
76	549	0.13	0.86	1.30
77	565	0.07	0.53	0.86
78	565	0.04	0.70	1.45
79	570	0.55	0.43	1.30
80	535	0.09	0.10	0.58
81	553	0.16	0.34	0.66
82	535	0.03	NA	NA
83	517	6.60	27.0	>100

-Eg5 IC₅₀數據產生係同時使用上述之螢光及發光偵測測定。化合物1-69篩選係使用自動螢光測定，而化合物70-83篩選係使用發光偵測測定。(參見參考文獻“Zhang B, Senator D, Wilson CJ, Ng SC. (2005) “為HsEg5抑制篩選之
5 依據螢光測定高處理通量篩選自動設定之發展“(Development of a high-throughput robotic fluorescence-based assay for HsEg5 inhibitor screening)” Anal Biochem, 345:326-335”)。

10 實施例106：於活體內之數據

六週大雌性無胸腺裸鼠(NCR nu/nu；查理斯河實驗室，威明頓，麻省)係於研究前適應動物居住設施至少一週。於帶有PACA2腫瘤異種移植之無胸腺鼠中進行效率研究以測定化合物對腫瘤成長之功效。腫瘤細胞(1×10^7
15 PACA2細胞/動物)於第0天接種於皮下。腫瘤直徑由數位微卡尺測量，及腫瘤體積計算係為長度x寬度²/2。當腫瘤到達了~100 mm³體積時，將小鼠隨隨機分組及每週3次(星期一星期三星期五，之後為一個2天投藥放假)腹膜內地，或與載劑對照組或與6.25及12.5 mg/kg化合物治療總共4個星
20 期，該化合物配製於40 % PEG400及60 %水中為10 mg/ml。結果係顯示為平均腫瘤體積±SE。為確定群組之間的腫瘤大小差異值，進行一曼-懷特尼非-參數t檢定及確定顯著性p值<0.05。於接種後指示治療期間分期評估腫瘤大小。結果係以於該治療期間作用之數個腫瘤(n=10)之腫瘤體積為mm³±

SE之平均值。於PACA-2異種移植模型，當與載劑對照群組比較時，觀察到對6.25或12.5 mg/kg治療之N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲醯胺有好忍受藥劑之群組對治療腫瘤生長有明顯下降。(參見第1A圖)。

實施例107：於活體內之數據

得自查理斯河實驗室之六週大雌性無胸腺裸鼠(NCR nu/nu)，於研究前適應動物居住設施至少一週。小鼠係居住於四個滅菌籠中，每籠以高壓滅菌墊草，提供高壓滅菌任食之食物及水。於帶有PACA2腫瘤異種移植之無胸腺鼠中進行效率研究以測定化合物對腫瘤成長之功效。腫瘤細胞(1×10^7 PACA2細胞/動物)於第0天接種於皮下。腫瘤直徑係以數位微卡尺每週三次測量，及腫瘤體積計算係為長度x寬度²/2。當腫瘤到達了 $\sim 300 \text{ mm}^3$ 體積時，將小鼠隨隨機分組及每週3次(星期一星期三星期五，之後為一個2天投藥放假)腹膜內地治療。或與載劑對照組或與3及12.5 mg/kg化合物，該化合物配製於DMA/PEG400/水(20：40：40)。結果係顯示為平均腫瘤體積 $\pm$ SE。為確定群組之間的腫瘤大小差異值，進行學生t檢定及確定顯著性p值 < 0.05 。於接種後指示治療期間分期評估腫瘤大小。結果係以於該治療期間作用之數個腫瘤(n=10)之腫瘤體積為 $\text{mm}^3 \pm \text{SE}$ 之平均值。於PACA-2異種移植模型，當與載劑對照群組比較時，觀察到對3或12.5 mg/kg治療之N-(3-胺基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟

