201930268

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201930268 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107147570 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07D215/06 (2006.01)* *A61K31/47 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/12/29 中國大陸 201711478307.2
2018/06/29 中國大陸 201810754253.6

(71)申請人：大陸商杭州阿諾生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：李磐 LI, PAN (US) ；溫俏冬 WEN, QIAODONG (CN) ；王驥 WANG, JI (CN) ；甘泉 GAN, QUAN (CN) ；路楊 LU, YANG (CN) ；楊東暉 YANG, DONGHUI (CN)

(74)代理人：廖俊龍

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 135 頁

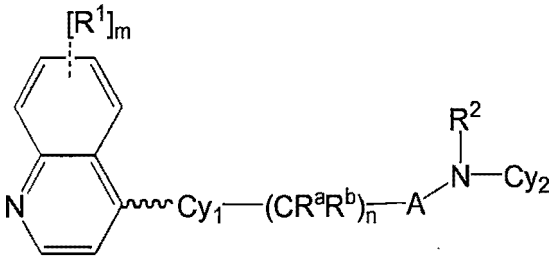
(54)名稱

吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑以及它們在醫學上的應用

INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE INHIBITORS AND THEIR USE IN MEDICINE

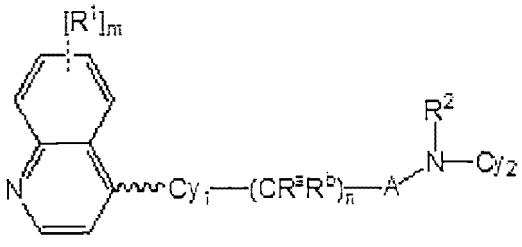
(57)摘要

本發明涉及式 I 所示的化合物，包含所述式 I 化合物的藥物組合物，其抑制吲哚胺 2,3-雙加氧酶的方法以及其在醫學上的用途。



式 (I)

The present invention relates to a compound of formula I, a pharmaceutical composition comprising said compound of formula I, a method of inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase and its use in medicine.



Formula (I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑以及它們在醫學上的應用

【技術領域】

【0001】本發明要求於 2017 年 12 月 29 日提交中國專利局、申請號為 201711478307.2、發明名稱為“吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑以及它們在醫學上的應用”的中國專利申請，以及於 2018 年 6 月 29 日提交中國專利局、申請號為 201810754253.6、發明名稱為“吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑以及它們在醫學上的應用” 的中國專利申請的優先權，其全部內容通過引用結合在本發明中。

【0002】本發明涉及一種對色氨酸代謝具有抑制活性的新型吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑，以及包含其作為活性成分的藥物組合物。

【先前技術】

【0003】色氨酸（TRP）是一種用於蛋白質生物合成的 α-氨基酸。它含有 α-氨基、α-羧酸基團和側鏈吲哚。它在人類必不可少的，人的身體不能合成它，而必須從飲食中獲得。色氨酸也是合成神經遞質 5-羥色胺（serotonin）和激素 N-乙醯-5-甲氧基色胺（melatonin）的前體。血紅素依賴酶吲哚胺 2,3-雙加氧酶（也叫 IDO, 或 IDO1）是肝外負責將色氨酸轉換為 N-甲醯基-犬尿氨酸的代謝酶，這是色氨酸代謝過程中的第一步，也是整個過程的限速步驟。N-甲醯基-犬尿氨酸是多種生物活性分子犬尿氨酸（kynurenine，或 Kyn）的前體，犬尿氨酸具有免疫調節功能（Schwarcz et al, Nat Rev Neurosci. 2012; 13(7):465）。

【0004】吲哚胺 2,3-雙加氧酶(IDO)廣泛表達於實體腫瘤(Uyttenhove et al, Nat Med. 2003; 10: 1269)，在原發癌和轉移癌細胞中也均有表達。在腫瘤中 IDO 由促炎因數誘導產生，包括由浸潤淋巴細胞產生的 I 型和 II 型干擾素(Tnani and Bayard, Biochim Biophys Acta. 1999; 1451(l):59; Mellor and Munn, Nat Rev Immunol 2004; 4(10):762; Munn, Front Biosci. 2012; 4:734)和轉化生長因數-β (TGF-β) (Pallotta et al,

Nat Immunol. 201 1; 12(9):870)。近年來，越來越多的證據表明，IDO 作為一種誘導型酶，在免疫細胞調節中起著主要作用。色氨酸水準的降低和犬尿氨酸的增加會抑制免疫效應細胞，並通過誘導和維持調節性 T 細胞促進適應性免疫抑制（Tregs; Munn, Front Biosci. 2012; 4:734）；免疫系統中色氨酸的濃度和 T 細胞正性相關。在腫瘤免疫微環境中，活化或過表達的 IDO 導致色氨酸耗竭，而後導致 T 細胞死亡、免疫系統失活，並最終導致發生腫瘤免疫耐受和免疫逃逸。現有研究表明，由 IDO 所導致的免疫平衡失調深入的參與了腫瘤的生成和進展。因而 IDO 受體已成為腫瘤等免疫治療的重要靶點。IDO 除了和腫瘤相關外，也和病毒感染、抑鬱、器官移植排斥或自身免疫性疾病相關(Johnson and Munn, Immunol Invest 2012; 41(6-7): 765)。因而，靶向 IDO 的藥物對於治療上述疾病也具有巨大價值。總之，開發具有活性和選擇性的 IDO 抑制劑，通過調節犬尿氨酸通道並維持身體內色氨酸水準來有效地治療由於犬尿氨酸途徑中的有害物質而產生的疾病，無論是作為單劑或聯合療法都很有必要。

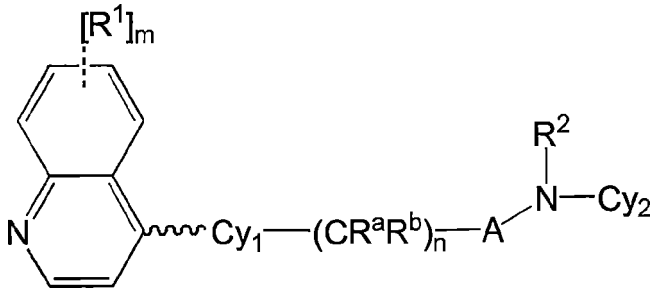
【0005】大量發表的臨床前資料也進一步證實了 IDO 在抗腫瘤免疫反應中的作用。IDO 抑制劑可用於啟動 T 細胞，因而提高 T 細胞被妊娠、惡性腫瘤或 HIV 等病毒抑制時 T 細胞的啟動。在癌細胞中強迫 IDO 誘導被證明具有生存優勢(Uyttenhove et al, Nat Med. 2003; 10: 1269)。另有體內研究表明，IDO 抑制劑在腫瘤生長中通過降低犬尿氨酸水準而減少對淋巴細胞的依賴(Liu et al, Blood. 2010; 115(17):3520)。臨床前研究還表明 IDO 抑制劑如果與其他腫瘤藥物聯用，如放療、化療或疫苗等等具有協同效果。(Koblish et al, Mol Cancer Ther. 2010; 9(2):489, Hou et al, Cancer Res. 2007; 67(2):792; Sharma et al, Blood. 2009; 1 13(24):6102).

【0006】IDO 抑制劑類抗腫瘤藥物的研究目前在全球範圍內已取得重要進展，如 INCB024360，NLG919 和 BMS-986205 均已進入臨床。但 INCB024360 由於存在毒副作用問題，致使現有臨床研究劑量（50mg bid, 或 100mg bid）是最佳劑量（300mg bid, 600mg bid）的 30%左右，臨床活性受到很大限制；同時 INCB024360 的毒性基團又是藥效團，INCB024360 及其衍生物存在毒性較大的問題。NLG919 的安全性較好，但 NLG919 的生物活性較差。BMS-986205 目前也已

經進入臨床，但是臨床資料有限，基於 BMS-986205，開展具有高生物活性、高安全性的新型化合物研究，這對於發現臨床治療活性更好如可能治癒腫瘤而非僅僅抑制腫瘤的新型 IDO 類腫瘤免疫治療藥物，具有非常重要的現實意義。

【發明內容】

【0007】本發明一方面提供一種如式 I 所示的化合物，



式（I）

【0008】其中∿∿表示：—、┅或者▬；

【0009】A 表示-C(O)-、-$S(O)_2$-或者-S(O)-；

【0010】其中，每個 R^1 各自獨立地選自氫原子、鹵素、羥基、硝基、氰基、磺酸基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵代 C_1-C_6烷基、鹵代 C_1-C_6烷氧基、鹵代 C_1-C_6環烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基羰基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基甲醯基、C_{1-6}烷基氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基甲醯基、氨磺醯基、C_{1-6}烷基氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基亞硫醯基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基、羥基 C_{1-6}烷基、羥基羰基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞硫醯基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基 C_{1-6}烷基、羥基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷氧基、氨基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基乙醯基、氨基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷氧基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基、羥基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷基氨基、氨基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基；或者相鄰的 R^1 相互環合形成 3-8 元環，該環中含有 0、1、2、3 個雜原子；

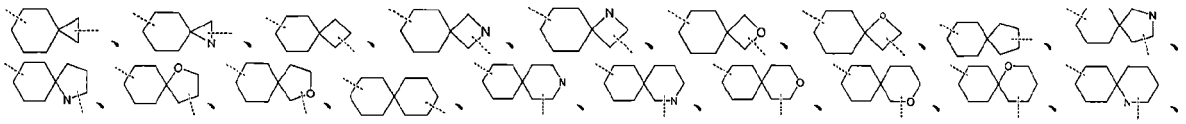
【0011】Cy_1選自被任意取代基取代的 5-15 元橋環基、5-15 元螺環基、5-15 元橋雜環基、或 5-15 元螺雜環基，所述的取代基為：鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基；

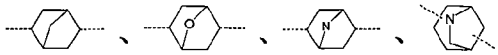
【0012】R^a、R^b、R^2各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基或 C_{3-6}環烷基；

【0013】Cy_2為含有一個或兩個以上的取代基的 C_5-C_{10}芳基、C_5-C_{10}雜芳基、C_5-C_{10}環烷基、C_5-C_{10}雜環烷基；所述的取代基可以選自鹵素、羥基、硝基、氰基、磺酸基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代 C_1-C_6烷基、鹵代 C_1-C_6烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷氧基羰基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基羰基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基甲醯基、C_{1-6}烷基氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基甲醯基、氨磺醯基、C_{1-6}烷基氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基亞硫醯基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基、羥基 C_{1-6}烷基、羥基羰基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞硫醯基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基 C_{1-6}烷基、羥基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷氧基、氨基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基乙醯基、氨基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷氧基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基、羥基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷基氨基、氨基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基、-S(O)C_{1-6}烷基；或者當兩個取代基相鄰時，能夠形成 3-8 元環，該 3-8 元環可以含有 0、1、2、3 個 O、S、N 原子；m、n 為 0、1、2、3、4。

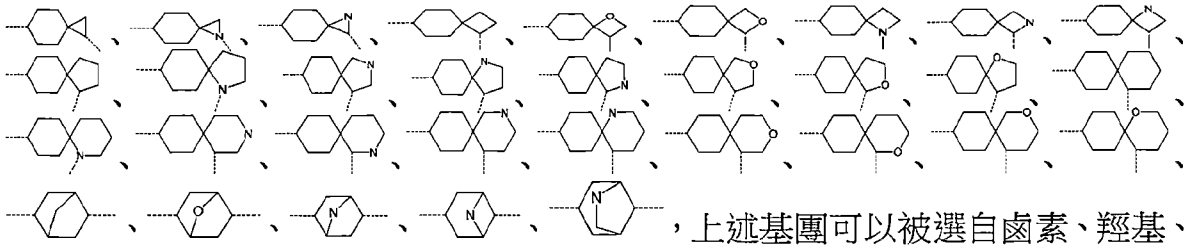
【0014】在本發明的另一技術方案中，Cy_1選自被取代基取代的 8-12 元螺環基或 8-12 元螺環基、8-12 元橋雜環基、或 8-12 元螺雜環基，所述的取代基為：鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基。

【0015】在本發明的另一技術方案中，Cy_1選自以下基團：

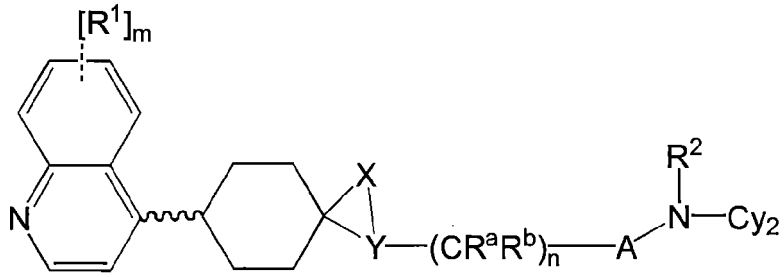


，上述基團可以被選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基的取代基取代。

【0016】在本發明的另一個技術方案中，Cy_1選自以下基團：

，上述基團可以被選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基的取代基取代。

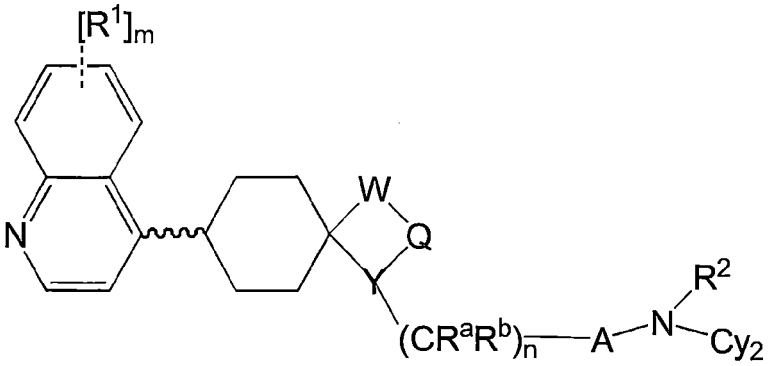
【0017】本發明一方面提供一種如式（II）所示的化合物，



式（II）

【0018】其中，R^1、R^2、R^a、R^b、Cy_2、m、n、A如式I所定義；X選自$(CR^cR^d)_o$，其中任意地CR^cR^d可以被O或NR^e所替代；Y選自CR^f或N；其中R^c、R^d、R^e、R^f分別各自獨立地選自氫或者C_{1-6}烷基；o選自0、1、2、3、4、5。

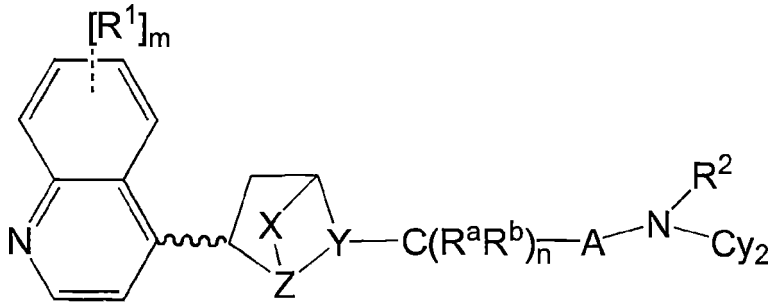
【0019】本發明一方面提供一種如式（III）所示的化合物，



式（III）

【0020】其中，W，Q 選自 CR^cR^d 或 NR^e,或 O；A、R^1、R^2、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、Cy_2、m、n、Y 如上述式（II）所定義。

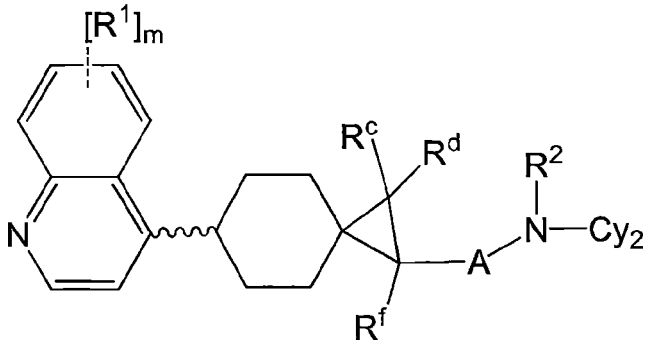
【0021】本發明另一方面還提供了一種如式（IV）所示的化合物，



式（IV）

【0022】其中，R^1、R^2、R^a、R^b、Cy_2、m、n、X、Y、A 如上述式（II）所定義；Z 選自$(CR^g)_p$，其中任意的 CR^g 可以被 N 所替代；R^g 分別各自獨立地選自氫或者 C_{1-6}烷基；p 選自 0、1、2、3、4、5。

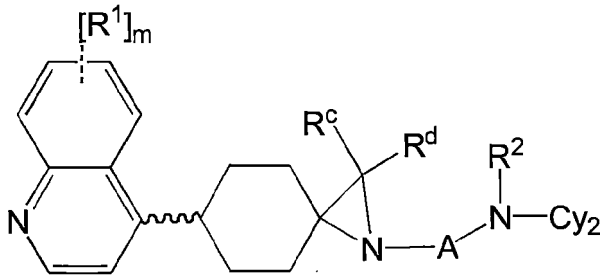
【0023】在本發明的優選技術方案中，具有如式（V）結構：



式（V）

【0024】其中 R^1、R^2、R^c、R^d、R^f、Cy_2、m、A 如上述式（II）所定義。

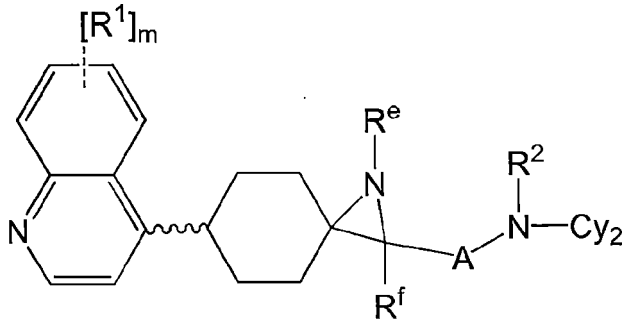
【0025】在本發明的優選技術方案中，具有如式（VI）結構：



式（VI）

【0026】其中 R^1、R^2、R^c、R^d、Cy_2、m、A 如上述式（II）所定義。

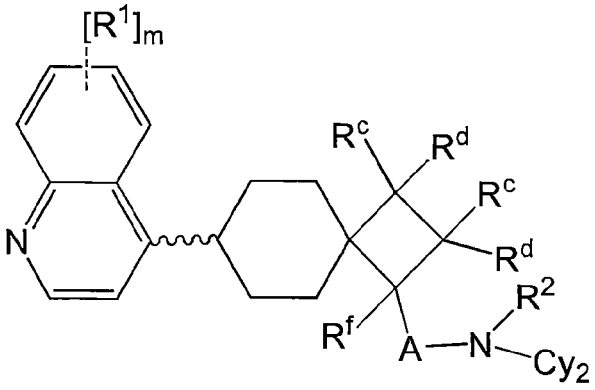
【0027】在本發明的優選技術方案中，具有如式（VII）結構：



式（VII）

【0028】其中 R^1、R^2、R^c、R^d、Cy_2、m、A 如上述式（II）所定義。

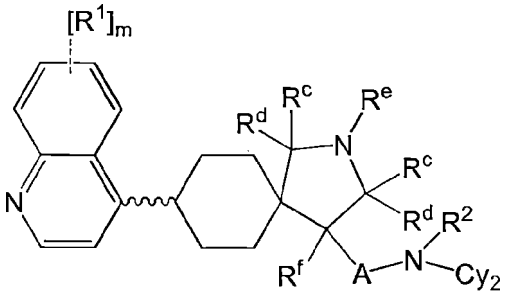
【0029】在本發明的優選技術方案中，具有如式（VIII）結構：



式（VIII）

【0030】其中 R^1、R^2、R^c、R^d、R^f、Cy_2、m、A 如上述式（II）所定義。

【0031】在本發明的優選技術方案中，具有如式（IX）結構：



式（IX）

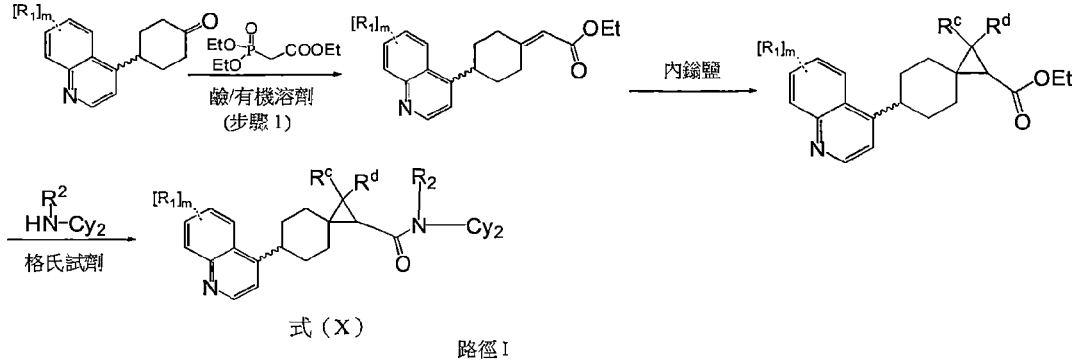
【0032】其中 R^1、R^2、R^c、R^d、R^e、R^f、Cy_2、m、A 如上述式（II）所定義。

【0033】在本發明的技術方案中，～表示—、┅或者▬；

【0034】在本發明的技術方案中，～優選為┅。

【0035】在本發明的技術方案中，A 選自-C(O)-或 $S(O)_2$-。

【0036】本發明還提供了一種具有式（X）結構的化合物的製備方法：



式（X）

路徑 I

【0037】在路徑 I 反應中：

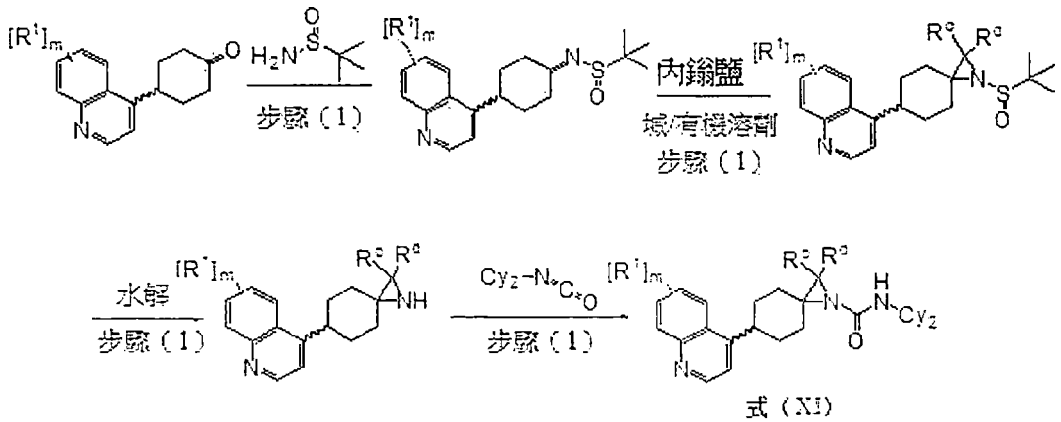
【0038】其中步驟（1）所使用的鹼選自無機鹼或有機鹼，包括但不限於：氫化鈉、氫化鈣、氨基鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫化鋁鋰、叔丁基鋰、叔丁基鉀、叔丁醇鉀、二異丙基氨基鋰、氫氧化銫或其任意組合；

【0039】其中步驟（1）所使用的有機溶劑包括但不限於：1,4-二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、DMSO、DMF、THF、丙酮、甲醇、乙醇或其任意組合；

【0040】其中步驟（2）所使用的內鎓鹽選自硫葉立德或者磷葉立德；

【0041】其中步驟（3）所使用的格氏試劑選自 CH_3MgCl、CH_3MgBr、C_2H_5MgCl、C_2H_5MgBr、*i*-PrMgCl、*i*-PrMgBr，$PhCH_2MgCl$、$PhCH_2MgBr$ 或其任意組合。

【0042】本發明還提供了一種具有式（XI）結構的化合物的製備方法：



式（XI）

路徑 II

【0043】在路徑 II 反應中：

【0044】其中步驟（1）所使用的催化劑選自鈦酸甲酯、鈦酸乙酯、鈦酸正丙酯、鈦酸異丙酯、鈦酸丁酯或其任意組合；

【0045】其中步驟（2）所使用的鹼選自無機鹼或有機鹼，包括但不限於：氫化鈉、氫化鈣、氨基鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫化鋁鋰、叔丁基鋰、叔丁基鉀、叔丁醇鉀、二異丙基氨基鋰、氫氧化銫或其任意組合；

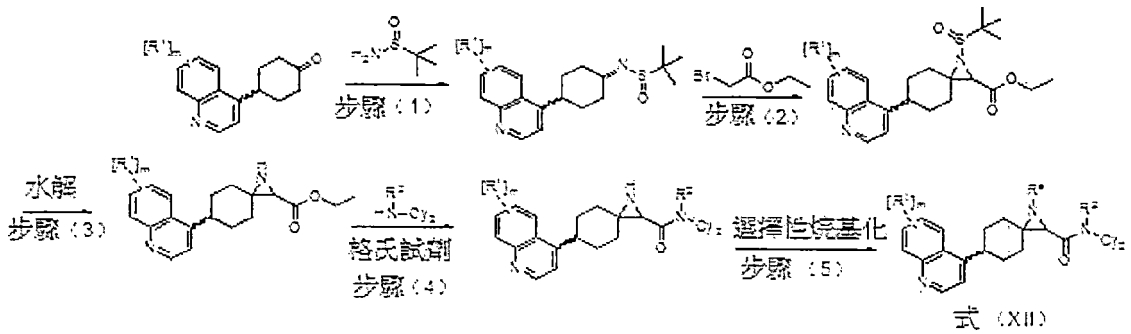
【0046】其中步驟(2)所使用的有機溶劑包括但不限於：1,4-二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、DMSO、DMF、THF、丙酮、甲醇、乙醇或其任意組合；

【0047】其中步驟（2）所使用的內鎓鹽選自硫葉立德或者磷葉立德；

【0048】其中步驟（3）的水解是在酸性條件下進行的，所述的酸選自但不限於鹽酸、硫酸、氫溴酸、草酸、檸檬酸、甲酸、乙酸或者其任意組合；

【0049】其中步驟(4)所使用的有機溶劑包括但不限於：1,4-二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、DMSO、DMF、、THF、丙酮、甲醇、乙醇或其任意組合。

【0050】本發明還提供了一種具有式（XII）結構的化合物的製備方法：



路徑 III

【0051】在路徑 III 中：

【0052】其中步驟（1）所使用的催化劑選自鈦酸甲酯、鈦酸乙酯、鈦酸正

丙酯、鈦酸異丙酯、鈦酸丁酯或其任意組合；

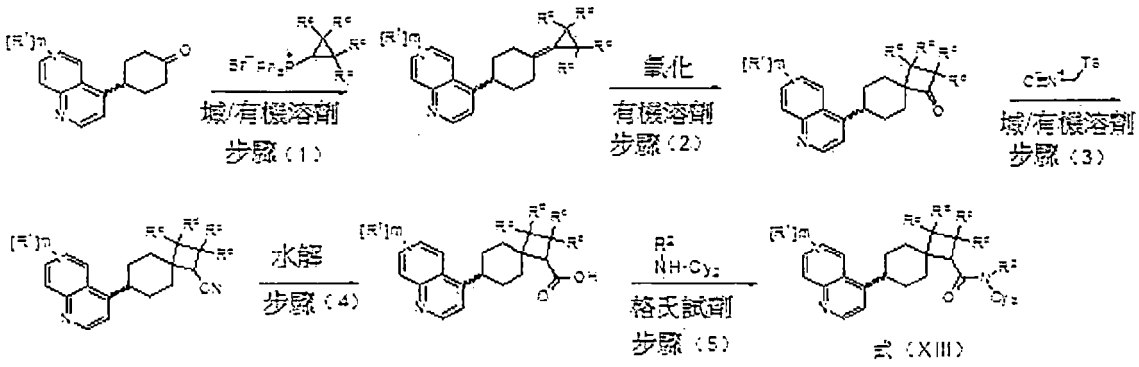
【0053】其中步驟（2）所非親核性強鹼作用下進行的，所述的非親核性強鹼選自但不限於二異丙基氨基鋰、二乙基氨基鋰、異丙基環已基氨基鋰、二環已基氨基鋰、2,2,6,6-四甲基呱啶子基鋰、六甲基二矽基氨基鋰；

