



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I468397 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：101115205

(22)申請日：中華民國 93 (2004) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D239/94 (2006.01)

C07D498/08 (2006.01)

(30)優先權：2003/05/27 歐洲專利局

PCT/EP03/05723

2003/09/15 歐洲專利局

PCT/EP03/10266

2003/12/18 歐洲專利局

PCT/EP03/51061

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時(72)發明人：法艾格 FREYNE, EDDY JEAN EDGARD (BE)；皮蘇倫 PERERA, TIMOTHY
PIETRO SUREN (GB)；布安東 BUIJNSTERS, PETER JACOBUS JOHANNES
ANTONIUS (NL)；威馬克 WILLEMS, MARC (BE)；戴馬瑟 DIELS, GASTON
STANISLAS MARCELLA (BE)；伊喬翰 EMBRECHTS, WERNER CONSTANT
JOHAN (BE)；霍彼德 TEN HOLTE, PETER (NL)；駱瑞塔 ROMBOUTS,
FREDERIK JAN RITA (BE)；史卡登 SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 96/09294A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：2 項 圖式數：0 共 258 頁

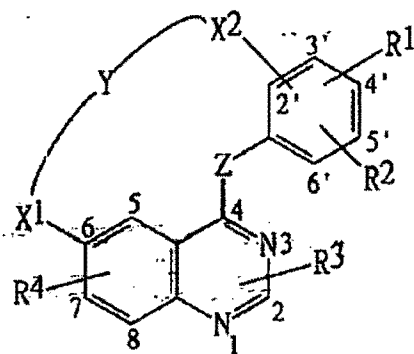
(54)名稱

喹唑啉衍生物

QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於下式化合物：

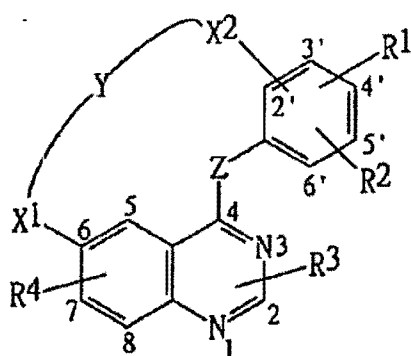


(I)

其 N-氧化物形式、醫藥可接受加成鹽類及立體異構物形式，其中 Z 代表 NH；Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₂₋₉ 烯基-、-C₃₋₇ 烷基-CO-NH-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代，-C₃₋₇ 烯基-CO-NH-，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代，C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-

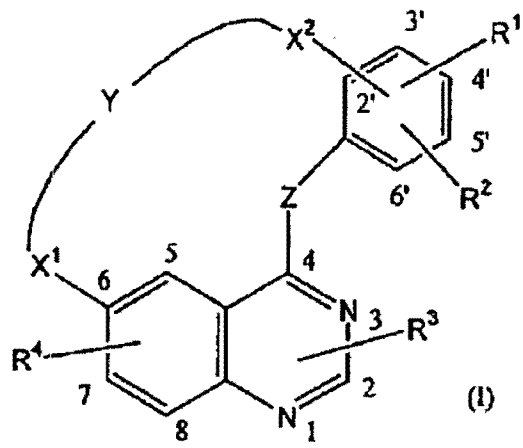
C₁₋₅ 烷基-CONR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-、-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基-CO-、或-NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-；X¹ 代表一個直接鍵結、O 或-O-C₁₋₂ 烷基-；X² 代表一個直接鍵結、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-、-O-N=CH-或-C₁₋₂ 烷基-；R¹ 及 R² 各獨立代表氫或鹵基；R³ 代表氫；R⁴ 代表氫或 C₁₋₄ 烷氧基；R¹² 及 R¹³ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基；R¹⁴ 及 R¹⁵ 代表氫；R¹⁶ 及 R¹⁷ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基；R¹⁸ 及 R¹⁹ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基，視情況地以苯基或羥基取代；R²⁰ 及 R²¹ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基，視情況地以 C₁₋₄ 烷氧基取代；Het²⁰、Het²¹ 及 Het²² 各獨立代表一個選自由吡咯啉基、2-吡咯啉鹽基或哌啉基所構成之族群的雜環，視情況地以羥基取代。