-苯甲醯胺有好忍受藥劑之群組對治療腫瘤生長有明顯下降。(參見第1B圖)。

實施例108：於活體內之數據

得自查理斯河實驗室之六週大雌性無胸腺裸鼠(NCR
 5 nu/nu)，於研究前適應動物居住設施至少一週。小鼠係居住
 於四個滅菌籠中，每籠以高壓滅菌墊草，提供高壓滅菌任
 食之食物及水。於帶有MDA-MB-231腫瘤異種移植之無胸
 腺鼠中進行效率研究以測定化合物對腫瘤成長之功效。腫
 瘤細胞(5×10^6 MDA-MB-231細胞/動物)於第0天接種於皮
 10 下。腫瘤直徑係以數位微卡尺每週三次測量，及腫瘤體積
 計算係為長度x寬度²/2。當腫瘤到達了 $\sim 100 \text{ mm}^3$ 體積時，
 將小鼠隨隨機分組及每週3次(星期一星期三星期五，之後
 為一個2天投藥放假)腹膜內地治療。或與載劑對照組或與3
 mg/kg、6 mg/kg及12 mg/kg化合物，該化合物配製於
 15 DMA/PEG400/水(4：8：88)。結果係顯示為平均腫瘤體積 $\pm$
 SE。為確定群組之間的腫瘤大小差異值，進行學生t檢定及
 確定顯著性p值 < 0.05 。於接種後指示治療期間分期評估腫
 瘤大小。結果係以於該治療期間作用之數個腫瘤(n=8)之腫
 瘤體積為 $\text{mm}^3 \pm \text{SE}$ 之平均值。於MDA-MB-231異種移植模
 20 型，當與載劑對照群組比較時，觀察到對3或12.5 mg/kg治
 療之N-(3-胺基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基
 -3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氯-苯甲醯胺有好忍受
 藥劑之群組對治療腫瘤生長有明顯下降。(參見第2圖)。

其他實施例係於之後的申請專利範圍內。當數個實施

例已顯示及描述，於不脫離本發明之精神與範圍下，其係可有多種修正。

【圖式簡單說明】

第1A及1B圖顯示N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲醯胺於PACA-2異種移植模型之功效。

第2圖N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲醯胺於MDA-MB-231異種移植模型之功效。

10 【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

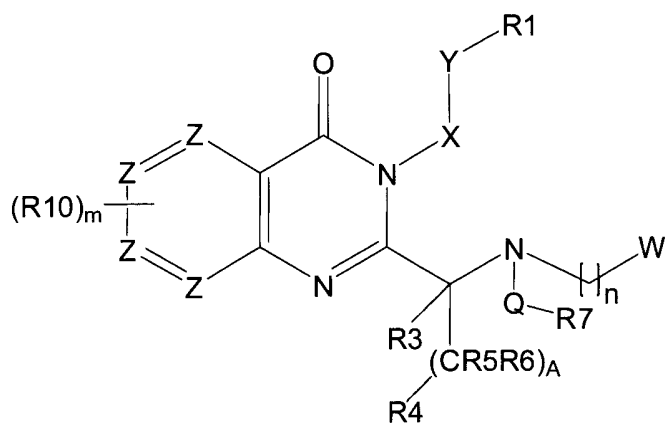
本發明係關於喹唑啉酮化合物及這些化合物之製備方法。本發明亦係關於包括該喹唑啉酮化合物之藥學組成物。本發明提供治療一種細胞增生性疾病諸如一種癌症之方法，將本發明之一種喹唑啉酮化合物之治療有效用量投藥至一位有其所需之患者。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to quinazolinone compounds, and methods of preparation of these compounds. The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising the quinazolinone compounds. The present invention provides methods of treating a cell proliferative disorder, such as a cancer, by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a quinazolinone compound of the present invention.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽類：



(I)

5 其中

m、n及A係獨立地擇自下列構成之群組中：0、1、2、3及4；

R1係擇自下列構成之群組中：H、烷基、芳基、經取代芳基、鹵芳基、氟芳基、二芳基(bi aryl)或雙芳基(bis aryl)、烯基、炔基、雜芳基、環烷基、雜環基、鹵烷基及全氟烷基；

Y係擇自下列構成之群組中：一鍵結-C=O、-S=O、及-S(O)₂；

X係擇自下列構成之群組中：NR₂、O、S及CHR₂；

15 R1與R2在一起可形成一環；當X係為CHR₂時，R4係為炔基或烯基；

R2係擇自下列構成之群組中：氫、包括低級烷基之烷基、芳基、烯基、炔基、雜芳基、烷雜芳基、環烷基、雜環基及全氟烷基；

R3係擇自：H、烷基、芳基、經取代芳基、烷芳基、雜芳基、全氟烷基、烯基及炔基；

R4係擇自：H、烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、烯基、炔基及S-烷基；

5 每一R5及每一R6係獨立地擇自下列構成之群組中：H、鹵素、羥基、氮、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基；

10 Q係或為缺少或為擇自下列構成之群組中：-CO、-COO、-CONR11、-C(=S)、-CH₂、-SO、及-SO₂；

R7係擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、經雜環基取代之芳基；

15 W係擇自H或NR8R9；其中R8與R9係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、COR13、-CO₂R13、-CONR14R14、-SOR13、-SO₂R13、-C(=S)R14、-C(=NH)R14、及-C(=S)NR14R15；或R8與R9係與其等所結合至的N一起任擇地形成一雜環或經取代之雜環；