【0054】其中步驟（3）所述的水解反應是在酸性條件下進行的，所述的酸選自但不限於鹽酸、硫酸、氫溴酸、草酸、檸檬酸、甲酸、乙酸或者其任意組合；

【0055】其中步驟(4)所使用的格氏試劑選自 CH_3MgCl、CH_3MgBr、C_2H_5MgCl、C_2H_5MgBr、*i*-PrMgCl、*i*-PrMgBr，$PhCH_2MgCl$、$PhCH_2MgBr$ 或其任意組合；

【0056】其中，當進行步驟（5）中所述的烷基化反應時，所述的烷基化反應試劑選自鹵代烷基，所述反應是在路易士酸作為催化劑下進行的，所述路易士酸優選為 $AlCl_3$、$FeCl_2$、$CuCl_2$。

【0057】本發明還提供了一種具有式（XIII）結構的化合物的製備方法：



路徑 IV

【0058】在路徑 IV 中：

【0059】其中步驟（1）和步驟（3）中所使用的鹼選自無機鹼或有機鹼，包括但不限於：氫化鈉、氫化鈣、氨基鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫化鋁鋰、叔丁基鋰、叔丁基鉀、叔丁醇鉀、二異丙基氨基鋰、氫氧化鋇或其任意組合；

【0060】其中步驟（1）至步驟（3）中所使用的有機溶劑包括但不限於：1,4-二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、DMSO、DMF、、THF、丙酮、

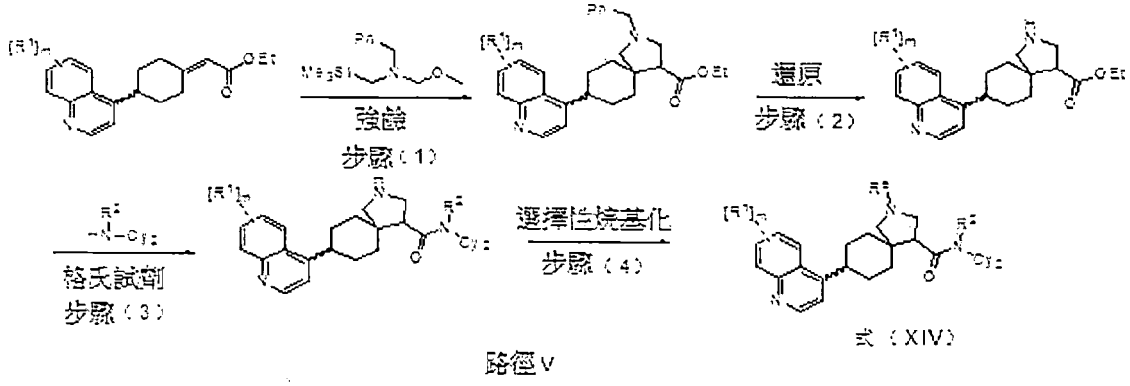
甲醇、乙醇或其任意組合；

【0061】其中步驟(2)所使用的氧化劑選自但不限於間氯過氧苯甲酸、CrO_3、$KMnO_4$、MnO_2、$NaCr_2O_7$、HIO_4、$PbAc_4$、OsO_4、雙氧水或其任意組合；

【0062】其中步驟（4）所述的水解反應是在酸性條件下進行的，所述的酸選自但不限於鹽酸、硫酸、氫溴酸、草酸、檸檬酸、甲酸、乙酸或者其任意組合；

【0063】其中步驟(5)所使用的格氏試劑選自 CH_3MgCl、CH_3MgBr、C_2H_5MgCl、C_2H_5MgBr、*i*-PrMgCl、*i*-PrMgBr，$PhCH_2MgCl$、$PhCH_2MgBr$ 或其任意組合。

【0064】本發明還提供了一種具有式（XIV）結構的化合物的製備方法：



路徑V

【0065】在路徑 V 中：

【0066】其中步驟(1)是在鹼金屬氟化物或鹼土金屬氟化物存在下進行的，所述的鹼金屬氟化物選自但不限於 LiF、NaF、KF、MgF_2、CaF_2；

【0067】其中步驟(2)的還原反應可以為鈀碳催化加氫還原，也可以為 Na/液氨還原；

【0068】其中步驟(3)所使用的格氏試劑選自 CH_3MgCl、CH_3MgBr、C_2H_5MgCl、C_2H_5MgBr、*i*-PrMgCl、*i*-PrMgBr，$PhCH_2MgCl$、$PhCH_2MgBr$ 或其任意組合；

【0069】其中，當進行步驟（4）中所述的烷基化反應時，所述的烷基化反應試劑選自鹵代烷基，所述反應是在路易士酸作為催化劑下進行的，所述路易士酸優選為 $AlCl_3$、$FeCl_2$、$CuCl_2$。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0070】在本文中，當提及具有特定結構式的“化合物”時，一般地還涵蓋其立體異構體、非對映異構體、對映異構體、外消旋混合物和同位素衍生物。本領域技術人員公知，一種化合物的鹽、溶劑合物、水合物是化合物的替代性存在形式，它們都可以在一定條件下轉化為所述化合物，因此在本文中當提到一種化合物時，一般地還包括它的可藥用鹽，進而還包括其溶劑合物和水合物。相似地，在本文中當提到一種化合物時，一般地還包括其前藥、代謝產物和氮氧化物。

【0071】當本發明的化合物形成藥學上可接受的鹽的形式，所述鹽使用但不限於以下的無機酸或有機酸而形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水楊酸、甲磺酸、苯磺酸和甲苯磺酸。

【0072】本發明的藥學上可接受的鹽可通過常規方法製備，例如通過將本發明的化合物溶解於與水可混溶的有機溶劑（例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈），向其中添加過量的有機酸或無機酸水溶液，以使得鹽從所得混合物中沉澱，從中除去溶劑和剩餘的游離酸，然後分離所沉澱的鹽。

【0073】本發明提供了本發明化合物在製備用於預防或治療癌症、腫瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介導性疾病的藥物中的用途。

【0074】此外，本發明提供了用於預防或治療癌症、腫瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介導性疾病的藥物組合物，其包含本發明化合物作為活性成分。

【0075】此外，本發明提供了一種用於預防或治療癌症、腫瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介導性疾病的方法，其包括向有此需要的哺乳動物施用本發明化合物。

【0076】其中，腫瘤或癌症選自但不限於皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌、肺癌、骨癌、腦癌、神經細胞瘤、直腸癌、

結腸癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遺傳性非息肉性結直腸癌、食管癌、唇癌、喉癌、下嚥癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、腦腫瘤諸如成膠質細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、成神經管細胞瘤和外周神經外胚層腫瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒細胞白血病(CML)、成人 T 細胞白血病淋巴瘤、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底細胞瘤、畸胎瘤、成視網膜細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤因肉瘤或漿細胞瘤。

【0077】當將本發明化合物或其可藥用鹽與另一種用於治療癌症或腫瘤的抗癌劑組合施用時，本發明化合物或其可藥用鹽可提供增強的抗癌作用。

【0078】用於治療癌症或腫瘤的抗癌劑的代表性實例可包括但不限於細胞信號轉導抑制劑（例如苯丁酸氮芥、美法侖、環磷醯胺、異環磷醯胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲佐菌素、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、達卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他濱、甾基嘌呤、氟達拉濱、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、多西紫杉醇、拓撲替康、伊立替康、依託泊苷、曲貝替定、更生黴素、多柔比星、表柔比星、道諾黴素、米托蒽醌、博來黴素、絲裂黴素 C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林類似物、甲地孕酮、強的松、地塞米松、甲潑尼龍、沙利度胺、干擾素 α、亞葉酸鈣、西羅莫司、西羅莫司脂化物、依維莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、達拉菲尼、達可替尼、達努塞替、達沙替尼、多維替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依魯替尼、埃克替尼、伊馬替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、馬賽替尼、momelotinib、莫替沙尼、來那替尼、尼祿替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普納替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、盧梭利替尼、塞卡替尼、saridegib、

索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃紮尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、維利帕尼、威羅菲尼、維莫德吉、volasertib、阿侖單抗、貝伐單抗、貝倫妥單抗維多汀、卡妥索單抗、西妥昔單抗、地諾單抗、吉妥珠單抗、伊匹單抗、尼妥珠單抗、奧法木單抗、帕尼單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗或它們的任意組合）。

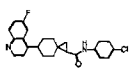
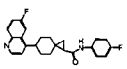
【0079】本發明還涉及一種抑制吲哚胺 2,3-雙加氧酶的方法，包括使本發明所述的化合物或者藥物組合物暴露於吲哚胺 2,3-雙加氧酶。

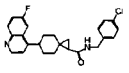
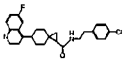
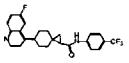
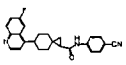
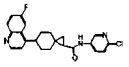
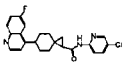
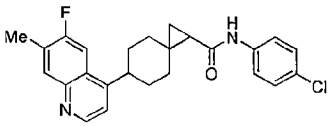
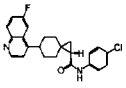
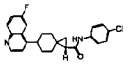
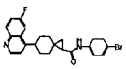
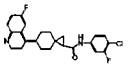
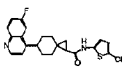
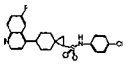
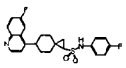
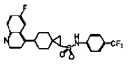
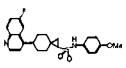
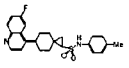
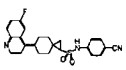
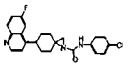
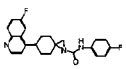
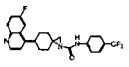
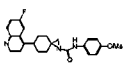
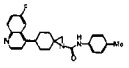
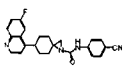
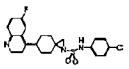
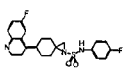
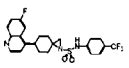
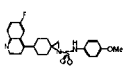
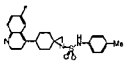
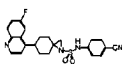
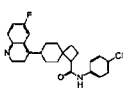
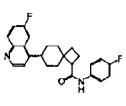
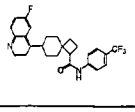
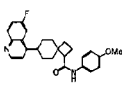
【0080】本發明的化合物或其可藥用鹽可作為活性成分通過口服或腸胃外施用，其有效量的範圍為在哺乳動物包括人（體重約 70kg）的情況下 0.1 至 2,000 mg/kg 體重/天、優選 1 至 1,000 mg/kg 體重/天，並且每天以單次或 4 次分次劑量，或者遵循/不遵循預定時間施用。活性成分的劑量可根據多個相關因素（例如待治療物件的情況、疾病類型和嚴重性、施用速率和醫生意見）進行調整。在某些情況下，小於以上劑量的量可能是合適的。如果不引起有害的副作用則可使用大於以上劑量的量並且該量可以每天以分次劑量施用。

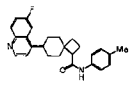
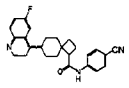
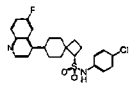
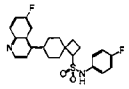
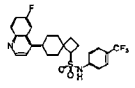
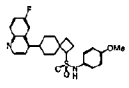
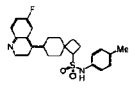
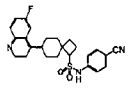
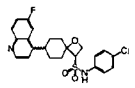
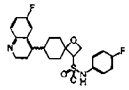
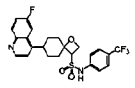
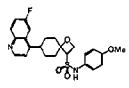
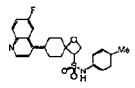
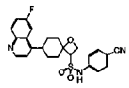
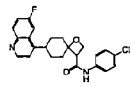
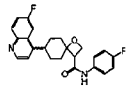
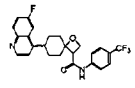
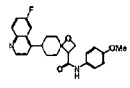
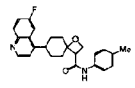
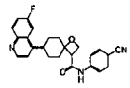
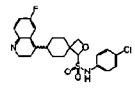
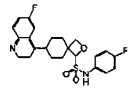
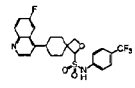
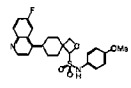
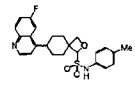
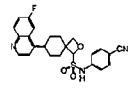
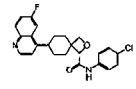
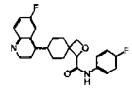
【0081】可根據常規方法中的任何一種將本發明藥物組合物配製成用於口服施用或腸胃外施用（包括肌內、靜脈內和皮下途徑）的片劑、顆粒、粉末、膠囊、糖漿、乳劑或微乳劑的形式。

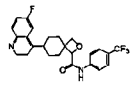
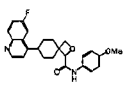
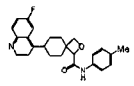
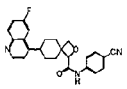
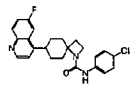
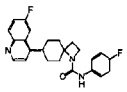
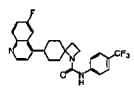
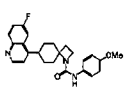
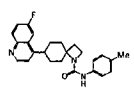
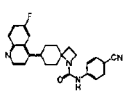
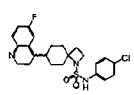
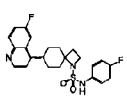
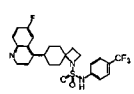
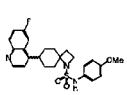
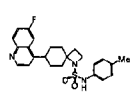
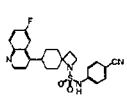
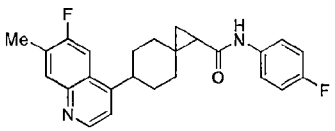
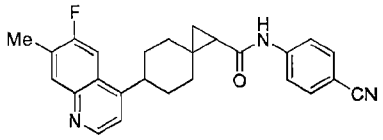
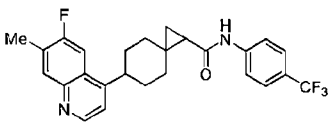
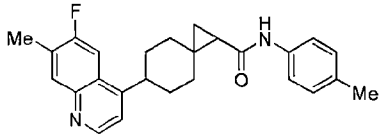
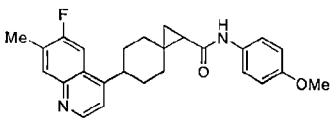
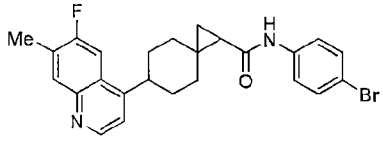
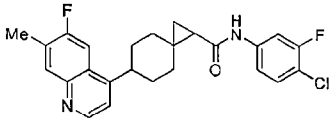
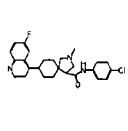
【0082】用於口服施用的本發明藥物組合物可通過將活性成分與例如以下的載體混合來製備：纖維素、矽酸鈣、玉米澱粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸鈣、硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、明膠、滑石、表面活性劑、助懸劑、乳化劑和稀釋劑。在本發明的注射組合物中採用的載體的實例是水、鹽溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖樣溶液（glucose-like solution）、醇、二醇、醚（例如，聚乙二醇 400）、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性劑、助懸劑和乳化劑。

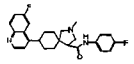
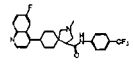
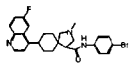
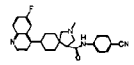
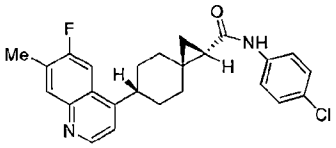
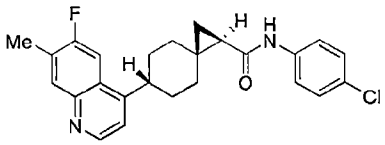
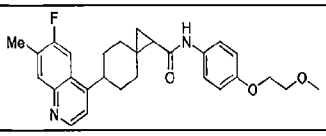
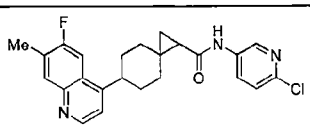
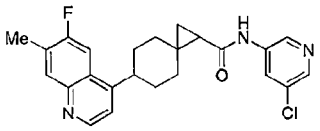
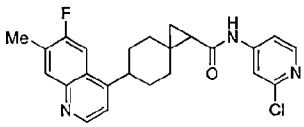
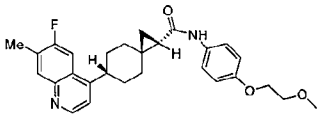
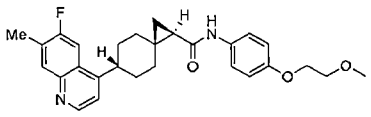
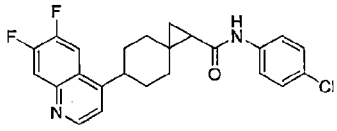
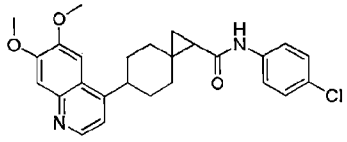
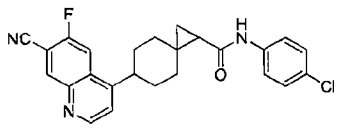
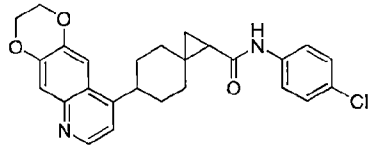
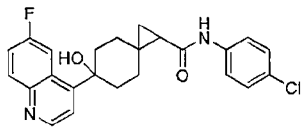
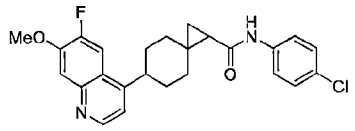
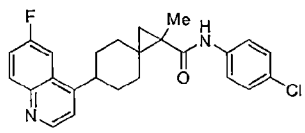
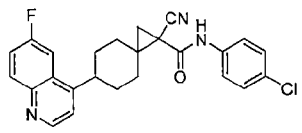
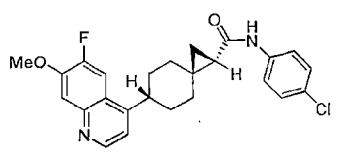
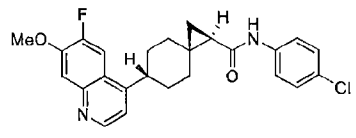
【0083】實施例

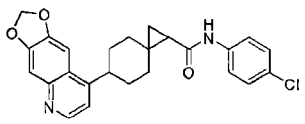
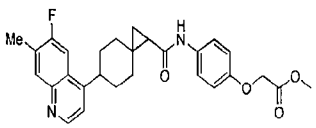
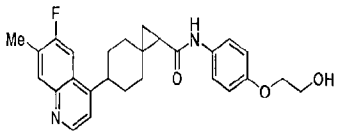
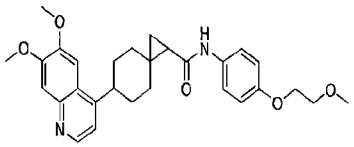
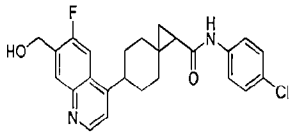
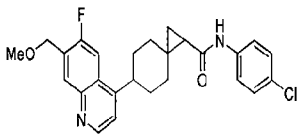
編號	化合物結構	編號	化合物結構
1		2	

3		4	
5		6	
7		8	
9		10a	
10b		11	
12		13	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

36		37	
38		39	
40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	

64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

110		111	
112		113	
114		115	

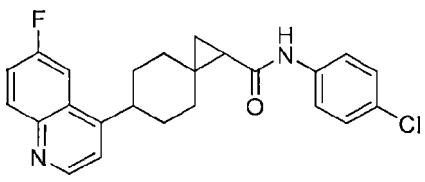
【0084】設計和反應實例

【0085】本發明的化合物可參照下面說明通過所知步驟合成得到。所有購買的溶劑和試劑都未經過處理而直接使用。所有合成的化合物可以通過，但不限於以下方法分析驗證： LCMS (liquid chromatography mass spectrometry，液相質譜)和 NMR (nuclear magnetic resonance，核磁共振)。核磁共振(NMR)由 Bruker AVANCE-500 核磁儀測定，測定時所用的氘代溶劑為氘代二甲基亞碸(d_6-DMSO)、氘代氯仿($CDCl_3$)，四甲基矽烷(TMS)作為內標物。以下縮寫表示各種類型的分裂峰：單峰(s)、雙重峰(d)、三重峰(t)、多重峰(m)、寬峰(br)。質譜(MS)的測定採用 Thermo Fisher-MSQ Plus 液質聯用儀。通用合成分析和實例描述如下：

【0086】實施例 1

【0087】N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【0088】N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



【0089】第一步：將 1,4-環己二酮單乙二醇縮酮(10.0 g, 64.03 mmol)溶於 250 mL 甲基叔丁基醚中，加入 N-苯基雙(三氟甲烷磺醯)亞胺(22.9 g, 64.03 mmol)。將反應液冷卻至-78℃，在氮氣氛下往反應液中滴加雙(三甲基矽基)氨基鈉 (2 mol/L 四氫呋喃溶液) (32 mL, 64.03 mmol)。滴加完畢後反應液在該溫度下繼續攪拌 60 分鐘，然後將反應液升至室溫，攪拌過夜直至 TLC 檢測反應原料消耗完全。反應液用 3 mL 硫酸氫鉀水溶液淬滅，過濾除去固體，濃縮濾液。向殘餘液中加入 3 mL 甲基叔丁基醚，有機層用 45 mL 氫氧化鈉(5%)溶液洗三次，50 mL 飽和食鹽水洗一次。有機層用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物 1a (17.23 g)，橘紅色油狀液體，收率 93%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.66 (J = 4.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 1.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

【0090】第二步：將化合物 1a(13 g, 45.1 mmol)溶於 100 mL 二氧六環中，依次加入聯硼酸頻那醇酯(14.9 g, 58.64 mmol)，醋酸鉀(13.3 g, 135.3 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.65 g, 2.26 mmol)。反應混合物在氮氣氛下回流反應過夜。然後蒸幹反應溶劑二氧六環，加入乙酸乙酯，用矽藻土過濾，濾液濃縮之後用快速過柱機分離得到化合物 1b (7.6 g)，淡黃色固體，收率 63%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.48 - 6.45 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 4H), 1.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.25 (s, 12H).

【0091】第三步：將化合物 1b(5.7 g, 21.48 mmol)溶於 60 mL/15 mL 二氧六環/水中，依次加入 4-氯-6-氟喹啉(3.0 g, 16.53 mmol)，碳酸鉀(6.8 g, 49.56 mmol)和 Pd(PPh3)4 (954 mg, 0.83mmol)。反應混合物在氮氣氛下回流反應過夜。然後濃縮反應液，用乙酸乙酯萃取，有機相濃縮之後用快速過柱機分離得到化合物 1c (2.42 g)，淡黃色液體，收率 51%。MS (ESI): m/z 286.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.08 - 40.6 (m, 4H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

【0092】第四步：將化合物 1c(2.42 g, 8.49 mmol)溶於 45 mL 異丙醇中，加入 10%鈀碳(300 mg)。反應混合物在氫氣氛下加熱至 55℃反應過夜。然後用矽藻土濾除鈀碳，濾液濃縮得到粗品化合物 1d (2.04 g)，漿狀液體，收率 84%，直接用

於下一步反應。MS (ESI): m/z 288.1 $(M+H)^+$.

【0093】第五步：將化合物 1d(2.04 g, 7.11 mmol)溶於 36 mL 丙酮中，加入 9 mL 4mol/L 鹽酸。反應混合物加熱至 45℃反應過夜。然後蒸除溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 1e (1.17 g)，淡黃色固體，收率 67%。MS (ESI): m/z 244.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 4H), 2.41 - 2.34 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H).

【0094】第六步：將膦醯基乙酸三乙酯(968 mg, 4.32 mmol)溶於 16 mL 超幹四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(415 mg, 4.32 mmol)。10 分鐘後，將化合物 1e (1 g, 4.12 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 1f (1.18 g)，白色固體，收率 92%。MS (ESI): m/z 314.0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0095】第七步：將 NaH (383 mg, 9.57 mmol)加入 15 mL 二甲基亞碸中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(2.11 g, 9.57 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 1f (1.0 g, 3.19 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在室溫條件下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 1g (820 mg)，無色油狀液體，收率 78 %。MS (ESI): m/z 328.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.17 (td, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz,

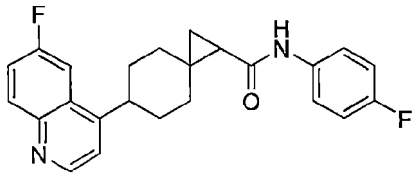
3H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 1.00 (dd, *J*= 8.0, 4.5 Hz, 1H).

【0096】第八步：將 4-氯苯胺(94 mg, 0.73 mmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入 2mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.4 mL, 0.73 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 1g (60 mg, 0.18mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 1(16.04 mg)，白色固體，產率 21%。MS (ESI): m/z 408.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.81 (s,1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.78 (d, *J*= 12.5 Hz, 1H), 1.72 (t, *J*= 6.5 Hz, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 1H).

【0097】實施例 2

【0098】N-(4-fluorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【0099】N-(4-氟苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



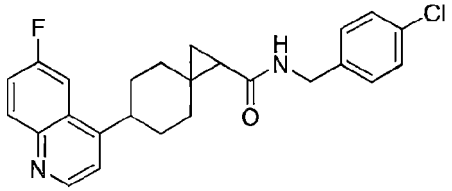
【00100】 化合物 2 的合成同化合物 1，將 4-氟苯胺替代實施例 1 中的 4-氯苯胺。得到化合物 2 (16.97 mg)，白色固體，收率 22%。MS (ESI): m/z 393.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.20 (t, *J*= 12.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.78 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 1.72 (t, *J*= 6.5 Hz, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 2H), 0.94 - 0.89 (m, 1H).

【00101】 實施例 3

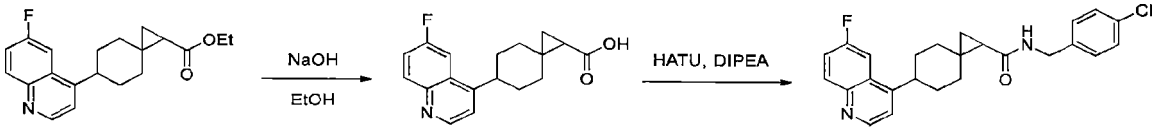
【00102】 N-(4-chlorobenzyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-

carboxamide

【00103】 N-(4-氯苄基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



【00104】 化合物 3 的合成從實施例 1 中的中間體 1g 出發，經由以下步驟製備：



1g 3a 3

【00105】 第一步：將化合物 1g(200 mg, 0.61 mmol)溶於 10 mL 乙醇中，加入 4 mL 2 mol/L 氫氧化鈉溶液。反應液加熱至 50℃，反應 2 小時。待反應液冷卻至室溫，用 4 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=1。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 3a(150 mg)，白色固體，產率 83%。MS (ESI): m/z 300.0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 12.02 (br, 1H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.51 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

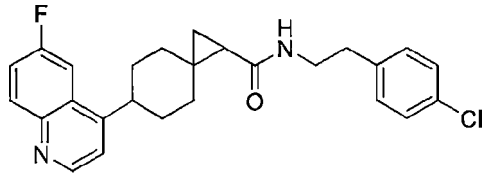
【00106】 第二步：將化合物 3a(40 mg, 0.13 mmol)溶於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中，依次加入二異丙基乙胺(52 mg, 0.39 mmol)和 HATU(61 mg, 0.16 mmol)，在室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入 4-氯苄胺(57 mg, 0.39 mmol)，繼續在室溫下攪拌反應 2 小時。向反應液中加入 20 mL 水淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 3(6.34 mg)，白色固體，收率 11%。MS (ESI): m/z 423.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz,

*d*6-DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 4.44 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 15.0 Hz, 5.0 Hz,1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.63 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H),1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H), 1.08 - 0.96 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 1H).