20 每一Z係獨立地擇自下列構成之群組中：N及C；當所有Z係為N時，m係為0；

每一R10係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、鹵素、羥基、硝基、胺基、氰基、烷氧基、烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、經取

代芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基；

- R11、R12、R13、R14及R15係獨立地擇自下列構成之群組中：氫、烷基、芳基、烷芳基、雜芳基、氧烷基、氧烷芳基及經取代氧烷芳基。
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A係為0、1或2。
 3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中A係為1或2，及R5與R6係獨立地擇自下列構成之群組中：H、鹵素、羥基、氮、胺基、氰基、烷氧基烷硫基、亞甲二氧基或鹵代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、烷胺基、二烷胺基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷羧基、羧胺基、羧醯胺基、胺羧基及烷磺醯胺基。
 4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A係為1，及R5與R6係為H。
 5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m係為1。
 6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n係為4。
 7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n係為2。
 8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R8與R9係為H。
 9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X係為NR₂。
 10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X係為NH₂。
 11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X係為O或S。
 12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X係為CHR₂。
 13. 如申請專利範圍第12項之化合物，X係為乙炔基。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y係為一鍵結。
15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R1係為苯基。
16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R2係為H。
17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R3係為H。
- 5 18. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R4係為乙炔基、
甲基、乙基、丙基或第三-丁基。
19. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R5與R6係為H。
20. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Q係為CO、CH₂、
CHR₁₂或SO₂。
- 10 21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R7係為未經取代
或經取代之苯基。
22. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中W係為H。
23. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R8與R9係為H。
24. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係擇自
15 下列構成之群組中：N-(3-胺基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-
氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-基)-丁-3-炔
基]-2-氟-苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-氯
-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺、
2-[(R)-1-[(3-胺基-丙基)-苄基-胺基]-丙基]-7-氯-3-苯胺
20 基-3H-喹啉-4-酮、2-[(R)-1-[(3-胺基-丙基)-(4-甲基-
苄基)-胺基]-丁-3-炔基]-7-氯-3-苯胺基-3H-喹啉-4-
酮、N-(2-胺基乙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫
喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲醯胺、N-(3-胺基-丙
基)-N-[1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹啉-2-

- 基)-3-甲基磺醯基-丙基]-4-吡唑-1-基-苯甲醯胺、N-(3-
 胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹
 唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺醯胺、N-(3-胺基-丙
 基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-
 5 基)-丙基]-3-氯-苯磺醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺
 -7-氯-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲醯
 胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(3-苯胺-7-氯-4-側氧-3,4-二氫
 喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲醯胺、N-(3-胺
 基丙基)-N-[1-(3-苯胺-6-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-
 10 基)丙基]-4-甲基苯甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-N-[1-(7-氯
 -4-側氧-3-苯氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯
 甲醯胺，及N-(3-胺基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺-7-氯-4-
 側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑
 -4-磺醯胺、N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-
 15 苯胺基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3,5,6-四氯-
 苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯
 胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,4,5-四氯苯
 甲醯胺、N-(3-胺基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-(苯
 胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氯苯甲醯胺、
 20 N-(3-胺基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺基-3,4-
 二氫喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氯-4-甲基-苯甲醯
 胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯胺
 基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氯-6-甲氧基
 苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氯-4-側氧-3-苯

胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-4-甲氧
 基苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-4-氟-N-(1-(7-氟-4-側
 氧-3-苯胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氟
 -苯甲醯胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氟-4-側氧-3-(苯
 5 胺基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氟苯甲醯
 胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氟-4-側氧-3-(苯胺
 基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氟苯甲醯
 胺、(R)-N-(3-胺基丙基)-N-(1-(7-氟-4-側氧-3-(苯胺
 基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟苯甲醯
 10 胺。

25. 一種藥學組成物，包括如申請專利範圍第1項之化合物
 與一藥學上可接受之載劑或賦形劑之組合。
26. 如申請專利範圍第25項之藥學組成物，其更包括一第二
 化學治療試劑。
- 15 27. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中該第二化學
 治療試劑係擇自下列構成之群組中：他莫昔芬
 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、阿那曲唑
 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、來曲唑
 (letrozole)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、紫杉醇
 20 (paclitaxel)、環磷醯胺、洛伐司他汀(lovastatin)、美諾
 四環素(minosine)、吉西他濱(gemcitabine)、araC、5-氟
 尿嘧啶(5-fluorouracil)、(methotrexate)、多西紫杉醇
 (docetaxel)、戈舍瑞林(goserelin)、長春新鹼(vincristin)、
 長春鹼(vinblastin)、考達唑(nocodazole)、替尼泊甌

(teniposide)、依託泊甙(etoposide)、埃坡黴素(epothilone)、溫諾平(navelbine)、喜樹鹼(camptothecin)、柔紅黴素(daunorubicin)、放線菌素(dactinomycin)、米托扇莖(mitoxantrone)、安吖啶(amsacrine)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星伊馬替尼(idarubicin imatanib)、吉西他濱(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼蘋果酸(sunitinib malate)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐珠單抗(bevacizumab)。

28. 一種治療一細胞增生性疾病之方法，該方法包括將一治療有效量之如申請專利範圍第1項中定義之式I化合物，或其藥學上可接受之鹽類，或前藥或其代謝物與一藥學上可接受之載劑共同投藥至一有其所需之患者，以治療該細胞增生性疾病。

29. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該細胞增生性疾病係為一癌始基。

30. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該細胞增生性疾病係為一癌症。

31. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該癌症係為腺癌、鱗狀癌、肉瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤或白血病。

32. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該癌症係為肺癌、結腸癌、乳房癌、胰腺癌、前列腺癌、急性白血病、慢性白血病、多發性黑色瘤、卵巢癌、惡性神經膠質瘤、

平滑肌肉瘤、肝細胞瘤、或頭部及頸部癌。

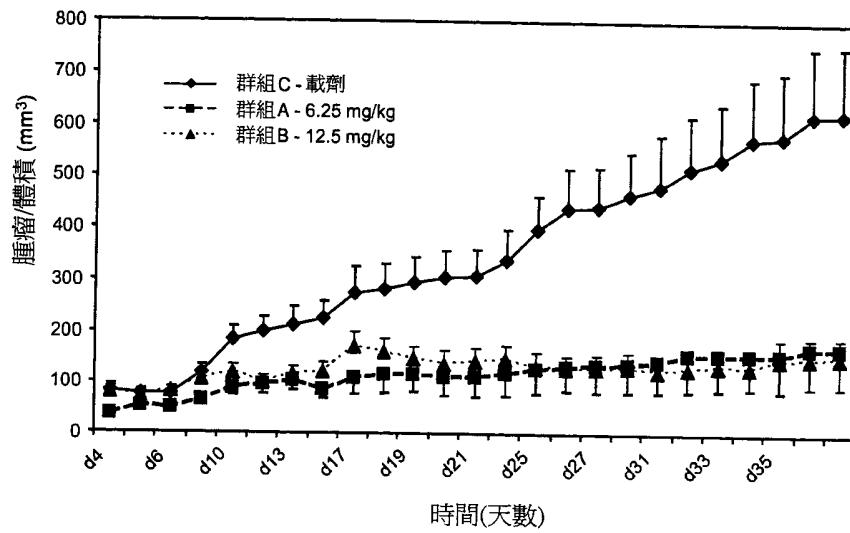
33. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該式I化合物，或其藥學上可接受之鹽類，或前藥或其代謝物，係與一第二化學治療試劑共同投藥。

5 34. 如申請專利範圍第33項之方法，其中該第二化學治療試劑係擇自下列構成之群組中：他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、來曲唑、順鉑、卡鉑、紫杉醇、環磷醯胺、洛伐司他汀、美諾四環素、吉西他濱、araC、
10 5-氟尿嘧啶、甲氧蝶呤、多西紫杉醇、戈舍瑞林、長春新鹼、長春鹼、考達唑、替尼泊甙、依託泊甙、埃坡黴素、溫諾平、喜樹鹼、柔紅黴素、放線菌素、米托扇莖、安吡啶、多柔比星、表柔比星、伊達比星伊馬替尼、吉西他濱、埃羅替尼、索拉非尼、舒尼替尼蘋果酸、曲妥珠單抗、利妥昔單抗、西妥昔單抗及貝伐珠單抗。