【00107】 實施例 4

【00108】 N-(4-chlorophenethyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00109】 N-(4-氯苯乙基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺

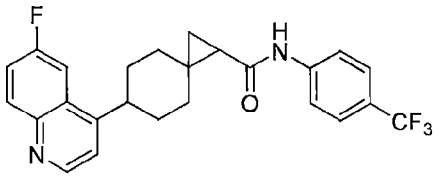


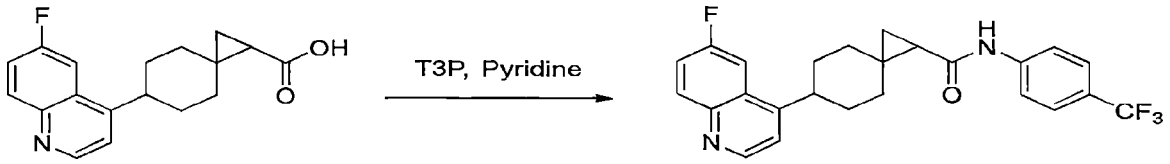
【00110】 化合物 4 的合成同化合物 3，將 4-氯苯乙胺替代實施例 3 中的 4-氯苄胺。得到化合物 4 (17.15 mg)，白色固體，收率 29%。MS (ESI): m/z 437.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.11 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.67 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 1H).

【00111】 實施例 5

【00112】 6-(6-fluoroquinolin-4-yl)-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00113】 6-(6-氟喹啉-4-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺

【00114】 化合物 5 的合成從實施例 3 中的中間體 3a 出發，經  由以下步驟製備：



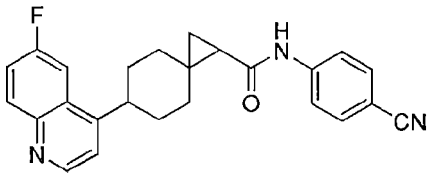
3a 5

【00115】 將化合物 3a(40 mg, 0.13 mmol)溶於 5 mL 乙酸乙酯中，依次加入吡啶(32 mg, 0.39 mmol)和三丙基磷酸酐(127 mg, 0.33 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。然後加入 4-三氟甲基苯胺(65 mg, 0.39 mmol)，繼續在室溫下攪拌反應過夜。向反應液中加入 2 mL 2 mol/L 氫氧化鈉溶液，再加入 20 mL 水稀釋，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 5(2.65 mg)，白色固體，收率 5%。MS (ESI): m/z 437.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 4H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 0.99 – 0.95 (m, 1H).

【00116】 實施例 6

【00117】 N-(4-cyanophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00118】 N-(4-氰基苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



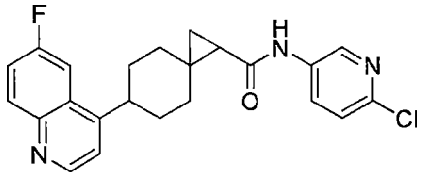
【00119】 化合物 6 的合成同化合物 5，將 4-氨基苯腈替代實施例 5 中的

4-三氟甲基苯胺。得到化合物 6 (28.36 mg)，白色固體，收率 53%。MS (ESI): m/z 400.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 1H).

【00120】 實施例 7

【00121】 N-(6-chloropyridin-3-yl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00122】 N-(6-氯吡啶-3-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺

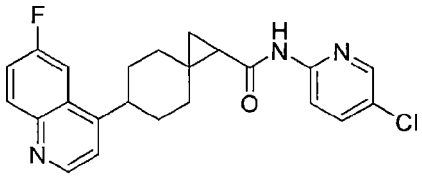


【00123】 化合物 7 的合成同化合物 5，將 3-氨基-6-氯吡啶替代實施例 5 中的 4-三氟甲基苯胺。得到化合物 7 (7.07 mg)，白色固體，收率 13%。MS (ESI): m/z 410.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 8.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 1H).

【00124】 實施例 8

【00125】 N-(5-chloropyridin-2-yl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

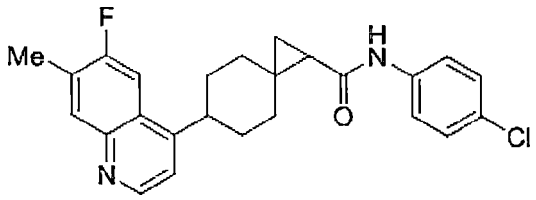
【00126】 N-(5-氯吡啶-2-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺

【00127】 化合物 8 的合成同化合物 5，將 2-氨基-5-氯吡啶替代  實施例 5 中的 4-三氟甲基苯胺。得到化合物 8 (19.54 mg)，白色固體，收率 36%。MS (ESI): m/z 410.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.19 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 5H), 1.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 1H), 1.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 1H).

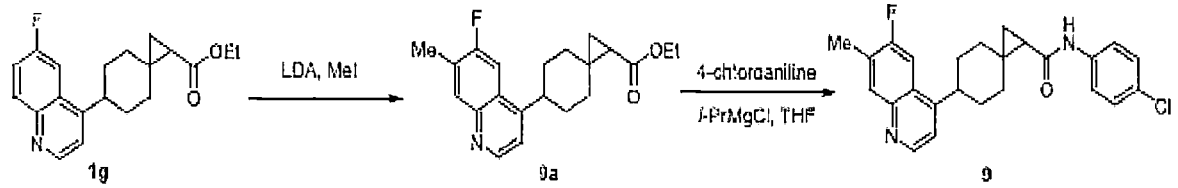
【00128】 實施例 9

【00129】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00130】 N-(4-氯苯基)-6-(6-氟-7-甲基喹啉-4-基)-螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



【00131】 化合物 9 的合成從實施例 1 中的中間體 1g 出發，經由以下步驟製備：



【00132】 第一步：在-78℃條件下，將正丁基鋰(2.5 M, 0.5 mL, 1.22 mmol)滴加到二異丙胺(123 mg, 1.22 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液中。再向其中滴加化合物 1g (200 mg, 0.61 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 1 小時。然後向反應液中滴加碘甲烷(173 mg, 1.22 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液，反應維持在

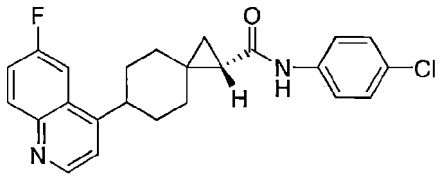
-78℃半小時後升至室溫，攪拌過夜。用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 9a (24 mg)，無色油狀液體，收率 12%。MS (ESI): m/z 342.4 $(M+H)^+$.

【00133】 第二步：將 4-氯苯胺(36 mg, 0.28 mmol)溶於四氫呋喃(2 mL)中，在 0℃冰浴下加入 2.0 mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.2 mL, 0.28 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 9a (24 mg, 0.07 mmol)的四氫呋喃(1 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 9 (12.01 mg)，白色固體，收率 41%。MS (ESI): m/z 423.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.80 – 7.56 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.17 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.92 (m, 1H).

【00134】 實施例 10

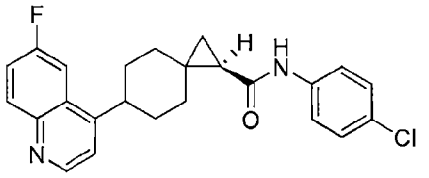
【00135】 (S)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide (10a)

【00136】 (S)-N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺(10a)



【00137】 (R)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide (10b)

【00138】 (R)-N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺(10b)



【00139】 化合物 10a 和化合物 10b 由實施例 1 中化合物 1 經過手性柱拆分得到，絕對構型未確定。其中，化合物 10a 對應手性拆分中的前者（保留時間 3.027 分鐘），化合物 10b 對應手性拆分中的後者（保留時間 3.842 分鐘）。

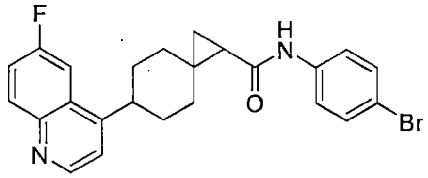
【00140】 化合物 10a：MS (ESI): m/z 409.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.20 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 1H).

【00141】 化合物 10b：MS (ESI): m/z 409.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.20 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 1H).

【00142】 實施例 11

【00143】 N-(4-bromophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00144】 N-(4-溴苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



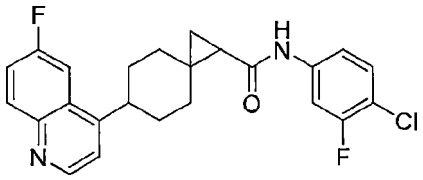
【00145】 化合物 11 的合成同化合物 5，得到化合物 11(22.4 mg)，白色固體，收率 45%。MS (ESI): m/z 454.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.20 (td, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 1H),

1.10 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 0.93 (dd, J= 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00146】 實施例 12

【00147】 N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00148】 N-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺

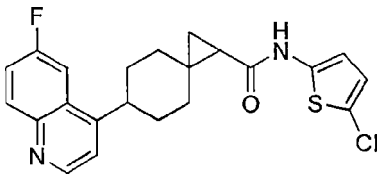


【00149】 化合物 12 的合成同化合物 5，得到化合物 12(20.8 mg)，白色固體，收率 48%。MS (ESI): m/z 428.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.80 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 9.5 Hz, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 4H), 1.77 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 1.71 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.18 – 1.14 (m, 1H), 1.11 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 0.98 – 0.94 (m, 1H).

【00150】 實施例 13

【00151】 N-(5-chlorothiophen-2-yl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00152】 N-(5-氯噻吩-2-基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



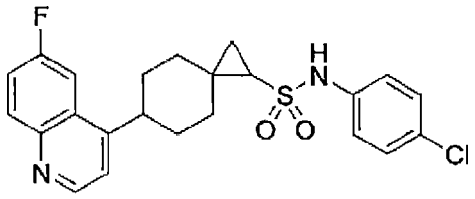
【00153】 化合物 13 的合成同化合物 5，得到化合物 13(17.8 mg)，白色固體，收率 42%。MS (ESI): m/z 415.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.81 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J= 11.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J

= 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.97 – 1.74 (m, 5H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.02 – 0.98 (m, 1H).

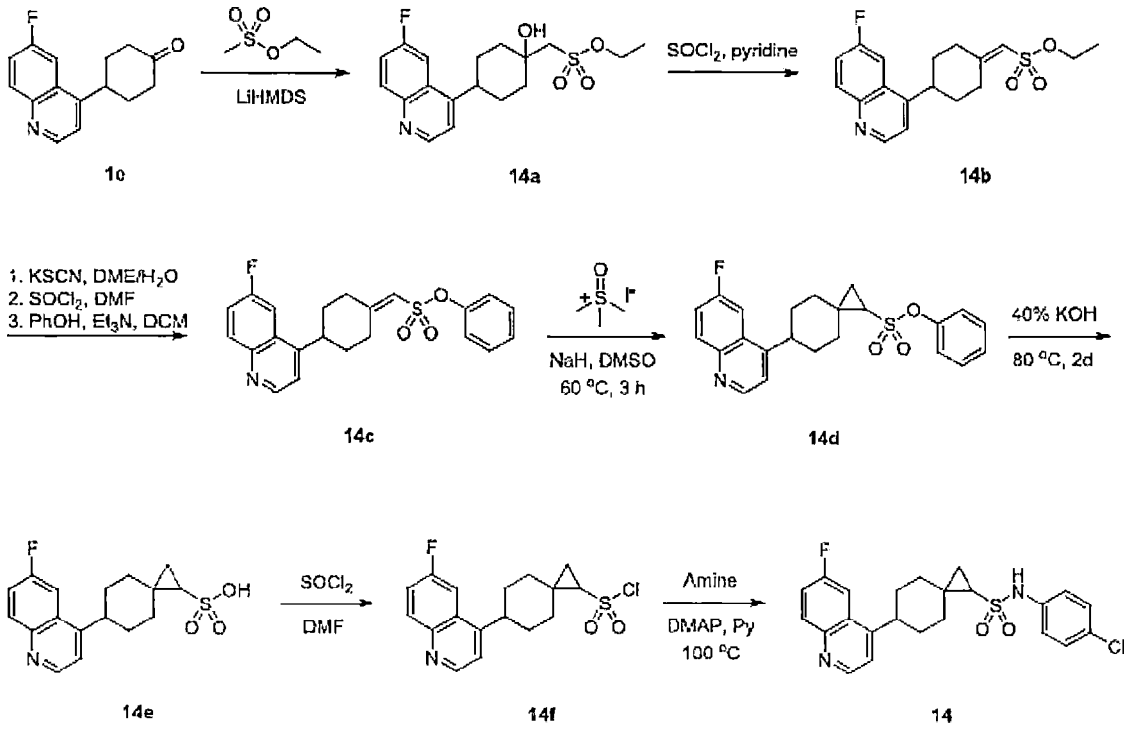
【00154】 實施例 14

【00155】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-sulfonamide

【00156】 N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)螺[2.5]辛烷-1-磺醯胺



【00157】 化合物 14 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：



【00158】 第一步：將甲磺酸乙酯(2.45 g, 19.75 mmol)溶於超幹四氫呋喃(30 mL)中，在-78°C 乾冰浴和氮氣保護下加入雙三甲基矽基胺基鋰 (1.0 M in THF, 19.8

mL, 19.75 mmol)，在該溫度下攪拌反應 30 分鐘。然後將化合物 1e (4.0 g, 16.46 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液加入反應液中，並在-78℃ 反應 3 小時。用水淬滅反應，濃縮蒸幹溶劑得到化合物 14a (6.2 g)，白色固體，收率 100%。不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 368.4 $(M+H)^+$.

【00159】 第二步：將化合物 14a (2.0 g, 5.45 mmol)溶於吡啶(10 mL)中，並將溶液冷卻至 0℃，滴加氯化亞碸(1.30 g, 10.90 mmol)，反應在 0℃ 攪拌 2 小時後升至室溫過夜。加入飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，中和至鹼性。水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 14b (216 mg)，黃色油狀液體，收率 11%。MS (ESI): m/z 350.4 $(M+H)^+$.

【00160】 第三步：將化合物 14b (216 mg, 0.62 mmol)溶於乙二醇二甲醚/水(5/5 mL)的混合溶劑中，加入硫氰化鉀(60 mg, 0.62 mmol)。反應混合物加熱至 90° C 過夜。冷卻至室溫，加入 10 mL 稀釋，用乙酸乙酯萃取三次，水相濃縮蒸幹得到粗品固體。將該固體溶於氯化亞碸(5 mL)中，再滴加 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)，加熱至 80℃ 反應 3 小時。蒸幹溶劑，用乾燥二氯甲烷重蒸三次。殘留物溶於乾燥二氯甲烷(5 mL)中，冰水浴冷卻至 0℃，加入苯酚(117 mg, 1.24 mmol)，再加入三乙胺(313 mg, 3.10 mmol)。反應在 0℃ 攪拌 1 小時後升至室溫過夜。加入飽和氯化銨水溶液淬滅反應。水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 14c (124 mg)，黃色固體，收率 50%。MS (ESI): m/z 398.4 $(M+H)^+$.

【00161】 第四步：將 NaH (37 mg, 0.93 mmol)加入二甲基亞碸(15 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(205 mg, 0.93 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後將化合物 14c (124 mg, 0.31 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 60℃ 攪拌反應 3 小時。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 14d (65 mg)，白色固體，收率 51%。MS (ESI): m/z 412.4 $(M+H)^+$.

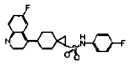
【00162】 第五步：將化合物 14d (50 mg, 0.12 mmol)溶於乙醇(5 mL)中，加入 40%氫氧化鉀水溶液(3 mL)。反應混合物在 80℃ 下攪拌 48 小時。冷卻至室溫，

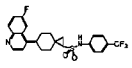
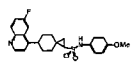
加入 4.0 mol/L 鹽酸溶液調節 pH 至 1~3，蒸幹水溶液，得到白色固體。加入甲醇，過濾，濾液濃縮得到化合物 14e (35 mg)，黃色固體，收率 87%，不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 336.5 $(M+H)^+$.

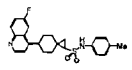
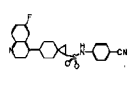
【00163】 第六步：將化合物 14e (35 mg, 0.10 mmol)加入到氯化亞碸(5 mL)中，再滴加 N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)，加熱至 80°C 反應 3 小時。蒸幹溶劑，用乾燥二氯甲烷重蒸三次。濃縮得到化合物 14f (30 mg)，白色固體，收率 85%，不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 354.5 $(M+H)^+$.

【00164】 第七步：將化合物 14f (30 mg, 0.08 mmol)溶於吡啶(2 mL)中，依次加入 4-氯苯胺(20 mg, 0.16 mmol)，4-二甲氨基吡啶(12 mg, 0.01 mmol)，反應混合物加熱至 100°C 過夜。蒸幹溶劑，加入 20 mL 水，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 14 (5.69 mg)，白色固體，收率 16%。MS (ESI): m/z 445.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.10 (br, 1H), 8.82 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 9.0, 6.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.40 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.56 (dd, J= 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.13 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (d, J= 13.5 Hz, 1H).

【00165】 化合物 15, 16, 17, 18, 19 的合成同化合物 14。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
15		429.14	^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.3

			Hz, 1H), 7.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.48（dd, J=8.0, 7.1 Hz, 1H）, 1.98 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 1.91-1.45 (m, 7H), 1.45-1.22 (m, 2H)
16		479.14	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 2H), 3.15 (tt, J=10.2, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (dd, J=8.1, 7.5 Hz, 1H), 1.45-1.98 (m, 8H), 1.30-1.45 (m, 2H)
17		441.16	^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11-7.97 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.0

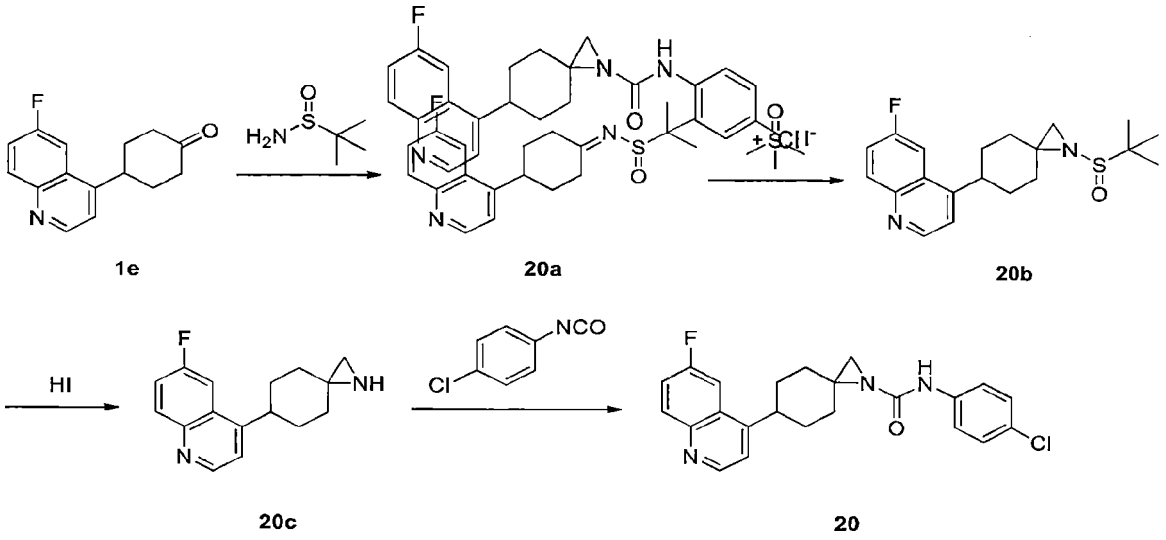
			Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.55（dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H）, 2.08 (dd, J = 10.7, 3.5 Hz, 1H), 1.95-1.40 (m, 7H), 1.35-1.12 (m, 2H)
18		425.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.56（dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.42(d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.1, 1.3 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 3.15 (tt, J=10.2, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (dd, J=8.1, 7.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.49- 1.95 (m, 8H), 0-1.45 (m, 2H)
19		436.15	^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14-

			7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.54（dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H）, 2.18 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 1.99-1.42 (m, 7H), 1.39-1.10 (m, 2H)

【00166】 實施例 20

【00167】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-azaspiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00168】 N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)-1-氮雜螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



【00169】 化合物 20 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：

【00170】 第一步：將化合物 1e (500 mg, 2.06 mmol)溶於 20 mL 超幹四氫呋喃中，在氮氣條件下加入四乙氧基鈦(2.81 g, 12.36 mmol)，然後加入叔丁基亞磺醯胺(747 mg, 6.18 mmol)，。反應混合物在 60℃ 下反應 4 小時。將反應冷卻至室溫，混合物倒入等體積的飽和食鹽水中並攪拌，得到的懸濁液用矽藻土過濾，濾餅用乙酸乙酯洗。有機層用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 20a (510 mg)，收率 86%。MS (ESI): m/z 347.4 $(M+H)^+$.

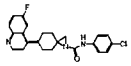
【00171】 第二步：將三甲基碘化亞碸(486 mg, 2.21 mmol)加入 20 mL 超幹二甲亞碸中，再加入 NaH (88 mg, 2.21 mmol)，在室溫下攪拌 20 分鐘。然後向反應液中加入化合物 20a (510 mg, 1.47 mmol)的 2 mL 二甲亞碸溶液。反應混合物在室溫下攪拌反應 1 小時。用水淬滅反應，水相用乙酸乙酯萃取(3x20 mL)，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 20b (320 mg)，收率 60%。MS (ESI): m/z 361.4 $(M+H)^+$.

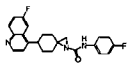
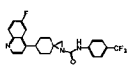
【00172】 第三步：將化合物 20b (320 mg, 0.89 mmol)溶於 20 mL 四氫呋喃中，向其中滴加 57%氫碘酸水溶液(3 mL)，反應混合物在室溫下攪拌反應 30 分鐘。然後反應冷卻至 0℃，用 2M KOH 中和反應液至 pH=12-14，繼續在室溫下攪

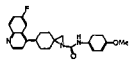
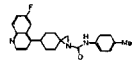
拌 45 分鐘。用乙酸乙酯萃取反應液(3x20 mL)，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物 20c(200 mg)，收率 88%,不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 257.5 $(M+H)^+$.

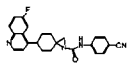
【00173】 第四步：將化合物 20c (100 mg, 0.39 mmol)溶於 10 mL 四氫呋喃中，冰水浴冷卻至 0℃，加入三乙胺(118 mg, 1.17 mmol)，然後加入 4-氯苯基異氰酸酯(60 mg, 0.39 mmol)。反應混合物升至室溫攪拌反應 3 小時。用 10 mL 飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取(3x10 mL)，合併有機相，用 10 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 20 (70 mg)，白色固體，收率 44%。MS (ESI): m/z 410.4 $(M+H)^+$.

【00174】 化合物 21, 22, 23, 24, 25 的合成同化合物 20。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
20		410.4.	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 2.26 – 2.22 (m, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 1.87 –

			1.79 (m, 3H), 1.40 (d, *J*= 13.5 Hz, 2H).
21		394.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.68 (t, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 3H), 1.40 (d, *J*= 13.5 Hz, 2H).
22		444.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.17 - 8.00 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.43 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.1 Hz,

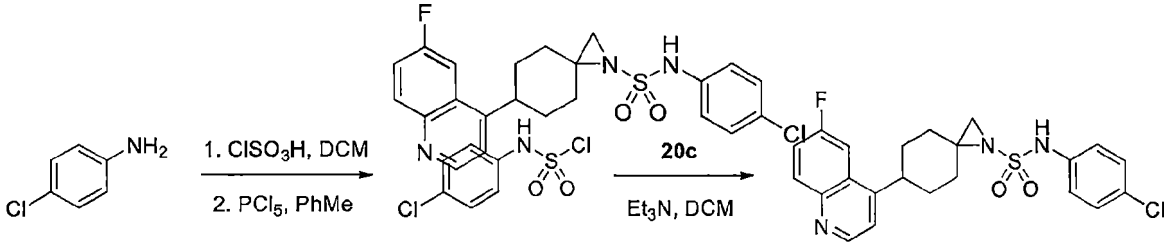
			1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 1.79 (m, 6H), 1.50 (d, *J*= 13.5 Hz, 2H).
23		406.19	^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10-7.93 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.75（s, 2H）, 2.05-1.70 (m, 8H)
24		390.19	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.62 (t, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.32 -

			7.25 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 2.03 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 3H), 1.45 (d, J = 13.5 Hz, 2H).
25		401.17	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 – 8.02 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 3.54 – 3.22 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.09 – 1.71 (m, 8H)

【00175】 實施例 26

【00176】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-azaspiro[2.5]octane-1-sulfonamide

【00177】 N-(4-氯苯基)-6-(6-氟喹啉-4-基)-1-氮雜螺[2.5]辛烷-1-磺醯胺



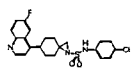
26a　　26

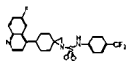
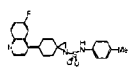
【00178】　化合物 26 的合成從實施例 20 中的中間體 20c 出發，經由以下步驟製備：

【00179】　第一步：將 4-氯苯胺(3.0 eq)溶於二氯甲烷中，並用冰水浴冷卻至 0℃。向反應液中慢慢滴加氯磺酸(1.0 eq)的二氯甲烷溶液。反應在 0℃ 下繼續攪拌 30 分鐘，然後撤去冰水浴，在室溫下攪拌 1 小時。過濾收集反應產生的沉澱並真空乾燥得到淡紅色固體。將該固體加入到甲苯中，再加入五氯化磷(1.0 eq)，反應混合液在 75℃ 下加熱反應 2 小時。反應冷卻至室溫，過濾掉固體，固體用甲苯洗，濾液濃縮乾燥後得到化合物 26a，收率 72%，不需要純化直接用於下一步。

【00180】　第二步：將化合物 20c(1.0 eq)溶於四氫呋喃中，冰水浴冷卻至 0℃，加入三乙胺(2.0 eq)，然後加入化合物 26a (1.2 eq)。反應混合物升至室溫攪拌反應 3 小時。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 26，白色固體。

【00181】　化合物 27, 28, 29, 30, 31 的合成同化合物 26。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
26		447.10	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H),

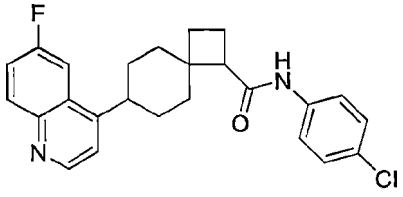
			8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.53 (d, *J*= 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.39 (m, 5H).
28		480.13	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.43 (d, *J*= 5.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.20 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.35 (m, 5H).
30		426.16	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.01 (s, 1H),

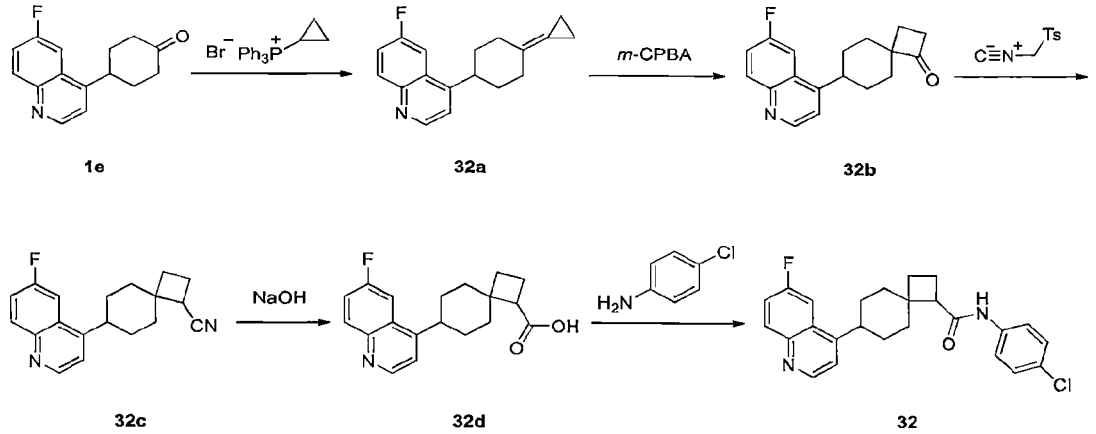
			8.82 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08(d, J=8.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.39 (m, 5H).

【00182】 實施例 32

【00183】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[3.5]nonane-1-carboxamide

【00184】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)螺[3.5]壬烷-1-甲醯胺





【00185】 化合物 32 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：

【00186】 第一步：將（環丙基甲基）三苯基溴化膦(2.0 eq)加入到超幹四氫呋喃中，向該懸濁液中加入 NaH (2.0 eq)，然後再室溫下攪拌 2 小時。再向反應液中加入化合物 1e (1.0 eq)和三(3,6-二氧雜庚基)胺(0.1 eq)。反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後加熱至 62°C 反應 4 小時。旋幹反應溶劑，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 32a，收率 75%。MS (ESI): m/z 268.3 $(M+H)^+$.