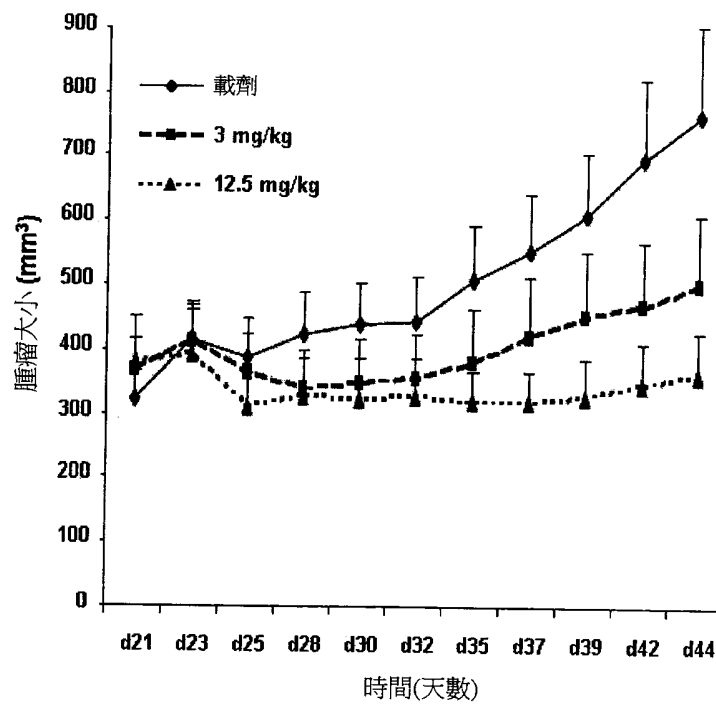
15 35. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該癌症治療包括減少腫瘤大小、腫瘤成長延遲，患者生存之改善或患者生活品質之改善。

36. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該癌症係為原發性癌症或轉移性癌症。

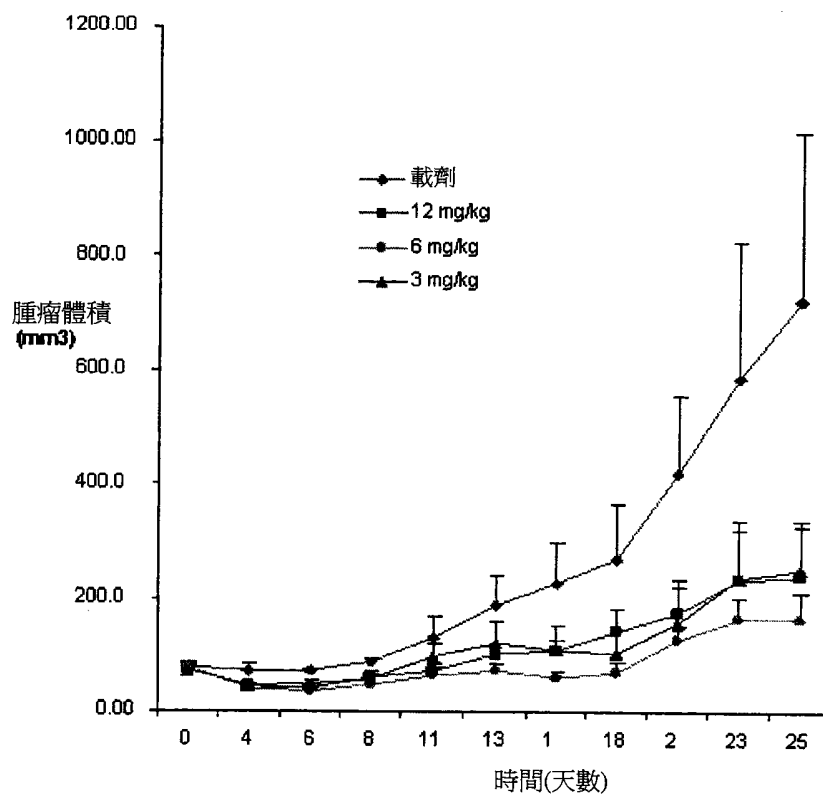
20 37. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物之立體化學係為“R”組態。



第 1A 圖



第 1B 圖



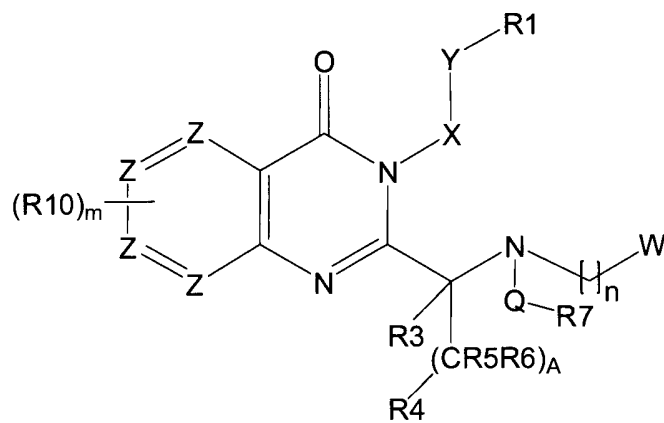
第 2 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)