【00187】 第二步：將化合物 32a(1.0 eq)溶於二氯甲烷中，在 0-5°C 條件下分批加入間氯過氧苯甲酸(1.4 eq)。反應混合物在 0-5°C 下反應 40 分鐘，然後升至室溫反應 1 小時。用二氯甲烷稀釋反應液，有機相依次用 10%氫氧化鈉水溶液和飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 32b，收率 35%。MS (ESI): m/z 284.3 $(M+H)^+$.

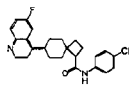
【00188】 第三步：將化合物 32b(1.0 eq)和對甲基苯磺醯甲基異腈(2.0 eq)溶於 1,2-二甲氧基乙烷和甲醇(v/v:16/1)中，在 0-5°C 條件下加入叔丁醇鉀(3.0 eq)。反應混合物在室溫下攪拌 4 小時，然後將其倒入水中，用 1M 鹽酸溶液中和至 pH=6-7。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 32c，收率 20%。MS (ESI): m/z 295.3 $(M+H)^+$.

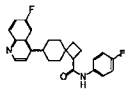
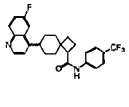
【00189】 第四步：將化合物 32c(1.0 eq)溶於乙醇中，加入 40%氫氧化鈉溶液(10.0 eq)，混合物在 95°C 下加熱反應 3 小時。用水稀釋反應液，用 4M 鹽酸

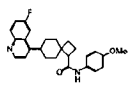
溶液中和至 pH=1-2。用乙酸乙酯萃取水相，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物 32d，收率 82%，不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 314.3 $(M+H)^+$.

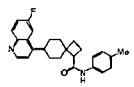
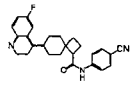
【00190】 第五步：將化合物 32d(1.0 eq)溶於乙酸乙酯中，依次加入吡啶(3.0 eq)和三丙基磷酸酐(2.5 eq)，在室溫下攪拌 10 分鐘。然後加入 4-氯苯胺(3.0 eq)，繼續在室溫下攪拌反應過夜。向反應液中加入 2M 氫氧化鈉溶液，再加入水稀釋，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 32，白色固體.

【00191】 化合物 33, 34, 35, 36, 37 的合成同化合物 32。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
32		424.15	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.81 (s,1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 1H), 2.78(d, J=6.8Hz, 1H), 2.20 (t, *J*= 12.0 Hz, 1H), 1.97(dd, J=13.9, 6.8 Hz,

			1H), 1.84-1.55 (m, 8H), 1.35 – 1.26 (m, 2H).
33		407.19	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.82 (s,1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.93 (d, *J*= 11.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.52 (m, 3H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.77 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.21 (t, *J*= 11.4 Hz, 1H), 1.96 (dd, J=13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.87-1.50 (m, 8H), 1.36 – 1.25 (m, 2H).
34		457.23	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.78 (s,1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m,

			3H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 3.34 – 3.16 (m, 1H), 2.73 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.24 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.92(dd, J=13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.81-1.51 (m, 8H), 1.32 – 1.23 (m, 2H).
35		419.21	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.80 (s,1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.72 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.91 (dd, J=13.3, 6.6 Hz, 1H),

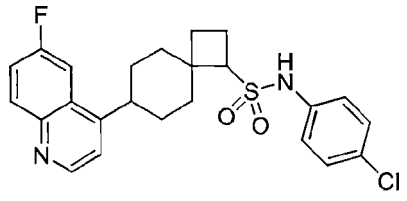
			1.81-1.52 (m, 8H), 1.50 - 1.25 (m, 2H).
36		403.21	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.83 (s,1H), 8.22 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 3.39 - 3.18 (m, 1H), 2.77 (d, J=6.9 Hz, 1H), 2.29 (t, *J*= 12.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.82(dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.80-1.44 (m, 8H), 1.30 - 1.18 (m, 2H).
37		414.19	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 8.92 (s,1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.72 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.2

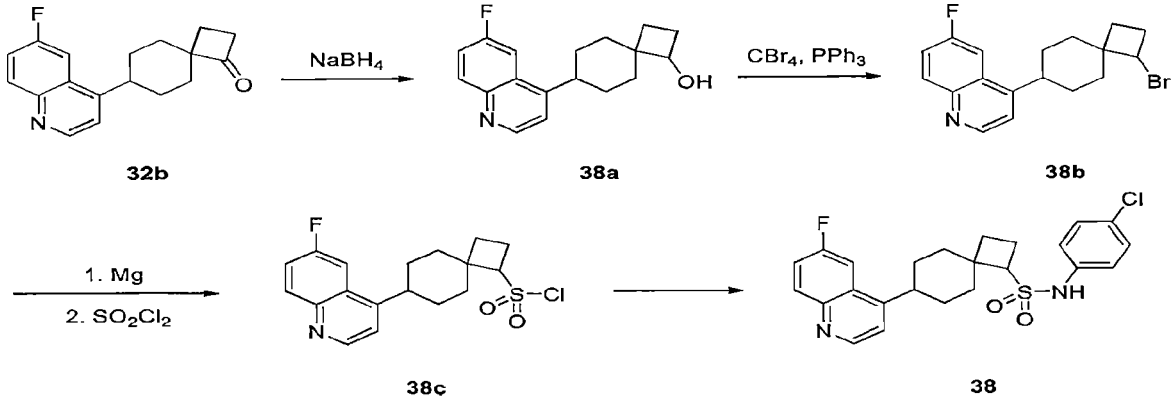
			Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (d, J=6.3 Hz, 1H), 2.25 (t, *J*= 11.1 Hz, 1H), 1.96 (dd, J=13.1, 6.2 Hz, 1H), 1.83-1.58 (m, 8H), 1.53 - 1.21 (m, 2H).

【00192】 實施例 38

【00193】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[3.5]nonane-1-sulfonamide

【00194】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)螺[3.5]壬烷-1-磺醯胺





【00195】 化合物 38 的合成從實施例 32 中的中間體 32b 出發，經由以下步驟製備：

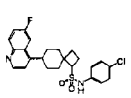
【00196】 第一步：將化合物 32b (1.0 eq)溶於甲醇中，用冰水浴冷卻至 0°C，向反應液中分批加入硼氫化鈉(1.2 eq)。反應混合物在 0-5°C 下攪拌 1 小時。TLC 檢測反應結束後，蒸除反應溶劑甲醇，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 38a，收率 86%。MS (ESI): m/z 286.3 $(M+H)^+$.

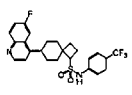
【00197】 第二步：將化合物 38a (1.0 eq)溶於四氫呋喃中，用冰水浴冷卻至 0°C，向反應液中依次加入三苯基膦(2.0 eq)和四氯化碳(2.0 eq)。反應混合液在 0°C 攪拌 1 小時後，升至室溫繼續反應 2 小時。用乙醚稀釋反應液，過濾，濃縮濾液，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 38b，收率 51%。MS (ESI): m/z 348.4 $(M+H)^+$.

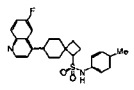
【00198】 第三步：將化合物 38b (1.0 eq)的無水乙醚溶液分批加入到鎂屑(1.7 eq)的無水乙醚懸濁液中。待反應液放熱結束後，加熱至回流反應 30 分鐘。將反應懸濁液冷卻至 25°C，並在 0°C 條件下緩慢滴加至磺醯氯(3.0 eq)的無水二氯甲烷溶液中。反應混合物升至 25°C，濃縮，殘留物用正己烷萃取並濃縮。得到化合物 38c，不需要純化直接用於下一步。

【00199】 第四步：將上一步得到的化合物 38c (1.0 eq)溶於無水二氯甲烷中，用冰水浴冷卻至 0°C，向反應液中依次加入 4-氯苯胺(1.0 eq)和三乙胺(1.1 eq)。反應混合物在 25°C 下繼續攪拌 30 分鐘，然後濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 38，白色固體。MS (ESI): m/z 459.4 $(M+H)^+$.

【00200】 化合物 39, 40, 41, 42, 43 的合成同化合物 38。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
38		460.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-

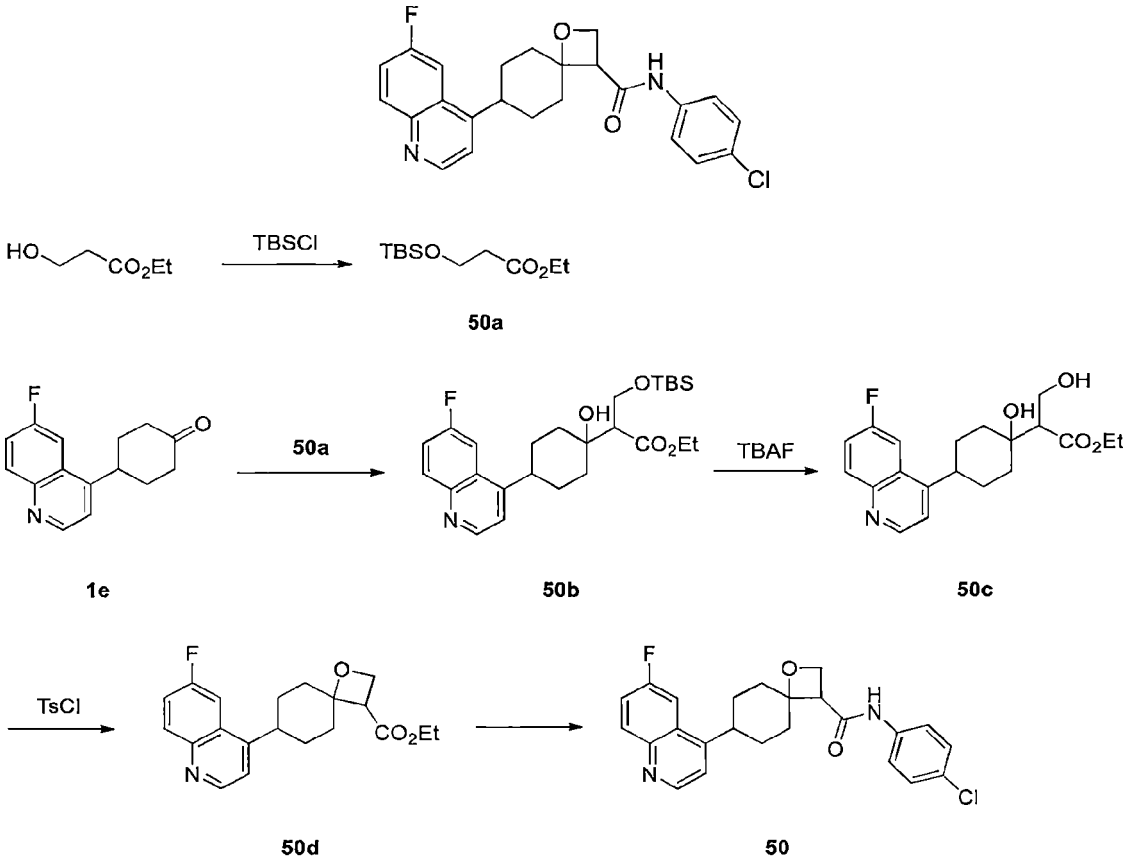
			DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.1Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 1H), 2.78(d, J=6.8Hz, 1H), 2.20 (t, J= 12.0 Hz, 1H), 1.97(dd, J=13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.84-1.55 (m, 8H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).
40		493.15	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.85 (d,J=5.1Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.66 - 7.48 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 2.82 (d, J=6.7Hz, 1H), 2.24 (t,

			J= 12.1 Hz, 1H), 1.95(dd, J=13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.88-1.52 (m, 8H), 1.37 - 1.21 (m, 2H).
42		439.23	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.78 (d,J=5.2 Hz, 1H), 8.07-7.92 (m, 2H), 7.51 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.39 - 3.18 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.05(m, 2H), 1.80-1.54 (m, 8H).

【00201】 實施例 50

【00202】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-oxaspiro[3.5]nonane-3-carboxamide

【00203】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)-1-氧雜螺[3.5]壬烷-3-甲醯胺



【00204】 化合物 50 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：

【00205】 第一步：將 3-羥基丙酸乙酯(1.0 eq)溶於乾燥的二氯甲烷中，加入咪唑(1.5 eq)。在冰浴條件下向反應液中加入叔丁基二甲基氯矽烷(1.2 eq)。將反應升至室溫攪拌 2 小時，用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物快速過柱機分離得到化合物 50a，收率 88%。

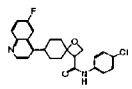
【00206】 第二步：將二異丙胺(2.0 eq)溶於超幹四氫呋喃中，在-78℃ 乾冰浴和氮氣保護下滴加 2.5M 正丁基鋰(2.0 eq)。然後向反應液中慢慢滴加化合物 50a(2.0 eq)的四氫呋喃溶液。反應繼續在-78℃ 下攪拌 1 小時，接著加入化合物 1e(1.0 eq)的四氫呋喃溶液，反應緩慢升至室溫，在室溫下反應 3 小時。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 50b，收率 54%。MS (ESI): m/z 476.4 $(M+H)^+$.

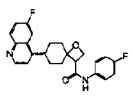
【00207】 第三步：將化合物 50b(1.0 eq)溶於四氫呋喃中，加入 1M 四丁基氟化銨的四氫呋喃溶液(10.0 eq)。反應混合物在 60℃ 下反應 4 小時。向反應液中加入水，水溶液用乙酸乙酯萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物 50c，收率 76%，不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 362.3 $(M+H)^+$.

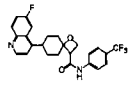
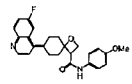
【00208】 第四步：將化合物 50c(1.0 eq)溶於吡啶中，加入對甲基苯磺醯氯(1.5 eq)，反應混合物在 80℃ 下反應過夜。蒸除反應溶劑，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 50d，收率 41%。MS (ESI): m/z 344.4 $(M+H)^+$.

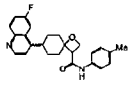
【00209】 第五步：將 4-氯苯胺(4.0 eq)溶於四氫呋喃中，在 0℃ 冰浴下加入 2mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(4.0 eq)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物50d(1.0 eq)的四氫呋喃溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 50，白色固體。

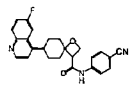
【00210】 化合物 51, 52, 53, 54, 55 的合成同化合物 50。

編號	化合物結構	LCMS(M+H)+	NMR
50		426.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.78 (d,J=5.1Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 4.02 (dd, J=14.1, 7.0

			Hz, 1H), 3.89 (dd, J=14.1, 2.6 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.10 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H)
51		409.17	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.78 (d,J=5.1Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 4.02 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=14.1, 2.6 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.10 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H)

52		459.21	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.3Hz, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 4.05 (dd, J=14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=14.3, 2.7 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.13 (dd, J=7.2, 2.7 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.01-1.97(m, 1H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.66-1.45 (m, 3H)
53		421.19	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.78 (d,J=5.1Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m,

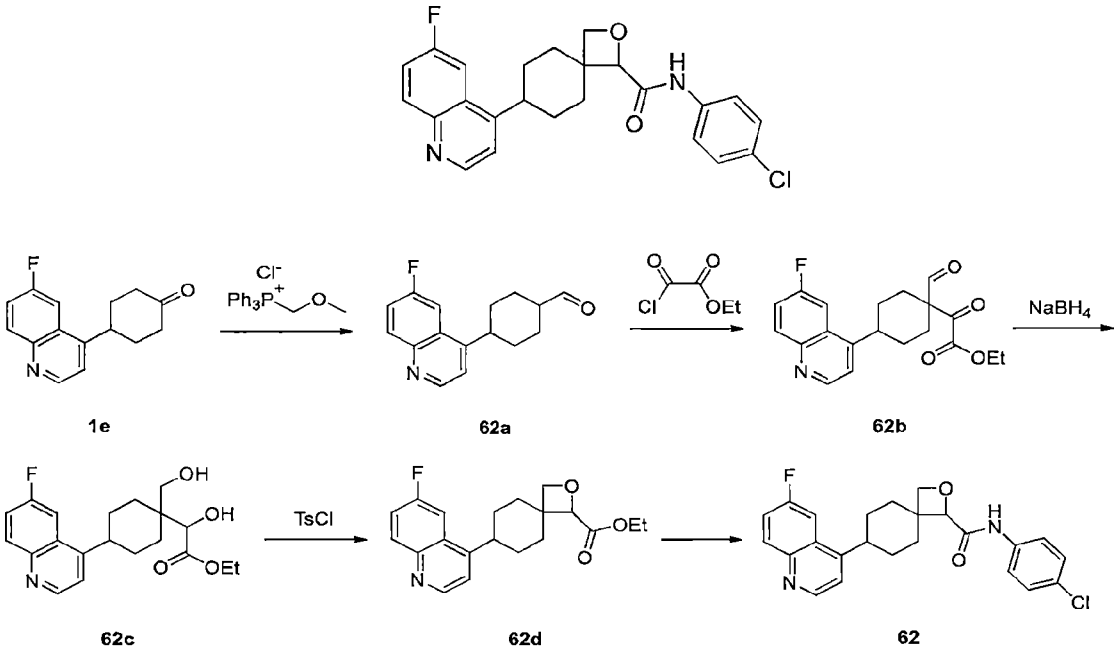
			3H), 4.02 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=14.1, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.10 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H)
54		405.21	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.80 (d,J=5.4Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 4.01 (dd, J=14.3, 7.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=14.2, 2.8 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.13 (dd, J=7.3, 2.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.04

			(m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 3H), 1.63-1.37 (m, 3H)
55		416.17	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.78 (d,J=5.1Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 4.02 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=14.1, 2.6 Hz, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.10 (dd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H)

【00211】 實施例 62

【00212】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)-2-oxaspiro[3.5]nonane-1-carboxamide

【00213】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)-2-氧雜螺[3.5]壬烷-1-甲醯胺



【00214】 化合物 62 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：

【00215】 第一步：將甲氧基甲基三苯基氯化膦(1.1 eq)加入到超幹四氫呋喃中，冷卻至-78°C。向反應液中滴加 1M 雙三甲基矽基胺基鋰 (1.1 eq)的四氫呋喃溶液。反應混合物在-78°C 繼續攪拌 2 小時，然後向其中滴加化合物 1e (1.0 eq)的四氫呋喃溶液。將反應溫度升至室溫，攪拌過夜。向反應液中加入 2N HCl 溶液，攪拌反應 1 小時。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物快速過柱機分離得到化合物 62a，收率 90%。MS (ESI): m/z 258.4 $(M+H)^+$.

【00216】 第二步：將二異丙胺(2.0 eq)溶於超幹四氫呋喃中，在-78°C 乾冰浴和氮氣保護下滴加 2.5M 正丁基鋰(2.0 eq)。然後向反應液中慢慢滴加化合物 62a(1.0 eq)的四氫呋喃溶液。反應繼續在-78°C 下攪拌 1 小時，接著加入草醯氯單乙酯(2.0 eq)的四氫呋喃溶液，反應緩慢升至室溫，在室溫下反應 3 小時。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 62b，收率 51%。MS (ESI): m/z 358.4 $(M+H)^+$.

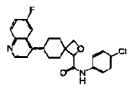
【00217】 第三步：將化合物 62b (1.0 eq)溶於乙醇中，冷卻至-18°C。向反

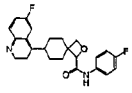
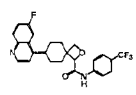
應液中加入硼氫化鈉(2.0 eq)。反應混合物在-18℃下攪拌 30 分鐘。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物快速過柱機分離得到化合物 62c，收率 83%。MS (ESI): m/z 362.4 $(M+H)^+$.

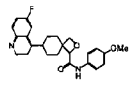
【00218】 第四步：將化合物 62c(1.0 eq)溶於吡啶中，加入對甲基苯磺醯氯(1.5 eq)，反應混合物在 80℃下反應過夜。蒸除反應溶劑，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 62d，收率 50%。MS (ESI): m/z 344.4 $(M+H)^+$.

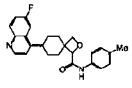
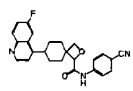
【00219】 第五步：將 4-氯苯胺(4.0 eq)溶於四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入 2mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(4.0 eq)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 62d(1.0 eq)的四氫呋喃溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 62，白色固體。

【00220】 化合物 63, 64, 65, 66, 67 的合成同化合物 62。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
62		426.13	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.3Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (s,

			1H), 3.92 (d, J = 16.1Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H).
63		409.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.3Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.92 (d, J = 16.1Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H).
64		459.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.80 (d,J=5.1Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.62-

			7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.94 (d, J = 16.3Hz, 1H), 3.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 1.97-1.51 (m, 8H).
65		421.19	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.3Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.92 (d, J = 16.1Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H).

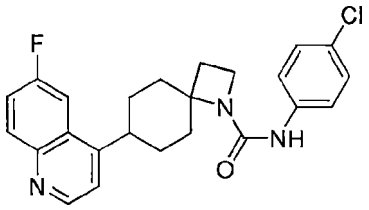
66		405.19	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 8.69 (d,J = 5.1Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.95 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98-1.54 (m, 8H).
67		416.17	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.82 (d,J=5.3Hz, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.68-7.44 (m, 3H), 7.40 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J

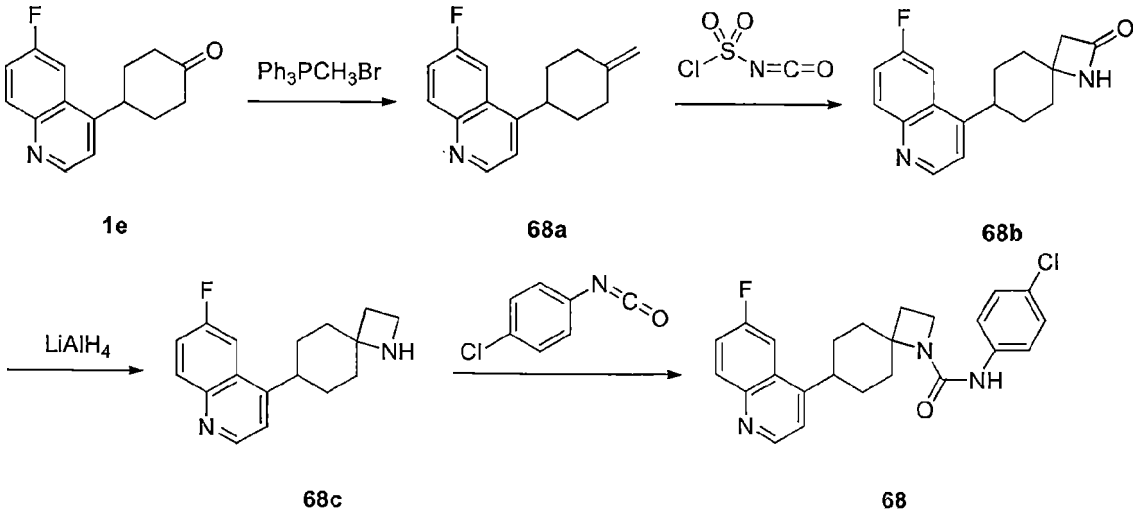
			= 8.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.92 (d, J = 16.1Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 1.98-1.54 (m, 8H).

【00221】 實施例 68

【00222】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxamide

【00223】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)-1-氮雜螺[3.5]壬烷-1-甲醯胺





【00224】 化合物 68 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：

【00225】 第一步：將甲基三苯基溴化膦(1.5 eq)加入到超幹四氫呋喃中，冰水浴冷卻至 0℃。向該懸濁液中滴加 2.5M 正丁基鋰(1.3 eq)溶液。混合物在室溫條件下攪拌 4 小時，然後加入化合物 1e (1.0 eq)的四氫呋喃溶液，反應繼續在室溫下攪拌過夜。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 68a，收率 90%。MS (ESI): m/z 242.3 $(M+H)^+$.

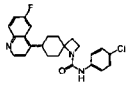
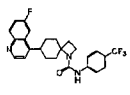
【00226】 第二步：在 0℃ 冰水浴條件下，將氯磺醯異氰酸酯(1.0 eq)滴加至化合物 68a (1.0 eq)的乙醚溶液中。反應混合物在室溫下攪拌 20 小時。向反應液中加入飽和亞硫酸鈉溶液，再加入 10%氫氧化鉀溶液，繼續攪拌 1 小時。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 68b，收率 56%。MS (ESI): m/z 285.3 $(M+H)^+$.

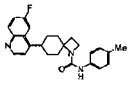
【00227】 第三步：將化合物 68b (1.0 eq)溶於四氫呋喃溶液中，在 0℃ 冰水浴條件下，加入氫化鋁鋰(2.0 eq)。反應混合物在室溫條件下攪拌 2 小時。向反應液中加入 2 當量的水，然後加入無水硫酸鎂。得到的懸濁液用矽藻土過濾，濾餅用乙酸乙酯洗，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 68c，收率 75%。MS (ESI): m/z 271.3 $(M+H)^+$.

【00228】 第四步：將化合物 68c (1.0 eq)溶於四氫呋喃中，冰水浴冷卻至 0℃，加入三乙胺(3.0 eq)，然後加入 4-氯苯基異氰酸酯(1.0 eq)。反應混合物升至室溫攪拌反應 3 小時。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 68，白色固體，收率 44%。MS (ESI): m/z 424.4 $(M+H)^+$.

【00229】 化合物 69, 70, 71, 72, 73 的合成同化合物 68。

編號	化合物結構	LCMS	NMR

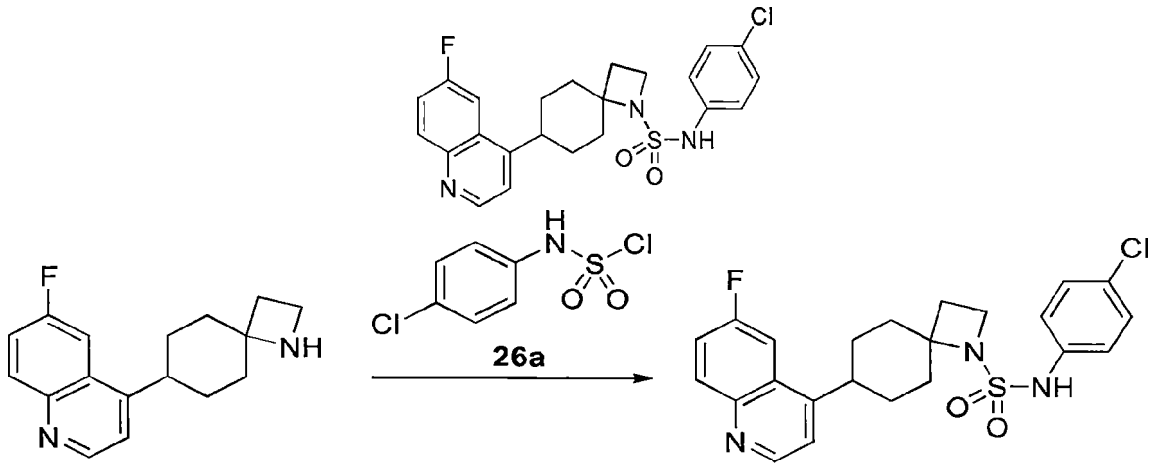
		(M+H)+	
68		425.15	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.71 (s,1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 13.8, 9.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 1.98(dd, J= 9.0, 6.6 Hz, 2H), 1.84-1.65 (m, 8H)
70		458.18	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.71 (s,1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 13.8,

			9.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 1.98(dd, J= 9.0, 6.6 Hz, 2H), 1.84-1.65 (m, 8H)
72		404.21	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 8.75 (s,1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 13.5, 9.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (dd, J= 9.1, 6.3Hz, 2H), 1.87-1.64 (m, 8H)

【00230】 實施例 74

【00231】 N-(4-chlorophenyl)-7-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-azaspiro[3.5]nonane-1-sulfonamide

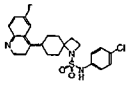
【00232】 N-(4-氯苯基)-7-(6-氟喹啉-4-基)-1-氮雜螺[3.5]壬烷-1-磺醯胺

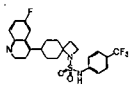
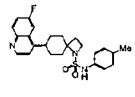


【00233】 化合物 74 的合成從實施例 68 中的中間體 68c 出發，經由以下步驟製備：

【00234】 將化合物 68c (1.0 eq)溶於四氫呋喃中，冰水浴冷卻至 0℃，加入三乙胺(2.0 eq)，然後加入化合物 26a (1.2 eq)。反應混合物升至室溫攪拌反應 3 小時。用飽和氯化銨淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 74，白色固體。MS (ESI): m/z 460.4 $(M+H)^+$.

【00235】 化合物 75, 76, 77, 78,79 的合成同化合物 74。

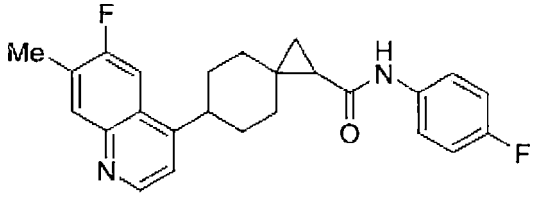
編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
74		461.12	^{1}H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.88 (s,1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.79 (d, *J*= 8.1 Hz,

			2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 13.1, 9.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.12 (m, 1H), 1.94 (dd, J= 9.2, 6.4 Hz, 2H), 1.87-1.60 (m, 8H)
76		494.15	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.74 (s,1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.79 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.3 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.14 (m, 1H), 2.01(dd, J= 9.1, 6.2 Hz, 2H), 1.89-1.65 (m, 8H)
78		440.18	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.79 (s,1H), 8.02 - 7.96 (m,

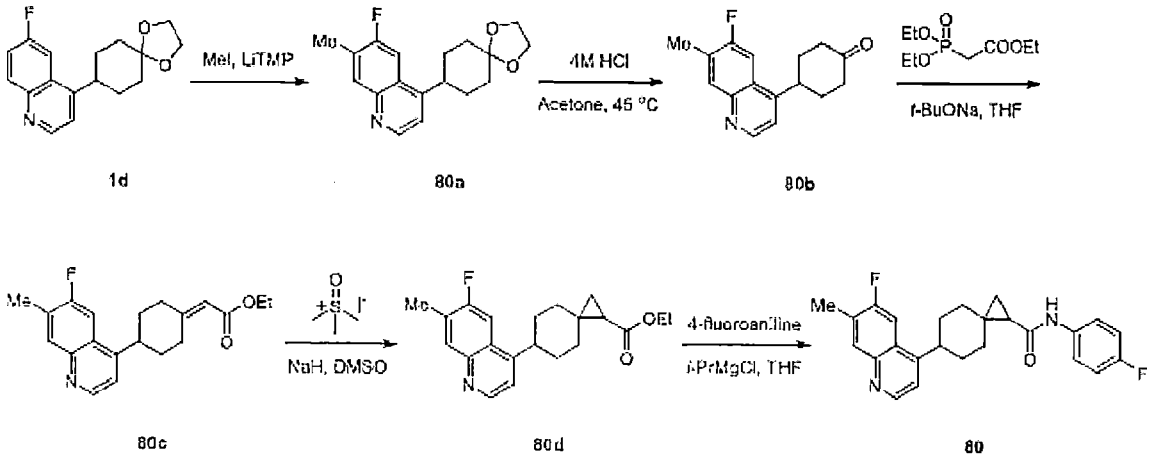
			2H), 7.75 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 2H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98(dd, J= 9.2, 6.0Hz, 2H), 1.88-1.63 (m, 8H)

【00236】 實施例 80

【00237】 6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)-N-(4-fluorophenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00238】 化合物 80 的合成從實施例 1 中的中間體 1d 出發，經由以下步



驟製備：

【00239】 第一步：在-78℃條件下，將正丁基鋰(2.5 M in hexane, 6.0 mL, 15.0 mmol)滴加到 2,2,6,6-四甲基呱啶(2.12 g, 15.0 mmol)的四氫呋喃(30 mL)溶液中。再向其中滴加化合物 1d (2.87 g, 10.0 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 2 小時。然後向反應液中滴加碘甲烷(1.3 mL, 20.0 mmol)，反應維持在-78℃半小時後升至室溫，繼續攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 80a (2.27 g)，白色固體，收率 75%。MS (ESI): m/z 302.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.04 - 1.80 (m, 8H).

【00240】 第二步：將化合物 80a (2.5 g, 8.31 mmol)溶於丙酮(40 mL)中，加入 4 mol/L 鹽酸(10 mL)。反應混合物加熱至 45℃反應過夜。然後蒸除溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 80b (1.9 g)，淡黃色固體，收率 89%。MS (ESI): m/z 258.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H).

【00241】 第三步：將膦醯基乙酸三乙酯(1.74 g, 7.76 mmol)溶於超幹四氫呋喃(20 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(745 mg, 7.76 mmol)。10 分鐘後，將化合物 80b (1.9 g, 7.39 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 50 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 80c (2.1 g)，白色固體，收率 87%。MS (ESI): m/z 328.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.48 -

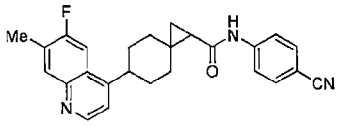
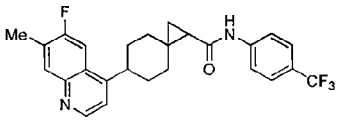
3.39 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 5H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

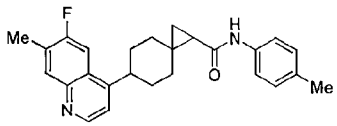
【00242】 第四步：將 NaH (697 mg, 17.43 mmol)加入二甲基亞碸(20 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(3.83 g, 17.43 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 80c (1.9 g, 5.81 mmol)的二甲基亞碸(10 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 80d (1.1 g)，白色固體，收率 56%。MS (ESI): m/z 342.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 1H).

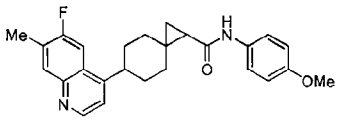
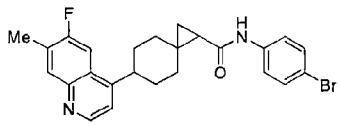
【00243】 第五步：將 4-氯苯胺(76 mg, 0.60 mmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入 2.0 mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.3 mL, 0.60 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 80d (50 mg, 0.15 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 80 (27.27 mg)，白色固體，收率 45%。MS (ESI): m/z 407.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.70 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 1.30 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.15 - 1.12 (m, 1H), 1.11 - 1.07 (m, 1H), 0.91 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

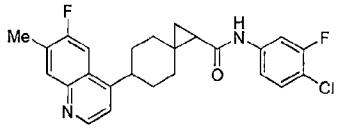
【00244】 化合物 81, 82, 83, 84, 85, 86 的合成同化合物 80。

編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR

81		414.4	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.06 (d, J= 12.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 0.99 (dd, J= 7.5, 4.0 Hz, 1H).
82		457.4	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.82 - 7.58 (m,

			3H), 7.55 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 1H).
83		403.5	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.75 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.49 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 5H), 1.78 - 1.83 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 1H),

			1.14 - 1.11 (m, 1H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 0.91 - 0.83 (m, 2H).
84		419.4	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.81 - 7.55 (m, 3H), 7.29 (s, 1H),6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H),3.82 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.96 - 0.94 (m, 1H).
85		467.4	^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.57 (m,

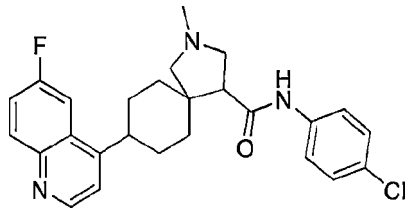
			3H), 7.35 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.79 - 1.70(m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 0.96 - 0.93 (m, 1H).
86		441.4	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H),7.71 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H),

			0.98 - 0.95 (m, 1H).

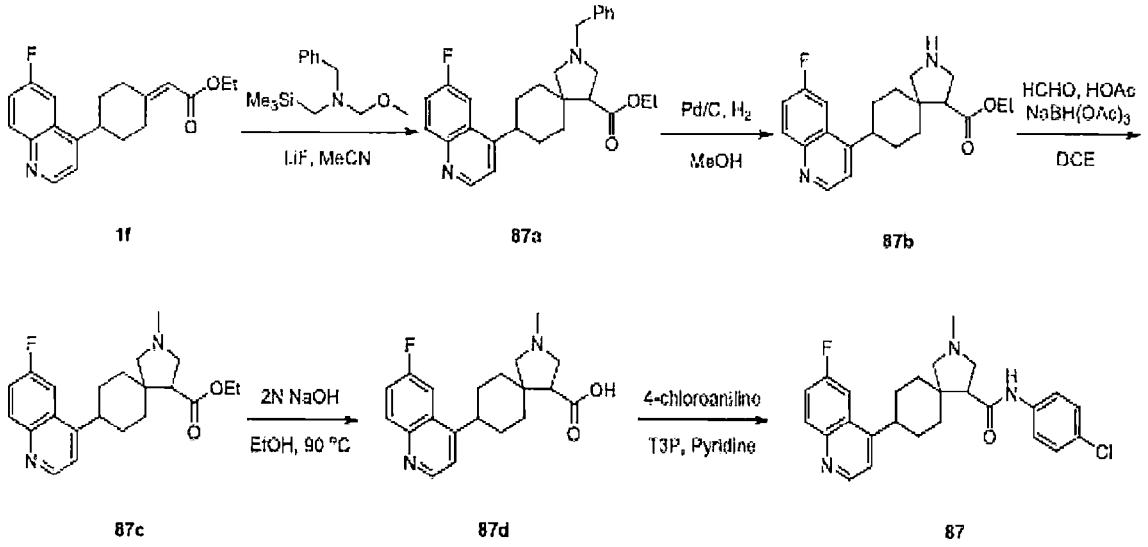
【00245】 實施例 87

【00246】 N-(4-chlorophenyl)-8-(6-fluoroquinolin-4-yl)-2-methyl-2-azaspiro[4.5]decane-4-carboxamide

【00247】 N-(4-氯苯基)-8-(6-氟喹啉-4-基)-2-甲基-2-氮雜螺[4.5]癸烷-4-甲醯胺



【00248】 化合物 87 的合成從實施例 1 中的中間體 1f 出發，經由以下步驟製備：



【00249】 第一步：將化合物 1f (400 mg, 1.28 mmol)溶於乙腈(15 mL)中，加入 N-甲氧基甲基-N-(三甲基矽烷)苄基胺(3.03 g, 12.8 mmol)，再加入氟化鋰(998 mg, 38.4 mmol)。反應混合物在 60℃反應 24 小時。反應冷卻至室溫，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 87a (376 mg)，無色油狀液體，收率 66%。MS (ESI): m/z 447.4 $(M+H)^+$.

【00250】 第二步：將化合物 87a (400 mg, 0.90 mmol)溶於甲醇(20 mL)中，加入 10%鈀碳催化劑(40 mg)，反應在氫氣氛圍下反應過夜。然後用矽藻土濾除鈀碳，濾液濃縮得到粗品化合物 87b (300 mg)，油狀液體，收率 94%，不需要純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z 357.3 $(M+H)^+$.

【00251】 第三步：將化合物 87b (300 mg, 0.84 mmol)溶於二氯乙烷(10 mL)中，依次加入甲醛水溶液(50 mg, 0.84 mmol)、三乙醯基硼氫化鈉(178 mg, 0.84 mmol)，向反應溶液中加入 2 滴醋酸，混合物在室溫下攪拌過夜。加入 20 mL 水，用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 87c (136 mg)，淡黃色液體，收率 44%。MS (ESI): m/z 371.3 $(M+H)^+$.

【00252】 第四步：將化合物 87c (136 mg, 0.37 mmol)溶於乙醇(10 mL)中，

加入 2 mol/L 氫氧化鈉(4.0 mL, 8.0 mmol)溶液。反應液加熱至 50℃，反應 24 小時。待反應液冷卻至室溫，用 4.0 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=1。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 87d (98 mg)，白色固體，收率 78%。MS (ESI): m/z 343.3 $(M+H)^+$.

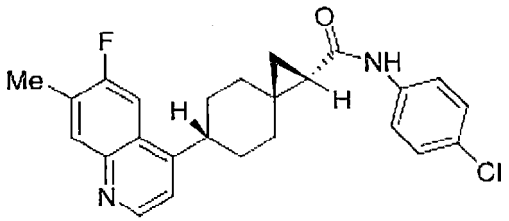
【00253】 第五步：將化合物 87d (40 mg, 0.12 mmol)溶於乙酸乙酯(5 mL)中，依次加入吡啶(28 mg, 0.36 mmol)和三丙基磷酸酐(50% wt in EA, 114 mg, 0.18 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。然後加入 4-氯苯胺(23 mg, 0.18 mmol)，繼續在室溫下攪拌反應過夜。向反應液中加入 2 mol/L 氫氧化鈉(2 mL)溶液，再加入 20 mL 水稀釋，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 87 (12.68 mg)，白色固體，收率 23%，順反混合物。MS (ESI): m/z 452.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.51 (m, 5H), 1.50 - 1.41 (m, 1H).

【00254】 化合物 88, 89, 90, 91 的合成同化合物 87。

【00255】 實施例 92

【00256】 (1S)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

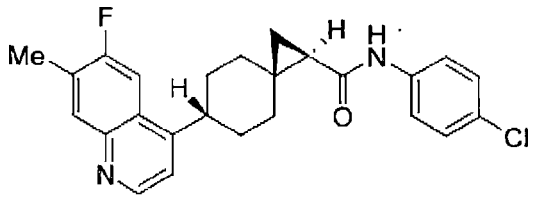
【00257】 (1S)-N-(4--氯苯基)-6-(6-氟-7-甲基喹啉-4-基)-螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



【00258】 實施例 93

【00259】 (1R)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide

【00260】 (1R)-N-(4-氯苯基)-6-(6-氟-7-甲基喹啉-4-基)-螺[2.5]辛烷-1-甲醯胺



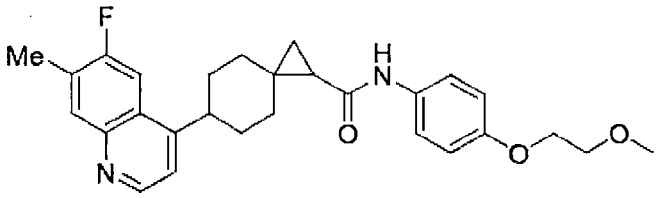
【00261】 化合物 92 和化合物 93 由實施例 9 中化合物 9 經過手性柱拆分得到，絕對構型未確定。其中，化合物 92 對應手性拆分中的前者，化合物 93 對應手性拆分中的後者。

【00262】 化合物 92：MS (ESI): m/z 423.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 1.17 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

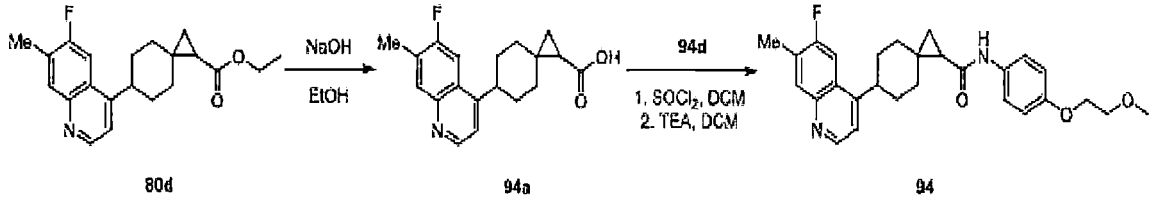
【00263】 化合物 93：MS (ESI): m/z 423.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

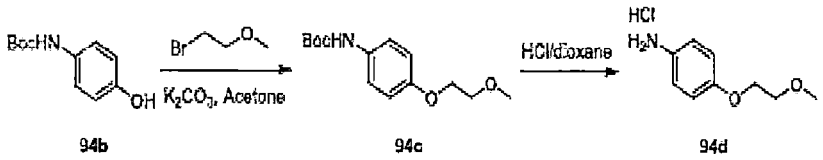
【00264】 實施例 94

【00265】 6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)-N-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00266】 化合物 94 的合成從實施例 9 中的中間體 80d 出發，經由以下步驟製備：





【00267】 第一步：將化合物 80d (200 mg, 0.59 mmol)溶於乙醇(10 mL)中，加入 2.0 mol/L 氫氧化鈉溶液(4 mL)。反應液加熱至 50℃，反應 2 小時。待反應液冷卻至室溫，用 4.0 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=1。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 94a (150 mg)，白色固體，產率 81%。MS (ESI): m/z 314.4 $(M+H)^+$.

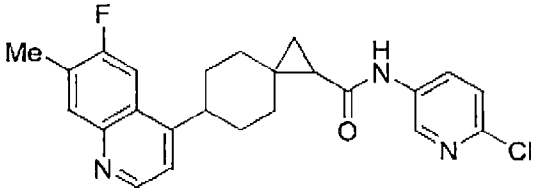
【00268】 第二步：將化合物 94b (1.0 g, 4.78 mmol)和 2-溴乙基甲基醚(1.33 g, 9.56 mmol)溶於丙酮(20 mL)中，然後向其中加入碳酸鉀(1.98 g, 14.34 mmol)，將反應液加熱到 60℃攪拌 2 小時。過濾濃縮，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 94c (1.2 g)，白色固體，收率 94%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.08 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【00269】 第三步：將化合物 94c (1.2 g, 4.49 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)中，在 0℃冰浴下加入 4.0 mol/L 鹽酸二氧六環溶液(6 mL)。室溫下反應 2 小時，過濾產生的固體，乾燥得到化合物 94d (900 mg)，白色固體，收率 98%。直接用於下一步反應。^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.26 (br, 3H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H).

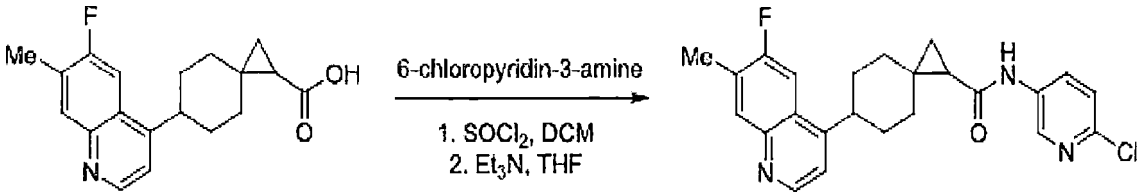
【00270】 第四步：將化合物 94a (53 mg, 0.17 mmol)溶於無水二氯甲烷(2 mL)中，加入二氯亞碸(5 mL)，反應混合物回流攪拌 2 小時。蒸去反應溶劑，減壓乾燥殘留物得到淡黃色的固體。將該固體溶於無水二氯甲烷(3 mL)中，在冰水浴條件下加入化合物 94d (30 mg, 0.17 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液，加入三乙胺(52 mg, 0.51 mmol)，在冰水浴下攪拌 10 分鐘，升至室溫繼續攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 94 (43.60 mg)，白色固體，收率 56%。MS (ESI): m/z 463.7 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00271】 實施例 95

【00272】 N-(6-chloropyridin-3-yl)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



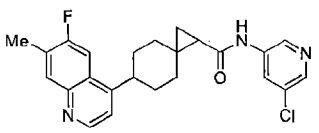
【00273】 化合物 95 的合成從實施例 94 中的中間體 94a 出發，經由以下步驟製備：

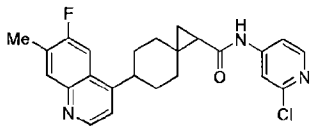


94a　　95

【00274】　將化合物 94a (53 mg, 0.17 mmol)溶於無水二氯甲烷(5 mL)中，加入二氯亞碸(2.5 mL)，反應混合物回流攪拌 2 小時。蒸去反應溶劑，殘留物用無水二氯甲烷重蒸兩次。將得到的淡黃色固體溶於無水四氫呋喃(5 mL)中，加入 3-氨基-6-氯吡啶(44 mg, 0.34 mmol)，在冰水浴條件下滴加三乙胺(52 mg, 0.51 mmol)。反應混合物在冰水浴下攪拌 30 分鐘，升至室溫繼續攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 95 (24.07 mg)，白色固體，收率 33%。MS (ESI): m/z 424.6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00275】　化合物 96, 97 的合成同化合物 95。

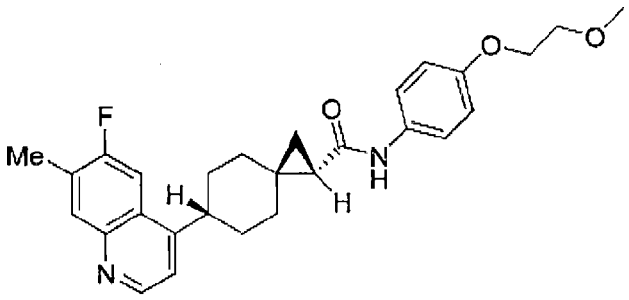
編號	化合物結構	LCMS (M+H)+	NMR
96		424.7	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.70 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H),

			8.66 (s, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.00 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).
97		424.6	^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.38

			(m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.02 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

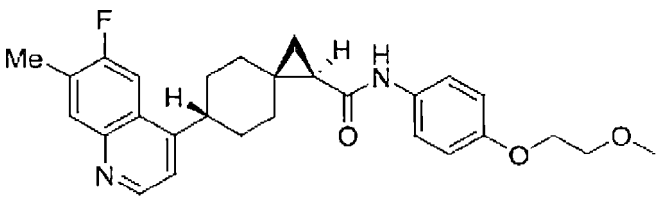
【00276】 實施例 98

【00277】 (S)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)-N-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00278】 實施例 99

【00279】 (R)-6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)-N-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00280】 化合物 98 和化合物 99 由實施例 94 中化合物 94 經過手性柱拆

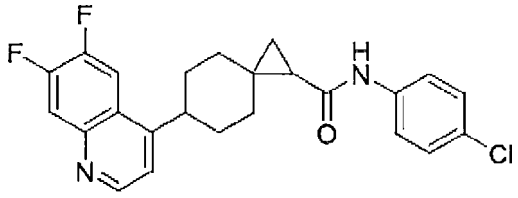
分得到，絕對構型未確定。其中，化合物 98 對應手性拆分中的前者，化合物 99 對應手性拆分中的後者。

【00281】 化合物 98：MS (ESI): m/z 463.7 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

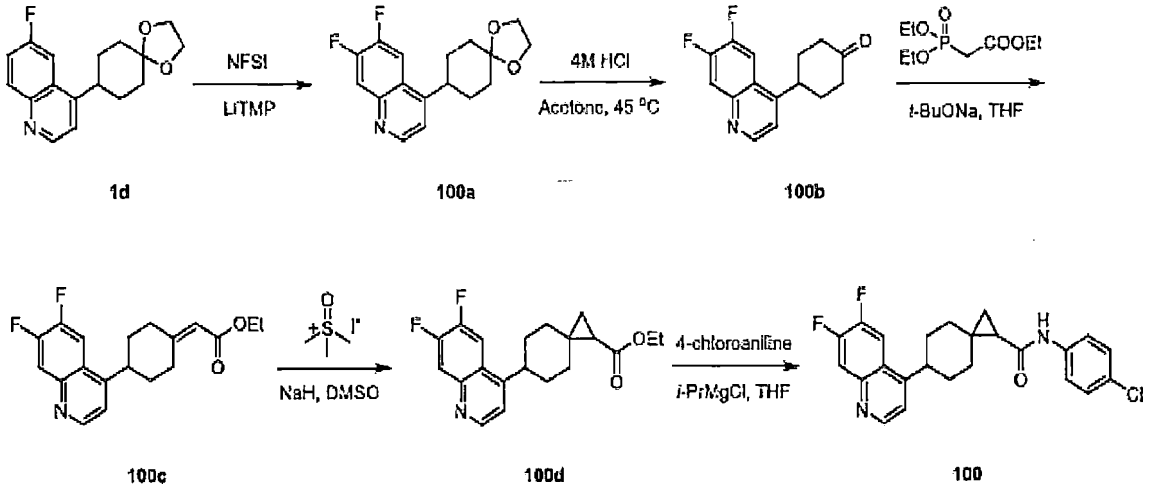
【00282】 化合物 99：MS (ESI): m/z 463.7 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00283】 實施例 100

【00284】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6,7-difluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00285】 化合物 100 的合成從實施例 1 中的中間體 1d 出發，經由以下步驟製備：



【00286】 第一步：在-78℃條件下，將正丁基鋰(2.5 M, 1.1 mL, 2.61 mmol)滴加到 2,2,6,6-四甲基呱啶(368 mg, 2.61 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液中。再向其中滴加化合物 1d (500 mg, 1.74 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 2 小時。然後向反應液中滴加 N-氟代雙苯磺醯胺(1.1 g, 3.48 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液，反應維持在-78℃半小時後升至室溫，繼續攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 101a (410 mg)，白色固體，收率 77%。MS (ESI): m/z 306.5 $(M+H)^+$.

【00287】 第二步：將化合物 100a (410 mg, 1.34 mmol)溶於丙酮(10 mL)中，加入 4mol/L 鹽酸(3 mL)。反應混合物加熱至 45℃反應 4 小時。然後蒸除溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 100b (190 mg)，白色固體，收率 54%。MS (ESI): m/z 262.5 $(M+H)^+$.

【00288】 第三步：將膦醯基乙酸三乙酯(172 mg, 0.77 mmol)溶於超幹四氫呋喃(10 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(74 mg, 0.77 mmol)。10 分鐘後，將化合物 100b (190 mg, 0.73 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時

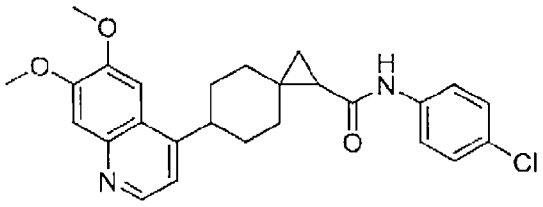
後，用水淬滅。水溶液用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 100c (180 mg)，白色固體，收率 74%。MS (ESI): m/z 332.5 $(M+H)^+$.

【00289】 第四步：將 NaH (65 mg, 1.62 mmol)加入二甲基亞碸(10 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(356 mg, 1.62 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 100c (180 mg, 0.54 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 100d (80 mg)，無色油狀液體，收率 43 %。MS (ESI): m/z 346.5 $(M+H)^+$.

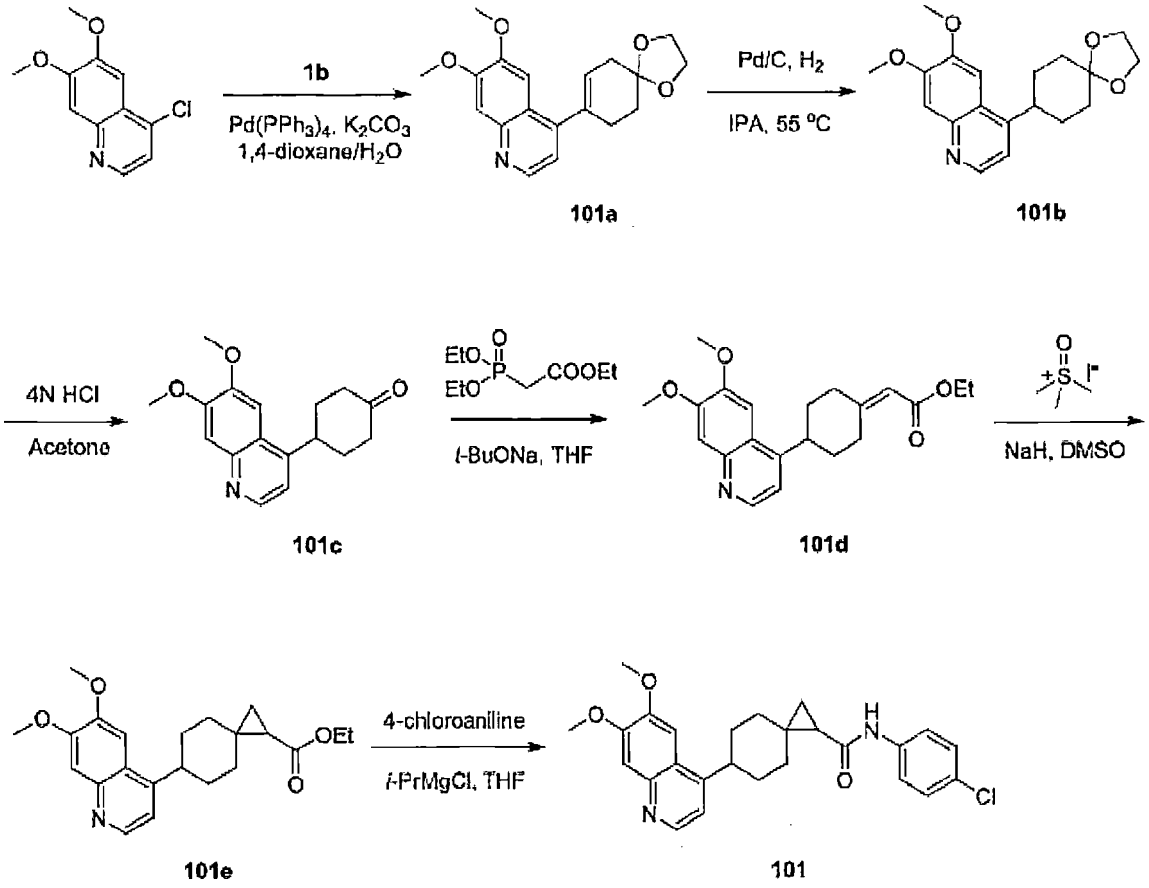
【00290】 第四步：將 4-氯苯胺(117 mg, 0.92 mmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入 2mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.5 mL, 0.92 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 100d (80 mg, 0.23 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 100 (36.20 mg)，白色固體，收率 37%。MS (ESI): m/z 427.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H), 1.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.33 - 1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00291】 實施例 101

【00292】 N-(4-chlorophenyl)-1-cyano-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



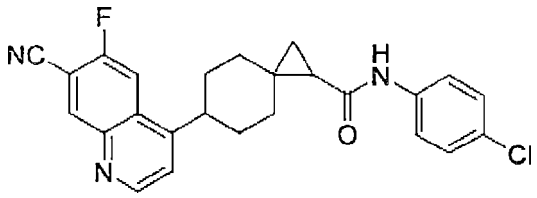
【00293】 化合物 101 的合成同化合物 1，將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉替代實施例 1 中 4-氯-6-氟喹啉。



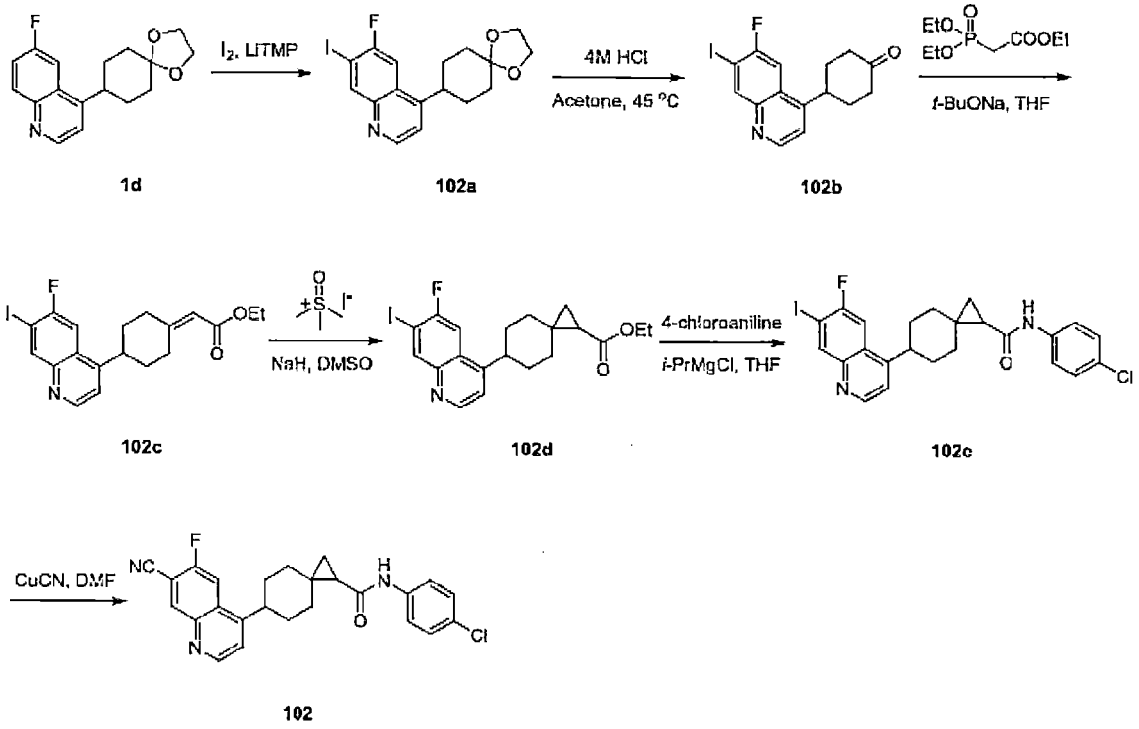
【00294】 化合物 101：MS (ESI): m/z 451.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 1H).

【00295】 實施例 102

【00296】 N-(4-chlorophenyl)-6-(7-cyano-6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00297】 化合物 102 的合成從實施例 1 中的中間體 1d 出發，經由以下步驟製備：



【00298】 第一步：在-78℃氮氣保護條件下，將正丁基鋰(2.5 M in hexane, 2.8 mL, 6.97 mmol)滴加到 2,2,6,6-四甲基呱啶(983 mg, 6.97 mmol)的四氫呋喃(50 mL)溶液中。再向其中滴加化合物 1d (2.0 g, 6.97 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 2 小時。然後向反應液中滴加碘(3.54 g, 13.94 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液，反應維持在-78℃半小時後升至室溫，繼續攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 102a (2.0 g)，白色固體，收率 69%。MS (ESI): m/z 414.4 $(M+H)^+$.

【00299】 第二步：將化合物 102a (1.0 g, 2.42 mmol)溶於丙酮(30 mL)中，加入 4 mol/L 鹽酸(9 mL, 36 mmol)。反應混合物加熱至 45℃反應過夜。然後蒸除溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 102b (700 mg)，白色固體，收率 78%。MS (ESI): m/z 370.3 $(M+H)^+$.

【00300】 第三步：將膦醯基乙酸三乙酯(430 mg, 1.92 mmol)溶於超幹四氫呋喃(16 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(184 mg, 1.92 mmol)。10 分鐘後，將化合物 102b (700 mg, 1.90 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 102c (730 mg)，白色固體，收率 88%。MS (ESI): m/z 440.4 $(M+H)^+$.

【00301】 第四步：將 NaH (199 mg, 4.98 mmol)加入二甲基亞碸(15 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(1.10 g, 4.98 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 102c (730 mg, 1.66 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 102d (400 mg)，白色固體，收率 53%。MS (ESI): m/z 454.3 $(M+H)^+$.

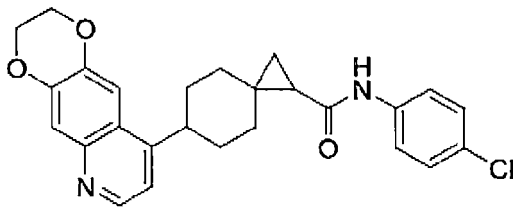
【00302】 第五步：將 4-氯苯胺(447 mg, 3.52 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，在 0℃冰浴下加入異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(2.0 mol/L in THF, 1.8 mL, 3.52 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 102d (400 mg, 0.88 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 102e (400 mg)，白色固體，收率 85%。MS (ESI): m/z 535.4 $(M+H)^+$.

【00303】 第六步：將化合物 102e (50 mg, 0.09 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，加入氰化亞銅(20 mg, 0.22 mmol)，混合物加熱至 160℃ 反應 1 小時。冷卻至室溫，用飽和氯化銨溶液淬滅反應，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 102 (17.23

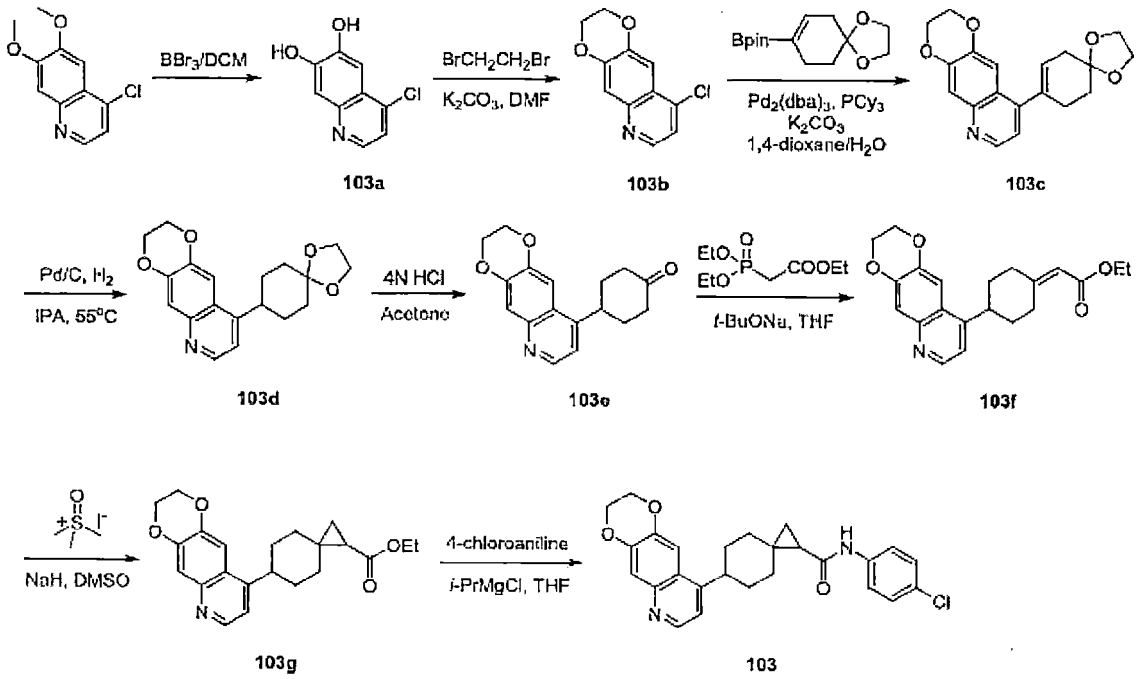
mg)，白色固體，收率 44%。MS (ESI): m/z 434.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00304】 實施例 103

【00305】 N-(4-chlorophenyl)-6-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-9-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00306】 化合物 103 由以下步驟製備：



【00307】 第一步：將 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.0 g, 4.48 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)中，在冰浴條件下滴加三溴化硼(1.0 mol/L, 12.0 mL, 12.0 mmol)的二氯甲烷溶液，繼續攪拌 2 小時，升至室溫攪拌過夜。LCMS 檢測反應結束，加入 50 mL 水，用二氯甲烷(40 mLx2)萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物 103a (800 mg)，黃色固體，產率 92%。MS (ESI): m/z 196.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.33 (s, 2H), 8.47 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

【00308】 第二步：將化合物 103a (800 mg, 4.10 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中，加入碳酸鉀(2.12 g, 15.38 mmol)和 1,2-二溴乙烷(3.84 g, 20.45 mmol)。反應混合物在 60℃下攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 103b (520 mg)，白色固體，收率 57%。MS (ESI): m/z 222.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H).

【00309】 第三步：將化合物硼酸酯(664 mg, 2.50 mmol)溶於 40 mL/10 mL 二氧六環/水中，依次加入化合物 103b (460 mg, 2.08 mmol)，碳酸鉀(861 mg, 6.24 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0.104 mmol)和 PCy_3 (70 mg, 0.25 mmol)。反應混合物在氮氣氛下回流反應過夜。然後濃縮反應液，用乙酸乙酯萃取，有機相濃縮之後用快速過柱機分離得到化合物 103c (550 mg)，白色固體，收率 81%。MS (ESI): m/z 326.6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 5.72 (t, J= 3.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 4H), 4.09 – 4.03 (m, 4H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 1.97 (t, J= 6.5 Hz, 2H).

【00310】 第四步：將化合物 103c (500 mg, 1.54 mmol)溶於 25 mL 異丙醇中，加入 10%鈀碳(70 mg)。反應混合物在氫氣氛下加熱至 55℃反應過夜。然後用矽藻土濾除鈀碳，濾液濃縮得到粗品化合物 103d (500 mg)，白色固體，收率 99%。直接用於下一步反應。MS (ESI): m/z 328.4 $(M+H)^+$.

【00311】 第五步：將化合物 103d (500 mg, 1.53 mmol)溶於丙酮(36 mL)中，加入 4 mol/L 鹽酸(9 mL, 36 mmol)。反應混合物加熱至 45℃反應過夜。然後蒸除

溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 103e (250 mg)，棕色固體，收率 58%。MS (ESI): m/z 284.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H).

【00312】 第六步：將膦醯基乙酸三乙酯(214 mg, 0.89 mmol)溶於超幹四氫呋喃(10 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(85 mg, 0.89 mmol)。10 分鐘後，將化合物 103e (250 mg, 0.88 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用 20 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 20 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 103f (168 mg)，白色固體，收率 54%。MS (ESI): m/z 354.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

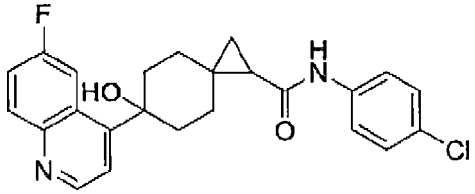
【00313】 第七步：將 NaH (40 mg, 0.99 mmol)加入二甲基亞碸(10 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(249 mg, 1.13 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 103f (100 mg, 0.28 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 103g (70 mg)，白色固體，收率 68%。MS (ESI): m/z 368.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.13 (td, J = 13.5, 3.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.22 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 0.98 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H).

【00314】 第八步：將 4-氯苯胺(81 mg, 0.64 mmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，在 0℃冰浴下加入 2mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.3 mL, 0.64 mmol)。混

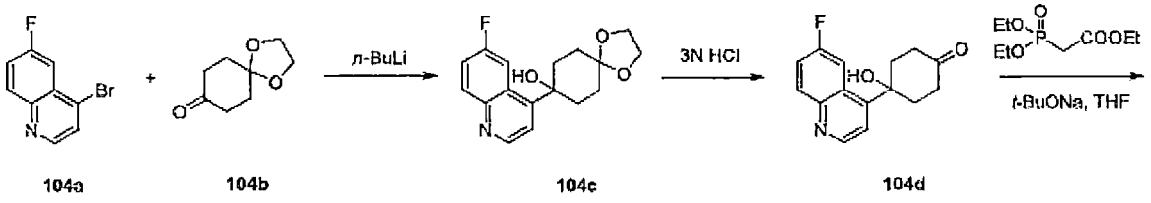
合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 103g (60 mg, 0.16 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 103 (7.59 mg)，白色固體，收率 11%。^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 4H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

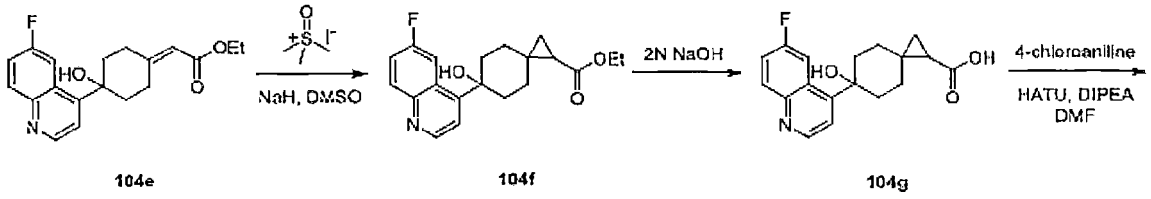
【00315】 實施例 104

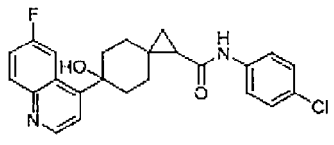
【00316】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)-6-hydroxyspiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00317】 化合物 104 由以下步驟製備：







【00318】 第一步：將 4-溴-6-氟喹啉(500 mg, 2.21 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)中，在-78℃下向溶液中滴加 1.6M 正丁基鋰(2.8 mL, 4.42 mmol)，反應液維持在-78℃下攪拌 5 分鐘。然後向反應液中滴加化合物 104b (345 mg, 2.21 mmol)的無水四氫呋喃(4 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅，水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 104c (83 mg)，黃色固體，收率 12%。MS (ESI): m/z 304.6 $(M+H)^+$.

【00319】 第二步：將化合物 104c (370 mg, 1.22 mmol)溶於四氫呋喃(4 mL)中，加入 3.0 mol/L 鹽酸(3 mL)。反應混合物加熱至 50℃攪拌 12 小時。冷卻至室溫，用飽和碳酸鈉溶液中和至 pH=8，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 104d (230 mg)，黃色液體，收率 73%。MS (ESI): m/z 260.6 $(M+H)^+$.

【00320】 第三步：將膦醯基乙酸三乙酯(280 mg, 1.25 mmol)溶於無水四氫呋喃(10 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(120 mg, 1.25 mmol)。10 分鐘後，將化合物 104d (295 mg, 1.14 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 104e (183 mg)，白色固體，收率 49%。MS (ESI): m/z 330.5 $(M+H)^+$.

【00321】 第四步：將 NaH (67 mg, 1.68 mmol)加入二甲基亞碸(5 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(370 mg, 1.68 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 104e (183 mg, 0.56 mmol)的二甲基亞碸(2 mL)溶液加入到反應液中。反應在室溫條件下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用製備薄層層析分離得到化合物 104f (23 mg)，無色油狀液體，收率 12 %。MS (ESI): m/z 344.5 $(M+H)^+$.

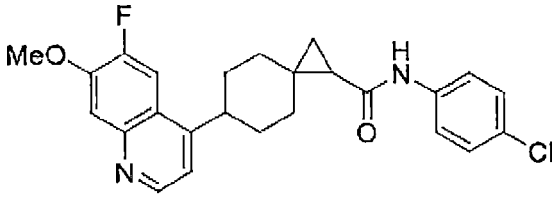
【00322】 第五步：將化合物 104f (23 mg, 0.07 mmol)溶於乙醇(5 mL)中，加入 2 mol/L 氫氧化鈉溶液(1 mL)。反應液加熱至 50℃，反應 2 小時。待反應液

冷卻至室溫，用 2 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=5~6。蒸幹水溶液，殘留物用甲醇溶解，抽濾固體，濾液濃縮得到化合物 104g (20 mg)，白色固體，收率 91%。MS (ESI): m/z 316.5 $(M+H)^+$.

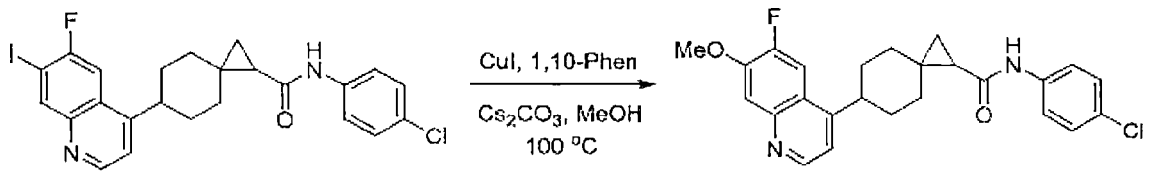
【00323】 第六步：將化合物 104g (20 mg, 0.06 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，依次加入二異丙基乙胺(24 mg, 0.18 mmol)和 HATU(34 mg, 0.09 mmol)，在室溫下攪拌 1 小時。然後加入 4-氯苯胺(23 mg, 0.18 mmol)，繼續在室溫下攪拌反應 2 小時。向反應液中加入水淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 104 (5.85 mg)，白色固體，收率 20%。MS (ESI): m/z 425.6 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 2H).

【00324】 實施例 105

【00325】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methoxyquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00326】 化合物 105 的合成從實施例 102 中的中間體 102e 出發，經由以下步驟製備：



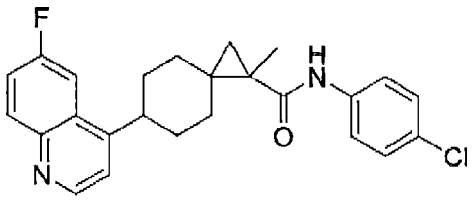
102e 105

【00327】 將化合物 102e (50 mg, 0.09 mmol)溶於甲醇(2 mL)中，在氮氣氛

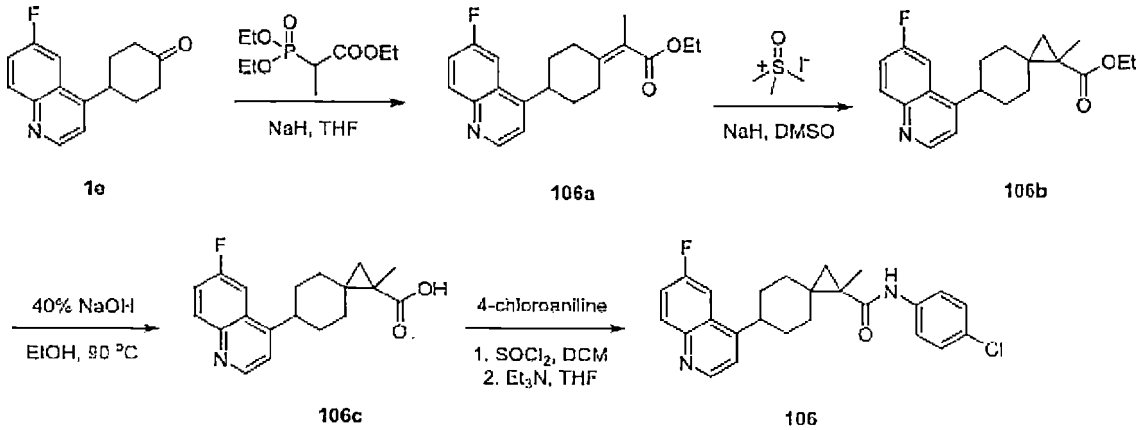
圍下依次加入碘化亞銅(2 mg, 0.01 mmol)，鄰菲囉啉(4 mg, 0.02 mmol)，碳酸銫(59 mg, 0.18 mmol)。反應液加熱至 100℃攪拌過夜。向反應液中加入水淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 105 (15.90 mg)，白色固體，收率 40%。MS (ESI): m/z 439.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00328】 實施例 106

【00329】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)-1-methylspiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00330】 化合物 106 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：



【00331】 第一步：將 NaH (986 mg, 24.6 mmol)溶於超幹四氫呋喃(25 mL)中，在 0℃冰浴下滴加化合物三乙基 2-膦醯基丙酯(5.9 g, 24.6 mmol)，混合物在 0

℃下攪拌 30 分鐘。將化合物 1e (2.0 g, 8.2 mmol)的超幹四氫呋喃(10 mL)溶液滴加到反應液中。反應在室溫下攪拌反應 2 小時後，用飽和氯化銨溶液淬滅，用 50 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 50 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 106a (2.5 g)，白色固體，收率 93%。MS (ESI): m/z 328.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

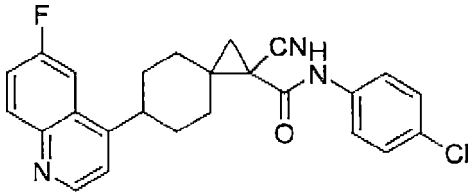
【00332】 第二步：將 NaH (734 mg, 18.36 mmol)加入二甲基亞碸(20 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(4.04 g, 18.36 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 106a (1.5 g, 4.59 mmol)的二甲基亞碸(10 mL)溶液加入到反應液中。反應在 70℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 106b (726 mg)，淺黃色固體，收率 46%。MS (ESI): m/z 342.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

【00333】 第三步：將化合物 106b (250 mg, 0.73 mmol)溶無水乙醇(10 mL)中，加入 40%氫氧化鈉水溶液(365 mg, 3.65 mmol)。反應混合物在 90℃下攪拌 5 小時。待反應液冷卻至室溫，用 6.0 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=1。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 106c (103 mg)，白色固體，收率 45%。MS (ESI): m/z 314.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.80 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 0.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H).

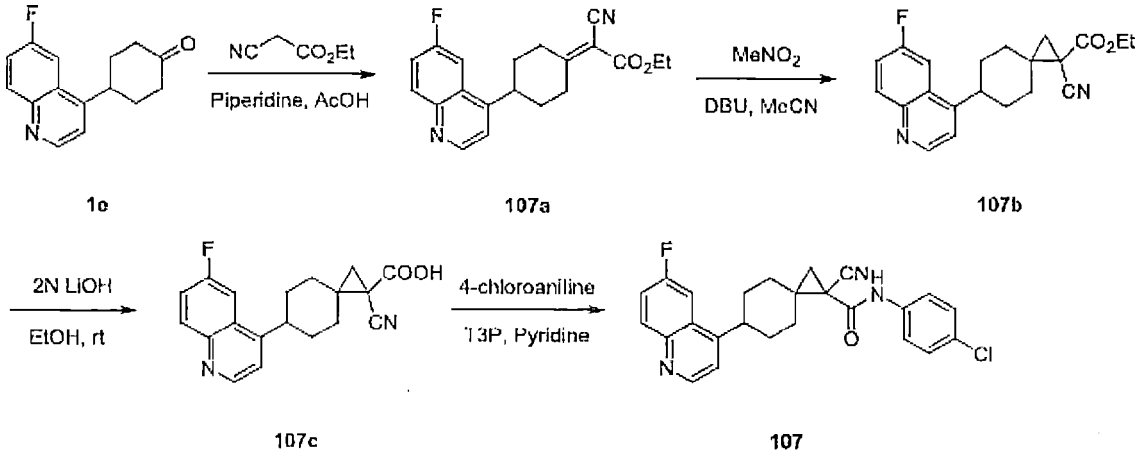
【00334】 第四步：將化合物 106c (50 mg, 0.16 mmol)溶於無水二氯甲烷(5 mL)中，加入二氯亞碸(2.5 mL)，反應混合物回流攪拌 2 小時。蒸去反應溶劑，殘留物用無水二氯甲烷重蒸兩次。將得到的淡黃色固體溶於無水四氫呋喃(5 mL)中，加入 4-氯苯胺(41 mg, 0.32 mmol)，在冰水浴條件下滴加三乙胺(48 mg, 0.48 mmol)。反應混合物在冰水浴下攪拌 30 分鐘，升至室溫繼續攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 106 (40.24 mg)，白色固體，收率 60%。MS (ESI): m/z 423.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 4H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.38 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 1H), 0.48 - 0.43 (m, 1H).

【00335】 實施例 107

【00336】 N-(4-chlorophenyl)-1-cyano-6-(6-fluoroquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00337】 化合物 107 的合成從實施例 1 中的中間體 1e 出發，經由以下步驟製備：



1e 107a 107b 107c 107

【00338】 第一步：將化合物 1e (1.5 g, 6.17 mmol)溶於甲苯(30 mL)中，依次加入氰基乙酸乙酯(1.05 g, 9.25 mmol)，吡啶(105 mg, 1.23 mmol)，乙酸(74 mg, 1.23 mmol)，混合物在 120℃下攪拌 1 小時。旋幹甲苯，加入 100 mL 水，用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 107a (1.8 g)，黃色固體，收率 86%。MS (ESI): m/z 339.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 10.5, 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.56 (tt, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 2.64 (td, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【00339】 第二步：將化合物 107a (1.8 g, 5.33 mmol)溶於乙腈(30 mL)中，依次加入硝基甲烷 (486 mg, 7.98 mmol)，DBU (972 mg, 6.38 mmol)混合物在 25℃下攪拌過夜。旋幹乙腈，加入 100 mL 水，用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 107b (1.5 g)，黃色固體，收率 80%。MS (ESI): m/z 353.4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 9.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

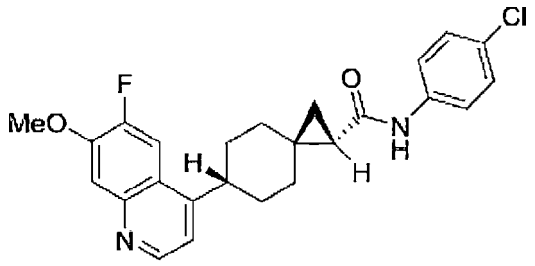
【00340】 第三步：將化合物 107b (100 mg, 0.28 mmol)溶於乙醇(20 mL)中，加入 2 mol/L 的 LiOH 水溶液(10 mL)，混合物在 25℃下攪拌 4 小時。旋幹乙醇，用 4 mol/L 的 HCl 水溶液(10 mL)調節 pH 至 4~5，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 107c (50 mg)，白色固體，收率 54%。MS (ESI): m/z 325.5 $(M+H)^+$.

【00341】 第四步：將化合物 107c (50 mg, 0.15 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，依次加入吡啶(36 mg, 0.45 mmol)和三丙基磷酸酐(50% wt in EA, 146 mg, 0.23 mmol)，在室溫下攪拌 10 分鐘。然後加入 4-氯苯胺(57 mg, 0.45 mmol)，繼續在室溫下攪拌反應過夜。向反應液中加入 20 mL 水稀釋，用乙酸乙酯萃取水相。合併

有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 107 (4.34 mg)，白色固體，收率 7%。MS (ESI): m/z 434.3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.91 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 4H), 7.41 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 1H).

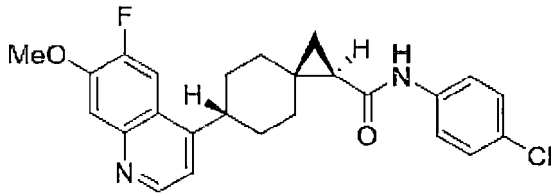
【00342】 實施例 108

【00343】 (1S)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methoxyquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00344】 實施例 109

【00345】 (1R)-N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-methoxyquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00346】 化合物 108 和化合物 109 由實施例 105 中化合物 105 經過手性柱拆分得到，絕對構型未確定。

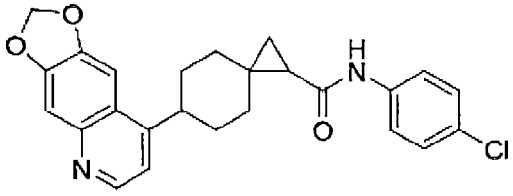
【00347】 化合物 108：MS (ESI): m/z 439.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.72 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 13.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m,

2H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

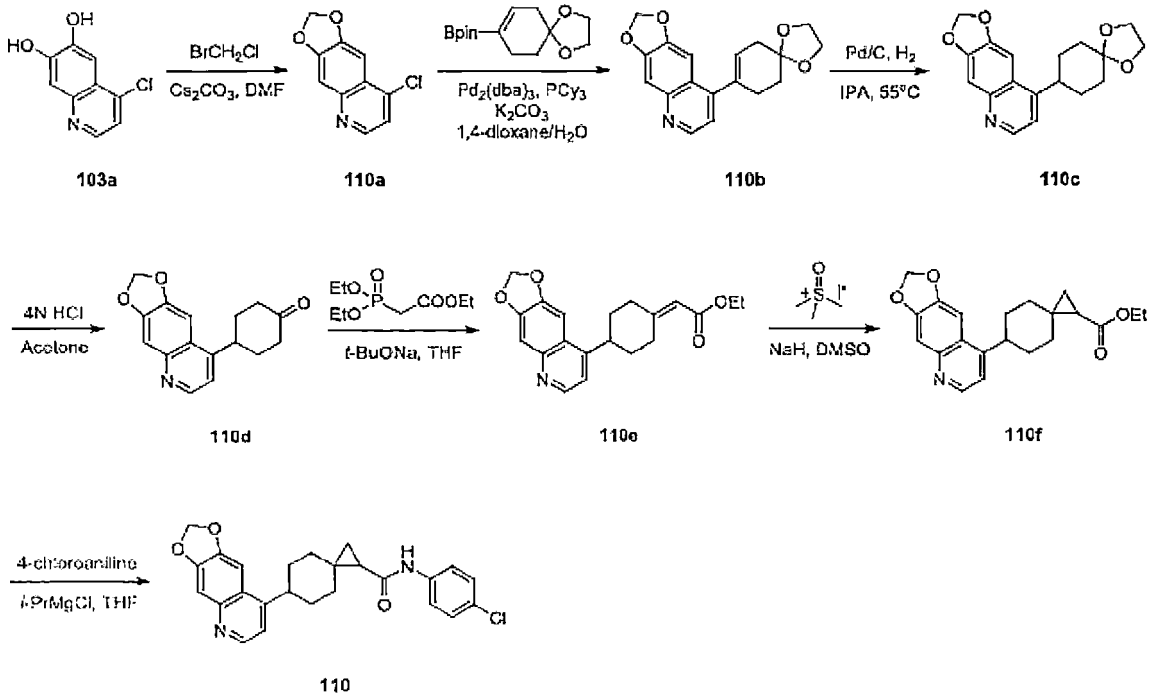
【00348】 化合物 109：MS (ESI): m/z 439.5 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00349】 實施例 110

【00350】 6-([1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8-yl)-N-(4-chlorophenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00351】 化合物 110 的合成從實施例 103 中的中間體 103a 出發，經由以下步驟製備：



【00352】 第一步：將化合物 103a (1.0 g, 5.13 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯

胺(20 mL)中，依次加入氯溴甲烷(986 mg, 7.70 mmol)，碳酸銫(2.51 g, 7.70 mmol)。混合物加熱至 110℃反應 2 小時。冷卻至室溫，向反應液中加入水淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 110a (480 mg)，白色固體，收率 45%。MS (ESI): m/z 208.4 $(M+H)^+$.

【00353】 第二步：將化合物硼酸酯(741 mg, 2.78 mmol)溶於二氧六環/水(40 mL/10 mL)中，依次加入化合物 110a (480 mg, 2.32 mmol)，碳酸鉀(960 mg, 6.96 mmol)，$Pd_2(dba)_3$ (106 mg, 0.116 mmol)和 PCy_3 (78 mg, 0.28 mmol)。反應混合物在氮氣氛下回流反應過夜。然後濃縮反應液，用乙酸乙酯萃取，有機相濃縮之後用快速過柱機分離得到化合物 110b (540 mg)，白色固體，收率 75%。MS (ESI): m/z 312.5 $(M+H)^+$.

【00354】 第三步：將化合物 110b (500 mg, 1.61 mmol)溶於異丙醇(25 mL)中，加入 10%鈀碳(70 mg)。反應混合物在氫氣氛下加熱至 55°C 反應過夜。然後用矽藻土濾除鈀碳，濾液濃縮得到粗品化合物 110c (500 mg)，白色固體，收率 99%。直接用於下一步反應。MS (ESI): m/z 314.4 $(M+H)^+$.

【00355】 第四步：將化合物 110c (500 mg, 1.60 mmol)溶於丙酮(36 mL)中，加入 4 mol/L 鹽酸(9 mL, 36 mmol)。反應混合物加熱至 45°C 反應過夜。然後蒸除溶劑，水溶液用 6 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 110d (255 mg)，白色固體，收率 59%。MS (ESI): m/z 270.5 $(M+H)^+$.

【00356】 第五步：將膦醯基乙酸三乙酯(235 mg, 1.05 mmol)溶於超幹四氫呋喃(10 mL)中，在 0°C 冰浴下加入叔丁醇鈉(101 mg, 1.05 mmol)。10 分鐘後，將化合物 110d (255 mg, 0.95 mmol)的四氫呋喃(4 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 110e (210 mg)，白色固體，收率 65%。MS (ESI): m/z 340.5 $(M+H)^+$.

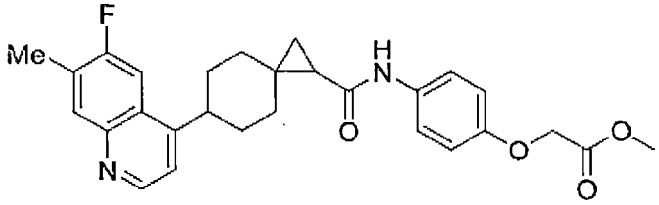
【00357】 第六步：將 NaH (35 mg, 0.87 mmol)加入二甲基亞碸(10 mL)中，

向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(191 mg, 0.87 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 110e (100 mg, 0.29 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃ 下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 110f (78 mg)，白色固體，收率 76%。MS (ESI): m/z 354.5 $(M+H)^+$.

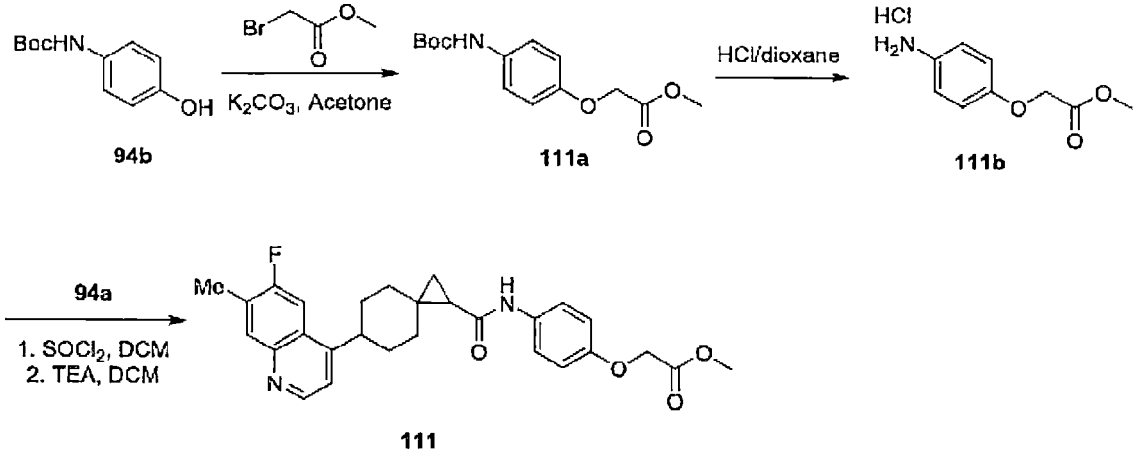
【00358】 第七步：將 4-氯苯胺(86 mg, 0.68 mmol)溶於 5 mL 四氫呋喃中，在 0℃ 冰浴下加入 2.0 mol/L 異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(0.4 mL, 0.68 mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 110f (60 mg, 0.17 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 110 (10.28 mg)，白色固體，收率 14%。MS (ESI): m/z 435.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00359】 實施例 111

【00360】 Methyl 2-(4-(6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamido)phenoxy)acetate



【00361】 化合物 111 的合成從實施例 94 中的中間體 94a 出發，經由以下步驟製備：



【00362】 第一步：將化合物 94b (1.0 g, 4.78 mmol)和溴乙酸甲酯(1.46 g, 9.56 mmol)溶於丙酮(15 mL)中，然後向其中加入碳酸鉀(1.98 g, 14.34 mmol)，將反應液加熱到 60℃ 攪拌 2 小時。過濾濃縮，殘留物用快速過柱機分離得到化合物 111a (822 mg)，白色固體，收率 61%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

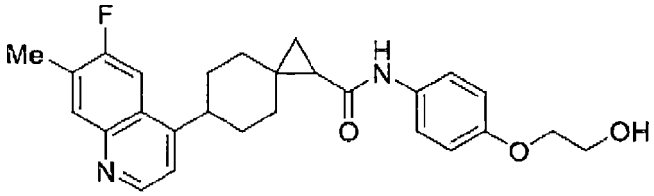
【00363】 第二步：將化合物 111a (822 mg, 2.92 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)中，在 0℃ 冰浴下加入 4 mol/L 鹽酸二氧六環溶液(6 mL)。室溫下反應 2 小時，過濾析出的固體，乾燥得到化合物 111b (550 mg)，白色固體，收率 86%。直接用於下一步反應。

【00364】 第三步：將化合物 94a (53 mg, 0.17 mmol)溶於無水二氯甲烷(2 mL)中，加入二氯亞碸(5 mL)，反應混合物回流攪拌 2 小時。蒸去反應溶劑，減壓乾燥殘留物得到淡黃色固體。將該固體溶於無水二氯甲烷(3 mL)中，在冰水浴條件下加入化合物 111b (30 mg, 0.17 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液，加入三乙胺(52 mg, 0.51 mmol)，在冰水浴下攪拌 10 分鐘，升至室溫繼續攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 111 (32.56 mg)，白色固體，收率 40%。MS (ESI): m/z 477.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.75 (d, J =

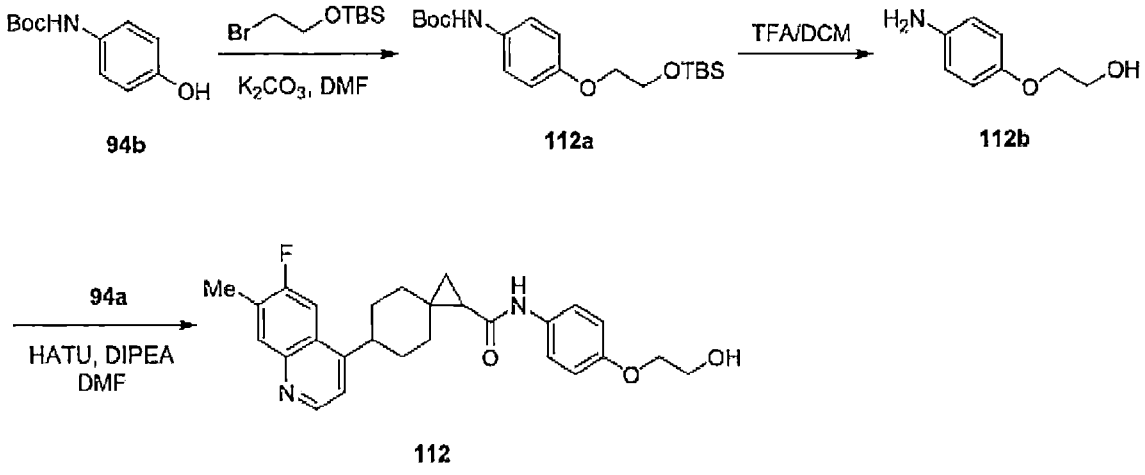
4.5 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (td, *J* = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.88 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00365】 實施例 112

【00366】 6-(6-fluoro-7-methylquinolin-4-yl)-N-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00367】 化合物 112 的合成從實施例 94 中的中間體 94a 出發，經由以下步驟製備：



【00368】 第一步：將化合物 94b (5.0 g, 23.90 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中，加入(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基矽烷(6.86 g, 28.68 mmol)和碳酸鉀(5.0 g, 23.90 mmol)。反應混合物加熱至 80℃ 攪拌過夜。TLC 檢測反應結束，加入 200 mL 水，水溶液用 100 mL 乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用 50 mL 飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 112a (8.0 g)，白色固體，收率 91%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H),

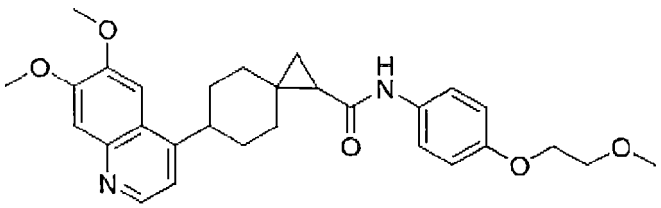
6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

【00369】 第二步：將化合物 112a (300 mg, 0.82 mmol)溶於二氯甲烷(2 mL)中，在 0℃ 冰浴下加入三氟乙酸/二氯甲烷(v/v=1:1, 10 mL)混合溶液，在室溫下攪拌過夜。濃縮反應液，得到化合物 112b (70 mg)，黃色油狀液體，收率 56%。直接用於下一步反應。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H).

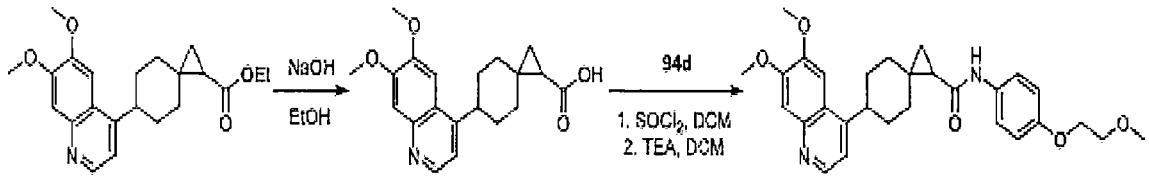
【00370】 第三步：將化合物 94a (85 mg, 0.27 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，加入二異丙基乙胺(138 mg, 1.07 mmol)和 HATU (122 mg, 0.32 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。再向反應液中加入化合物 112b (60 mg, 0.39 mmol)，反應混合物在 40℃ 下攪拌 2 小時。LCMS 檢測反應結束，用水(20 mL)淬滅反應，水溶液用乙酸乙酯(20 mLx3)萃取，合併有機相，用飽和食鹽水(20 mL)洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 112 (69.60 mg)，白色固體，收率 58%。MS (ESI): m/z 449.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.85 (br, 1H), 3.93 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H), 1.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.38 - 1.27 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00371】 實施例 113

【00372】 6-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yl)-N-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00373】 化合物 113 的合成從實施例 101 中的中間體 101e 出發，經由以下步驟製備：



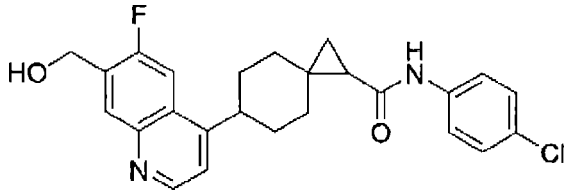
101e　　113a　　113

【00374】　第一步：將化合物 101e (200 mg, 0.54 mmol)溶於乙醇(10 mL)中，加入 2.0 mol/L 氫氧化鈉溶液(4 mL)。反應液加熱至 50℃，反應 2 小時。待反應液冷卻至室溫，用 4.0 mol/L 鹽酸溶液中和至 pH=1。用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 113a (130 mg)，白色固體，產率 71%。MS (ESI): m/z 342.5 $(M+H)^+$.

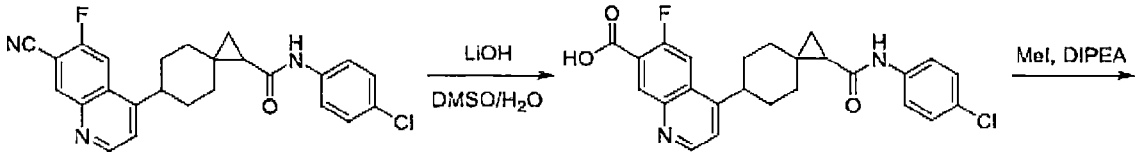
【00375】　第二步：將化合物 113a (58 mg, 0.17 mmol)溶於無水二氯甲烷(2 mL)中，加入二氯亞碸(5 mL)，反應混合物回流攪拌 2 小時。蒸去反應溶劑，減壓乾燥殘留物得到淡黃色的固體。將該固體溶於無水二氯甲烷(3 mL)中，在冰水浴條件下加入化合物 94d (30 mg, 0.17 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液，加入三乙胺(52 mg, 0.51 mmol)，在冰水浴下攪拌 10 分鐘，升至室溫繼續攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用二氯甲烷萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 113 (40.86 mg)，白色固體，收率 49%。MS (ESI): m/z 491.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO)　δ 10.08 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00376】　實施例 114

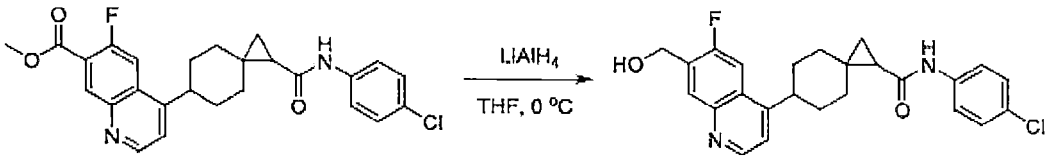
【00377】　N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-(hydroxymethyl)quinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00378】 化合物 114 的合成從實施例 102 中的化合物 102 出發，經由以下步驟製備：



102 114a



114b 114

【00379】 第一步：將化合物 102 (200 mg, 0.46 mmol)溶於二甲基亞碸/水(5 mL/1 mL)的混合溶劑中，加入氫氧化鋰(200 mg, 0.54 mmol)。反應混合物在 50℃ 攪拌 3 小時。用水稀釋反應液，用乙酸乙酯萃取 2 次，棄去有機相。水相用 2.0 mol/L 鹽酸溶液調至 pH=5~6，再用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用製備薄層層析分離得到化合物 114a (120 mg)，白色固體，產率 58%。MS (ESI): m/z 453.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

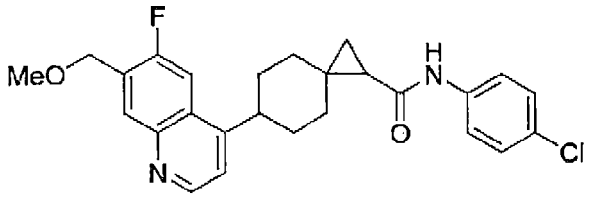
【00380】 第二步：將化合物 114a (60 mg, 0.13 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，加入二異丙基乙胺(34 mg, 0.26 mmol)，再加入碘甲烷(28 mg, 0.20 mmol)。反

應在室溫下攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用薄層層析分離得到化合物 114b (40 mg)，白色固體，產率 66%。MS (ESI): m/z 467.5 $(M+H)^+$.

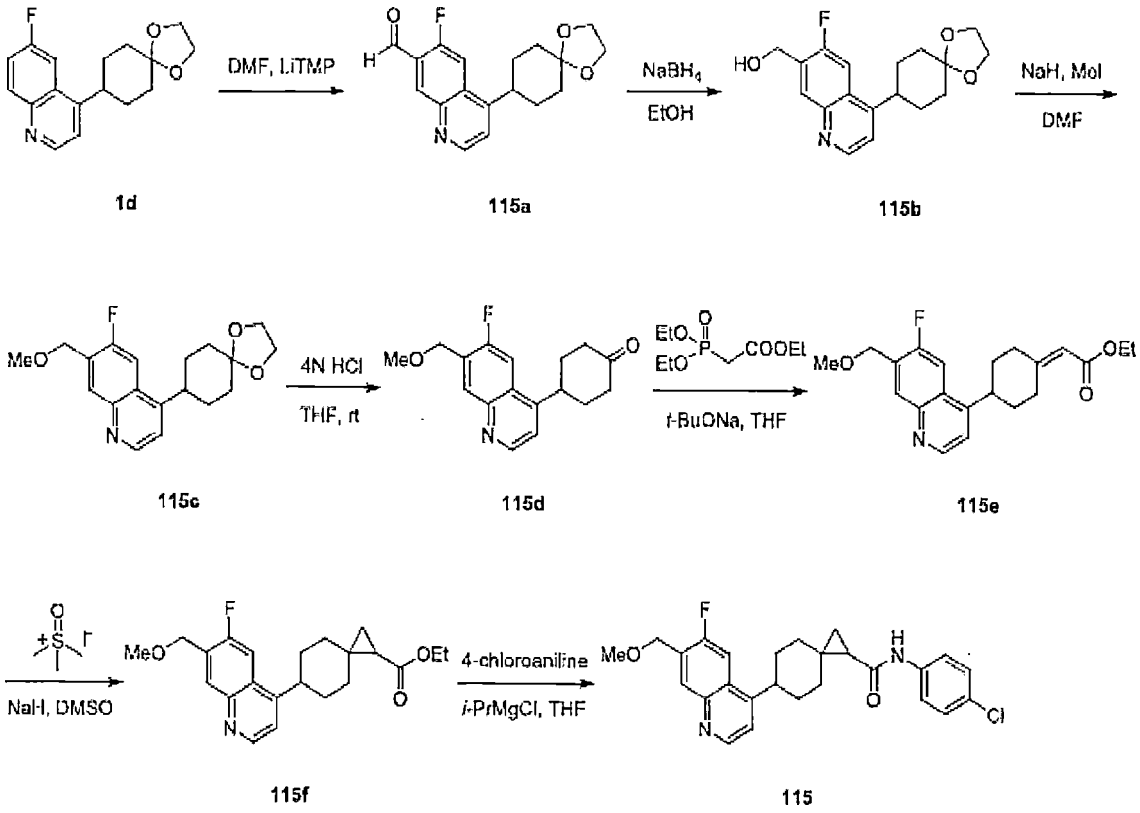
【00381】 第三步：將化合物 114b (40 mg, 0.09 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，冰水浴冷卻至 0°C，加入氫化鋁鋰(7 mg, 0.18 mmol)。反應緩慢升至室溫攪拌 2 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 114 (13.74 mg)，白色固體，收率 35%。MS (ESI): m/z 439.5 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00382】 實施例 115

【00383】 N-(4-chlorophenyl)-6-(6-fluoro-7-(methoxymethyl)quinolin-4-yl)spiro[2.5]octane-1-carboxamide



【00384】 化合物 115 的合成從實施例 1 中的中間體 1d 出發，經由以下步驟製備：



1d　115a　115b

115c　115d　115e

115f　115

【00385】　第一步：在-78℃氮氣保護條件下，將正丁基鋰(2.5 M in hexane, 4.2 mL, 10.46 mmol)滴加到 2,2,6,6-四甲基呱啶(1.47 g, 10.46 mmol)的四氫呋喃(50 mL)溶液中。再向其中滴加化合物 1d (2.0 g, 6.97 mmol)的四氫呋喃(20 mL)溶液。反應在-78℃下攪拌 2 小時。然後向反應液中滴加超幹 N,N-二甲基甲醯胺(1.02 g, 13.94 mmol)的四氫呋喃(10 mL)溶液，反應維持在-78℃半小時後升至室溫，繼續攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 115a (1.8 g)，白色固體，收率 82%。MS (ESI): m/z 316.5 $(M+H)^+$.

【00386】　第二步：將化合物 115a (1.0 g, 3.17 mmol)溶於乙醇(10 mL)中，冰水浴冷卻至 0℃，加入硼氫化鈉(241 mg, 6.35 mmol)。反應緩慢升至室溫攪拌 1 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，

過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 115b (980 mg)，白色固體，收率 97%。MS (ESI): m/z 318.5 $(M+H)^+$.

【00387】 第三步：將化合物 115b (980 mg, 3.09 mmol)溶於超幹 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，冰水浴冷卻至 0℃，加入氫化鈉(247 mg, 6.18 mmol)，在 0℃下攪拌 30 分鐘。然後再加入碘甲烷(527 mg, 3.71 mmol)。反應升至室溫下攪拌 3 小時。加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 115c (760 mg)，白色固體，產率 74%。MS (ESI): m/z 332.5 $(M+H)^+$.

【00388】 第四步：將化合物 115c (760 mg, 2.30 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，加入 4.0 mol/L 鹽酸(6 mL, 24 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 5 小時。然後蒸除溶劑，水溶液用 6.0 mol/L 氫氧化鈉中和至 pH=9，用乙酸乙酯萃取水相。有機相合併後用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 115d (423 mg)，白色固體，收率 64%。MS (ESI): m/z 288.4 $(M+H)^+$.

【00389】 第五步：將膦醯基乙酸三乙酯(345 mg, 1.54 mmol)溶於超幹四氫呋喃(15 mL)中，在 0℃冰浴下加入叔丁醇鈉(148 mg, 1.54 mmol)。10 分鐘後，將化合物 115d (423 mg, 1.47 mmol)的四氫呋喃(5 mL)溶液加入反應液中。反應 2 小時後，用水淬滅。水溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相，用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用快速過柱機分離得到化合物 115e (500 mg)，白色固體，收率 95%。MS (ESI): m/z 358.4 $(M+H)^+$.

【00390】 第六步：將 NaH (67 mg, 1.68 mmol)加入二甲基亞碸(15 mL)中，向該懸濁液中加入三甲基碘化亞碸(370 mg, 1.68 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。然後將化合物 115e (200 mg, 0.56 mmol)的二甲基亞碸(5 mL)溶液加入到反應液中。反應在 40℃下攪拌過夜。然後用水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用快速過柱機分離得到化合物 115f (145 mg)，白色固體，收率 70%。MS (ESI): m/z 372.4 $(M+H)^+$.

【00391】 第七步：將 4-氯苯胺(66 mg, 0.52 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)中，在 0℃冰浴下加入異丙基氯化鎂的四氫呋喃溶液(2.0 mol/L in THF, 0.3 mL, 0.52

mmol)。混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，將化合物 115f (50 mg, 0.13 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液加入該混合物中。反應液在室溫下攪拌過夜，然後用飽和氯化銨溶液淬滅，乙酸乙酯萃取水相。合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物用反向製備色譜提純得到化合物 115 (15.06 mg)，白色固體，收率 26%。MS (ESI): m/z 453.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.77 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H), 1.77 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (d, J= 13.0 Hz, 1H), 0.93 (dd, J= 7.5, 4.0 Hz, 1H).

【00392】 本發明的化合物在 Hela 細胞中的活性研究

【00393】 將 Hela 細胞接種於 96 孔培養板中，在 37℃，100%相對濕度，5% CO_2 培養箱中培養 24 小時。將化合物溶解於 DMSO 並稀釋至合適濃度，再用含有干擾素-γ 及 10%胎牛血清的 DMEM 培養基將候選化合物稀釋 100 倍至作用終濃度。吸棄 96 孔板中的舊培養基，每孔加 200ul 上一步含有化合物和干擾素-γ 的培養基。培養基中色氨酸含量為 16mg/l，干擾素-γ 濃度 50ng/ml。細胞置於 37℃，100%相對濕度，5% CO_2 培養箱中培養 48 小時後，吸取 140ul 細胞培養上清與 15ul 三氯乙酸混合，並置於 52℃反應 30min 後，室溫離心取離心上清與等體積 Ehrlich' s 試劑混合，測定 480nm 下的光吸收，計算 IC_{50} 值。

化合物	IC_{50}
化合物 1	A
化合物 2	B
化合物 3	C
化合物 4	C

化合物 5	C
化合物 6	B
化合物 7	B
化合物 8	B
化合物 9	A
化合物 10a	A
化合物 10b	C
化合物 11	A
化合物 12	B
化合物 13	B
化合物 14	A
化合物 15	A
化合物 16	A
化合物 17	A
化合物 18	A
化合物 19	A
化合物 24	C
化合物 50	B
化合物 51	B

化合物 52	B
化合物 53	B
化合物 54	B
化合物 55	B
化合物 80	A
化合物 81	A
化合物 82	A
化合物 83	A
化合物 84	A
化合物 85	A
化合物 86	A
化合物 87	C
化合物 88	C
化合物 89	C
化合物 90	C
化合物 91	C
化合物 92	A
化合物 93	C
化合物 94	A

化合物 95	A
化合物 96	B
化合物 97	C
化合物 98	A
化合物 99	C
化合物 100	A
化合物 101	A
化合物 102	A
化合物 103	C
化合物 104	C
化合物 105	B
化合物 106	C
化合物 107	C
化合物 108	A
化合物 109	C
化合物 110	B
化合物 111	C
化合物 112	B
化合物 113	A

化合物 114	A
化合物 115	A

注：A: IC_{50}=0.1nM~10nM；B: IC_{50} = 10nM~100nM；C: IC_{50}>100nM。

【00394】 本發明的化合物在高表達人 IDO1 蛋白的 HEK293 細胞中的活性研究。

【00395】 利用電轉化製備高表達人 IDO1 蛋白的 HEK293-IDO 細胞，並將細胞接種於 96 孔培養板中，在 37 ℃，100%相對濕度，5 % CO2 培養箱中培養 24 小時。將化合物溶解於 DMSO 並稀釋至合適濃度，再用含有 10%胎牛血清的 DMEM 培養基將候選化合物稀釋 100 倍至作用終濃度。吸棄 96 孔板中的舊培養基，每孔加 200ul 上一步含有化合物的培養基。培養基中色氨酸含量為 16mg/l。細胞置於 37℃，100%相對濕度，5% CO2 培養箱中培養 24 小時後，吸取 140ul 細胞培養上清與 15ul 三氯乙酸混合，並置於 52℃反應 30min 後，室溫離心取離心上清與等體積 Ehrlich’s 試劑混合，測定 480nm 下的光吸收，計算 IC_{50} 值。

化合物	IC_{50}（HEK293 細胞）
化合物 1	B
化合物 2	B
化合物 3	C
化合物 4	C
化合物 5	B
化合物 6	B
化合物 7	B
化合物 8	B

化合物 9	A
化合物 10a	A
化合物 10b	C
化合物 11	B
化合物 12	B
化合物 13	B
化合物 92	A
化合物 93	C
化合物 94	B
化合物 95	B
化合物 96	C
化合物 97	C
化合物 98	A
化合物 99	C
化合物 100	B
化合物 101	B
化合物 102	B
化合物 103	C
化合物 104	C

化合物 105	A
化合物 106	C
化合物 107	C
化合物 108	A
化合物 109	C
化合物 110	C
化合物 111	C
化合物 112	C
化合物 113	B
化合物 114	B
化合物 115	B

注：A: IC_{50}=0.1nM~10nM；B: IC_{50} = 10nM~100nM；C: IC_{50}>100nM。

【符號說明】

無

201930268

發明摘要

※ 申請案號：

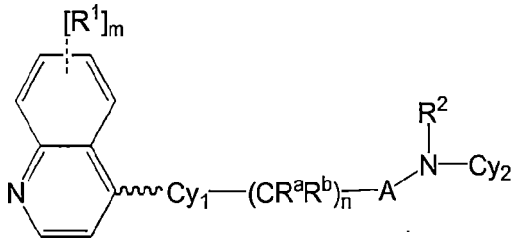
※ 申請日：　　※IPC 分類：

【發明名稱】（中文/英文）

吲哚胺 2,3-雙加氧酶抑制劑以及它們在醫學上的應用

【中文】

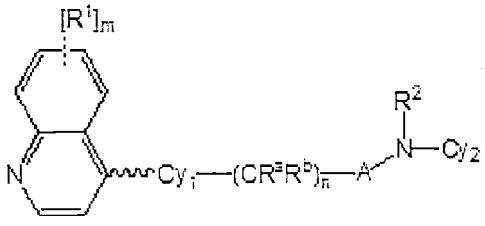
本發明涉及式 I 所示的化合物，包含所述式 I 化合物的藥物組合物，其抑制吲哚胺 2,3-雙加氧酶的方法以及其在醫學上的用途。



式（I）

【英文】

The present invention relates to a compound of formula I, a pharmaceutical composition comprising said compound of formula I, a method of inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase and its use in medicine.



Formula (I)

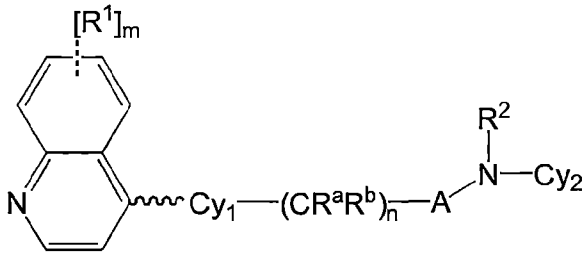
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

申請專利範圍

1．一種如式（I）所示的化合物，



式（I）

其中∿∿表示：—、┅┅或者▬；

A 表示-C(O)-、-$S(O)_2$-或者-S(O)-；

其中，每個 R^1 各自獨立地選自氫原子、鹵素、羥基、硝基、氰基、磺酸基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、鹵代 C_1-C_6烷基、鹵代 C_1-C_6烷氧基、鹵代 C_1-C_6環烷基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基羰基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基甲醯基、C_{1-6}烷基氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基甲醯基、氨磺醯基、C_{1-6}烷基氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基亞硫醯基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基、羥基 C_{1-6}烷基、羥基羰基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞硫醯基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基 C_{1-6}烷基、羥基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷氧基、氨基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基乙醯基、氨基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷氧基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基、羥基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷基氨基、氨基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基；或者相鄰的 R^1 相互環合形成 3-8 元環，該環中含有 0-3 個雜原子；

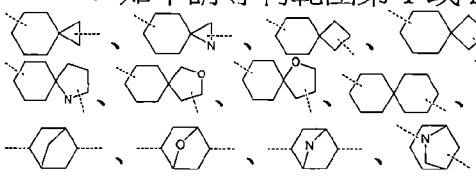
Cy_1 選自被任意取代基取代的 5-15 元橋環基、5-15 元螺環基、5-15 元橋雜環基、或 5-15 元螺雜環基，所述的取代基為：鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基；

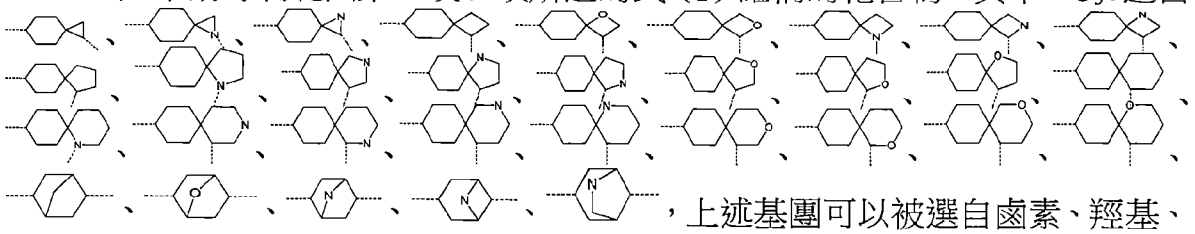
其中，每個 R^a、R^b、R^2 各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基或 C_{3-6}環烷基；

Cy_2 為含有一個或兩個以上的取代基的 C_5-C_{10}芳基、C_5-C_{10}雜芳基、C_5-C_{10}環烷基、C_5-C_{10}雜環烷基；所述的取代基可以選自鹵素、羥基、硝基、氰基、磺酸基、

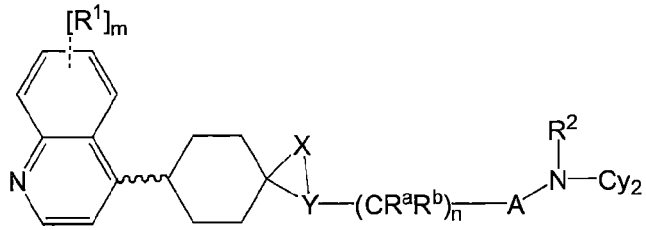
C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代 C_1-C_6烷基、鹵代 C_1-C_6烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷氧基羰基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基羰基、氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氨基甲醯基、C_{1-6}烷基氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基甲醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基甲醯基、氨磺醯基、C_{1-6}烷基氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨磺醯基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨磺醯基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基亞硫醯基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基、羥基 C_{1-6}烷基、羥基羰基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞硫醯基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)膦醯基 C_{1-6}烷基、羥基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷氧基、氨基 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{1-6}烷基、二(C_{1-6}烷基)氨基乙醯基、氨基 C_{2-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷氧基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷氧基、羥基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷氧基 C_{2-6}烷基氨基、氨基 C_{2-6}烷基氨基、C_{1-6}烷基氨基 C_{2-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基 C_{2-6}烷基氨基、-S(O)C_{1-6}烷基；或者當兩個取代基相鄰時，能夠形成 3-8 元環，該 3-8 元環可以含有 0-3 個 O、S、N 原子；m、n 為 0-4 的整數。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的式（I）結構的化合物，其中：Cy_1選自被取代基取代的 8-12 元螺環基或 8-12 元螺環基、8-12 元橋雜環基、或 8-12 元螺雜環基，所述的取代基為：鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、氰基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的式（I）結構的化合物，其中：Cy_1選自，上述基團可以被選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基和氰基的取代基取代。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的式（I）結構的化合物，其中：Cy_1選自，上述基團可以被選自鹵素、羥基、C_{1-6}烷基、氨基、鹵代 C_{1-6}烷基、巰基、C_{1-6}烷基巰基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基和氰基的取代基取代。

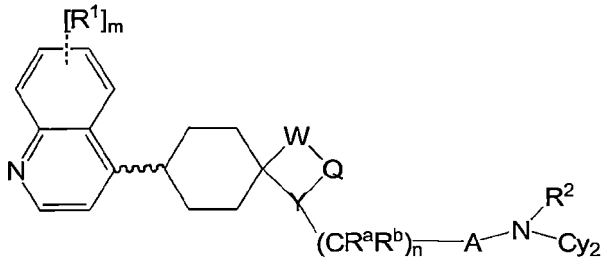
5. 一種如式（II）所示的化合物，



式（II）

其中，A、R^1、R^2、R^a、R^b、Cy_2、m、n 如申請專利範圍第 1 項所定義；X 選自$(CR^cR^d)_o$，其中任意地 CR^cR^d 可以被 O 或 NR^e 所替代；Y 選自 CR^f 或 N；其中 R^c、R^d、R^e、R^f 分別各自獨立地選自氫或者 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；o 選自 0-5 的整數。

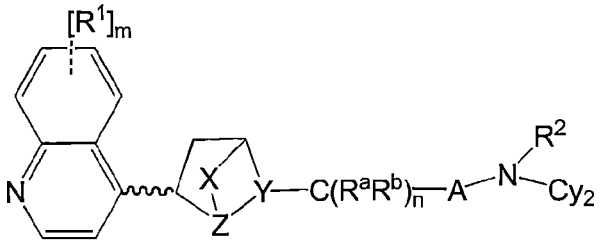
6. 一種如式（III）所示的化合物，



式（III）

其中，W，Q 選自 CR^cR^d,NR^e, 或 O；A、R^1、R^2、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、Cy_2、m、n、Y 如申請專利範圍第 5 項所定義。

7. 一種如式（IV）所示的化合物，

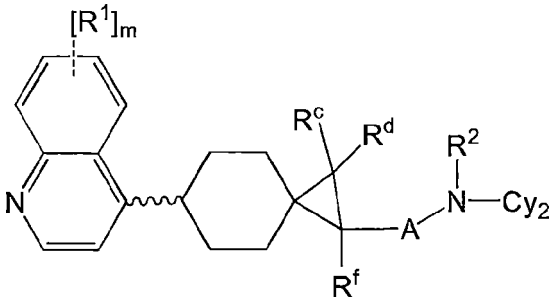


式（IV）

其中，R^1、R^2、R^a、R^b、Cy_2、m、n、X、Y、A 如申請專利範圍第 5 項所定義；

Z 選自$(CR^g)_p$，其中任意的 CR^g 可以被 N 所替代；R^g 分別各自獨立地選自氫或者 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；p 選自 0-5 的整數。

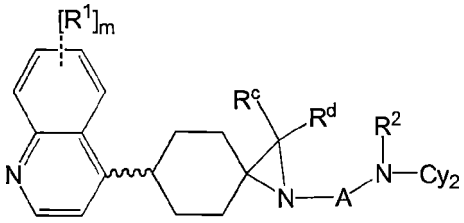
8. 一種如式（V）所示的化合物，



式（V）

其中，R^1、R^2、R^c、R^d、R^f、Cy_2、m、A 如申請專利範圍第 5 項所定義。

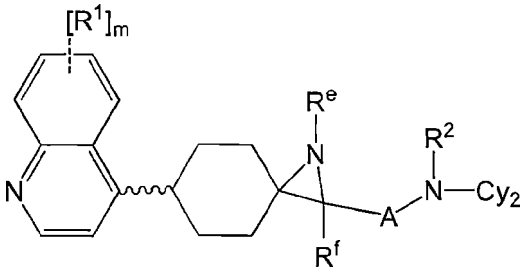
9. 一種如式（VI）所示的化合物，



式（VI）

其中 R^1、R^2、R^c、R^d、Cy_2、m、A 如申請專利範圍第 5 項所定義。

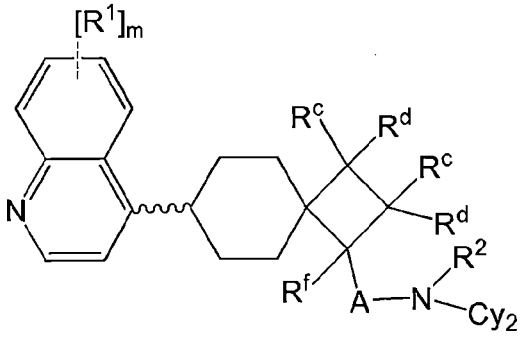
10. 一種如式（VII）所示的化合物，



式（VII）

其中 R^1、R^2、R^e、R^f、Cy_2、m、A 如申請專利範圍第 5 項所定義。

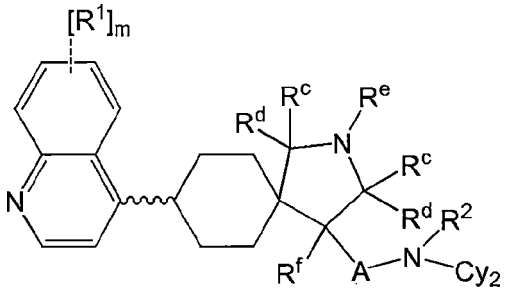
11. 一種如式（VIII）所示的化合物，



式（VIII）

其中 R^1、R^2、R^c、R^d、R^f、Cy_2、m、A 如申請專利範圍第 5 項所定義。

12. 一種如式（IX）所示的化合物，

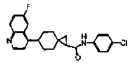
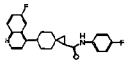
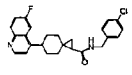
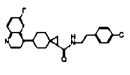
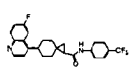
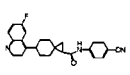
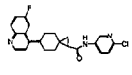
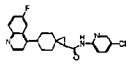


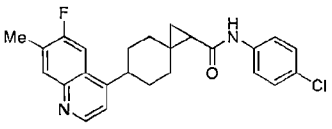
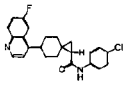
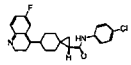
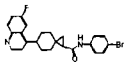
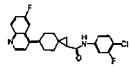
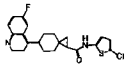
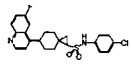
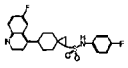
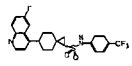
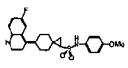
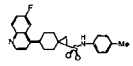
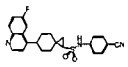
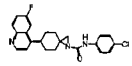
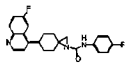
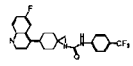
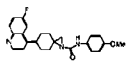
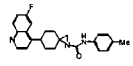
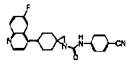
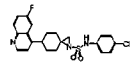
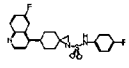
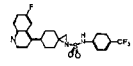
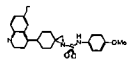
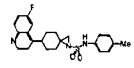
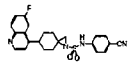
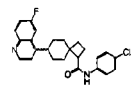
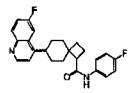
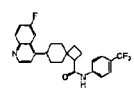
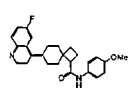
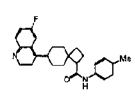
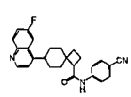
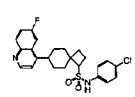
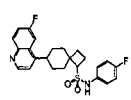
式（IX）

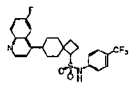
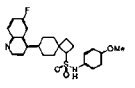
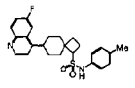
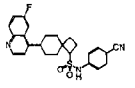
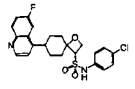
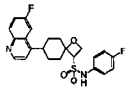
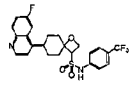
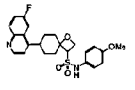
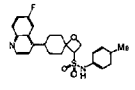
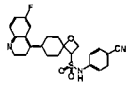
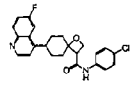
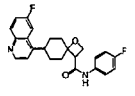
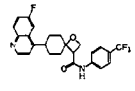
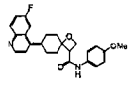
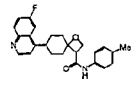
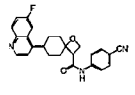
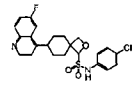
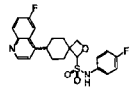
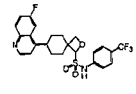
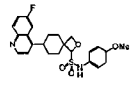
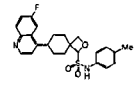
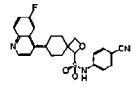
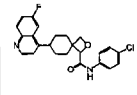
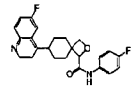
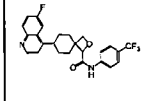
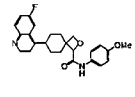
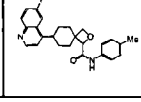
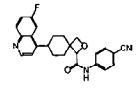
其中 R^1、R^2、R^c、R^d、R^e、R^f、Cy_2、m、A 如申請專利範圍第 5 項所定義。

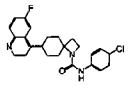
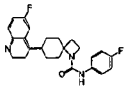
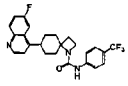
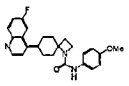
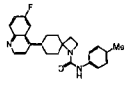
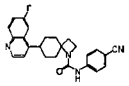
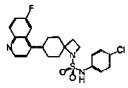
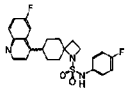
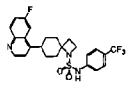
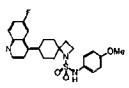
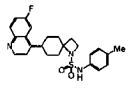
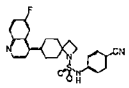
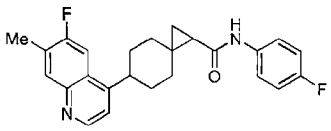
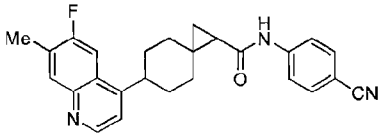
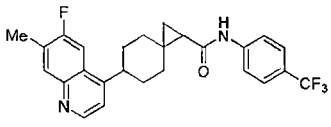
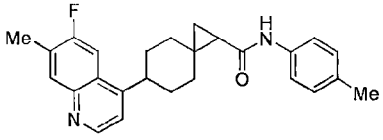
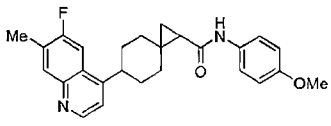
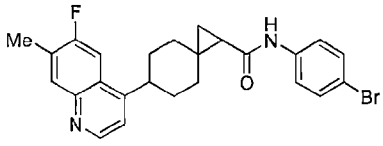
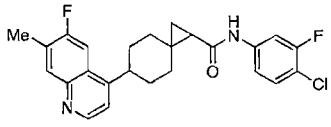
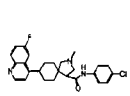
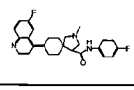
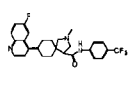
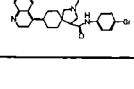
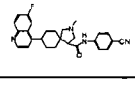
13. 如申請專利範圍第 1-12 項任一項所述的化合物，其中 A 為-C(O)-或-$S(O)_2$-。

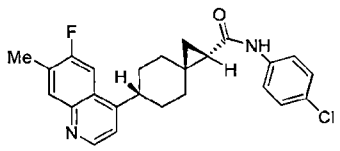
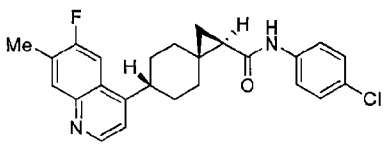
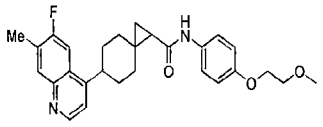
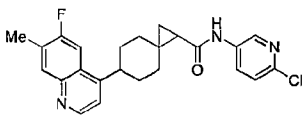
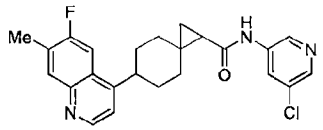
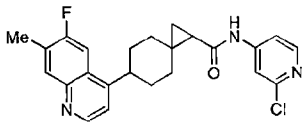
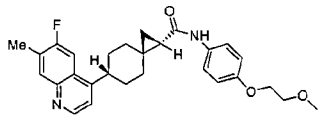
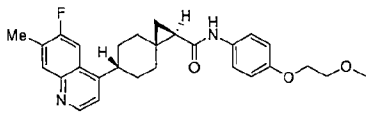
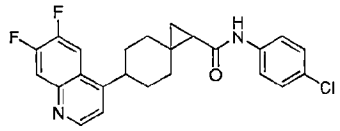
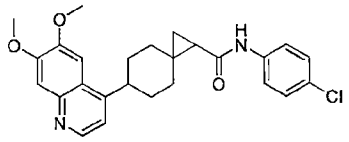
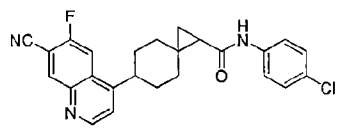
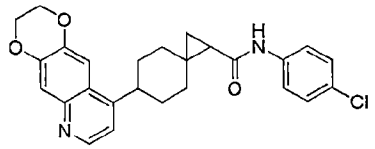
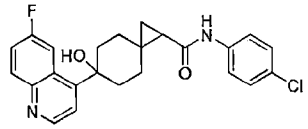
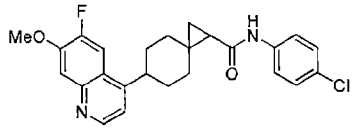
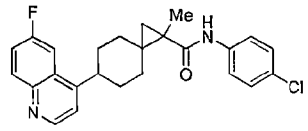
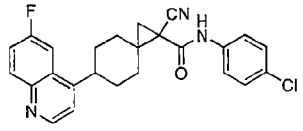
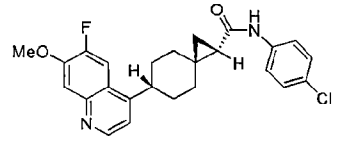
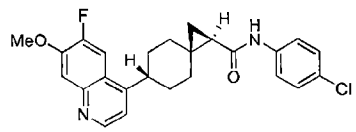
14. 如申請專利範圍第 1-5 項任一項所述的化合物，其具有如下結構：

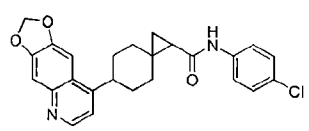
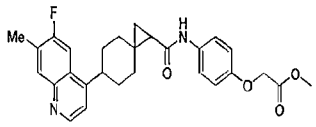
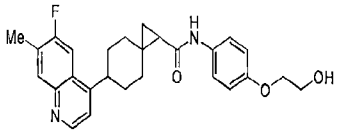
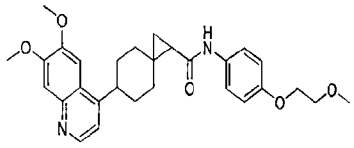
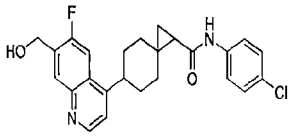
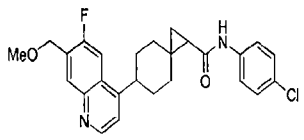
編號	化合物結構	編號	化合物結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10a	
10b		11	
12		13	
14		15	
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	

40		41	
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

68		69	
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	

92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

110		111	
112		113	
114		115	

15. 如申請專利範圍第 1-14 項任一項所述的化合物，其中∿∿表示—、┅或者▬；優選為┅。

16. 一種藥物組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 15 項任一項所述的化合物，以及藥學上可接受的載體。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述的藥物組合物，其進一步包括另一種治療劑，所述另一種治療劑優選為苯丁酸氮芥、美法侖、環磷醯胺、異環磷醯胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、鏈脲佐菌素、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、達卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他濱、巯基嘌呤、氟達拉濱、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、紫杉醇、多西紫杉醇、拓撲替康、伊立替康、依託泊苷、曲貝替定、更生黴素、多柔比星、表柔比星、道諾黴素、米托蒽醌、博來黴素、絲裂黴素 C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林類似物、甲地孕酮、強的松、地塞米松、甲潑尼龍、沙利度胺、干擾素 α、亞葉酸鈣、西羅莫司、西羅莫司脂化物、依維莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、達拉菲尼、達可替尼、達努塞替、達沙替尼、多維替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依魯替尼、埃克替尼、伊馬替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、馬賽替尼、momelotinib、莫替沙尼、來那替尼、尼祿替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普納替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、盧梭利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃紮尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、維利帕尼、威羅菲尼、維莫德吉、volasertib、阿侖單抗、貝伐單抗、

貝倫妥單抗維多汀、卡妥索單抗、西妥昔單抗、地諾單抗、吉妥珠單抗、伊匹單抗、尼妥珠單抗、奧法木單抗、帕尼單抗、利妥昔單抗、托西莫單抗、曲妥珠單抗或它們的任意組合。

18. 一種如申請專利範圍第 1-15 項任一項所述的化合物或者如申請專利範圍第 16-17 項任一項所述的藥物組合物在製備治療腫瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥或自身免疫性疾病的藥物中的用途。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述的用途，其中所述腫瘤或癌症選自皮膚癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌、肺癌、骨癌、腦癌、神經細胞瘤、直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遺傳性非息肉性結直腸癌、食管癌、唇癌、喉癌、下嚥癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、腦腫瘤諸如成膠質細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、成神經管細胞瘤和外周神經外胚層腫瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒細胞白血病(CML)、成人 T 細胞白血病淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底細胞瘤、畸胎瘤、成視網膜細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤因肉瘤或漿細胞瘤。

20. 一種預防或治療腫瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥或自身免疫性疾病的方法，其包括向有此需要的哺乳動物施用如申請專利範圍第 1-15 項任一項所述化合物或者如申請專利範圍第 16-17 項任一項所述的藥物組合物。

21. 一種抑制吲哚胺 2,3-雙加氧酶的方法，其包括使如申請專利範圍第 1-15 項任一項所述化合物或者如申請專利範圍第 16-17 項任一項所述的藥物組合物暴露於吲哚胺 2,3-雙加氧酶。