The present invention concerns the compounds of formula



(I)

theN -oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein Z represents NH Y represents -C₃₋₉ alkyl-, -C₃₋₉ alkenyl-, -C₃₋₇ alkyl-CO-NH- optionally substituted with amino, mono- or di(C₁₋₄ alkyl)amino or C₁₋₄ alkyloxycarbonylamino-, -C₃₋₇ alkenyl-CO-NH- optionally substituted with amino, mono- or di(C₁₋₄ alkyl)amino- or C₁₋₄ alkyloxycarbonylamino-, C₁₋₅ alkyl NR¹³-C₁₋₅ alkyl-, -C₁₋₅ alkyl-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ alkyl-, -C₁₋₆ alkyl-CO-NH-, -C₁₋₅ alkyl-CO-NR¹⁵-C₁₋₅ alkyl-, -C₁₋₃ alkyl-NH-CO-Het²⁰-, -C₁₋₂ alkyl-CO-Het²¹-CO-, -C₁₋₂ alkyl-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -C₁₋₂ alkyl-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -C₁₋₂ alkyl-CO-NR²⁰-C₁₋₃ alkyl-CO-, or -NR²²-CO-C₁₋₃ alkyl-NH-; X¹ represents a direct bond, O or -O-C₁₋₂ alkyl-; X² represents a direct bond, -CO-C₁₋₂ alkyl-, NR¹², -NR¹²-C₁₋₂ alkyl-, -O-N=CH-or-C₁₋₂ alkyl-; R¹ and R² each independently represent hydrogen or halo; R³ represents hydrogen; R⁴ represents hydrogen or C₁₋₄ alkyloxy; R¹² and R¹³ each independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl; R¹⁴ and R¹⁵ represent hydrogen; R¹⁶ and R¹⁷ each independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl; R¹⁸ and R¹⁹ each independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl optionally substituted with phenyl or hydroxy; R²⁰ and R²¹ each independently represent hydrogen or C₁₋₄ alkyl optionally substituted with C₁₋₄ alkyloxy; Het²⁰、Het²¹ and Het²² each independently represent a heterocycle selected from the group consisting pyrrolidinyl or piperidinyl optionally substituted with hydroxyl.



公告本

分割案

附件
1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101115205 (101114851/581)

※申請日：93.5.26

※IPC 分類：C07D 239/94 (2006.01)
C07D 448/08 (2006.01)

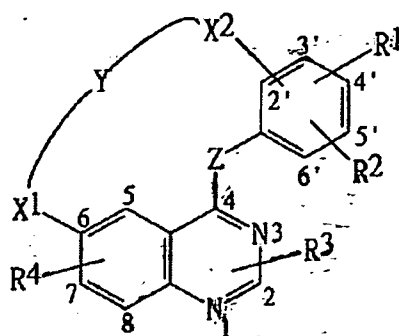
一、發明名稱：(中文/英文)

QUINAZOLINE DERIVATIVES

喹唑啉衍生物

二、中文發明摘要：

本發明係關於下式化合物：



(I)

其 N-氧化物形式、醫藥可接受加成鹽類及立體異構物形式，其中

Z 代表 NH；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₂₋₉ 烯基-、-C₃₋₇ 烷基-CO-NH-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代，-C₃₋₇ 烯基-CO-NH-，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代，

C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-C₁₋₅ 烷基-CONR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₃ 烷基

-NH-CO-Het²⁰-、

-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、

-C₁₋₂ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基-CO-、或

-NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-；

X¹ 代表一個直接鍵結、O 或-O-C₁₋₂ 烷基-；

X² 代表一個直接鍵結、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基、
-O-N=CH-或-C₁₋₂ 烷基-；

R¹ 及 R² 各獨立代表氫或鹵基；

R³ 代表氫；

R⁴ 代表氫或 C₁₋₄ 烷氧基；

R¹² 及 R¹³ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基；

R¹⁴ 及 R¹⁵ 代表氫；

R¹⁶ 及 R¹⁷ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基；

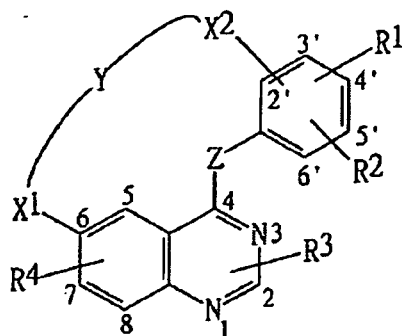
R¹⁸ 及 R¹⁹ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基，視情況地以苯基或羥基取代；

R²⁰ 及 R²¹ 各獨立代表氫或 C₁₋₄ 烷基，視情況地以 C₁₋₄ 烷氧基取代；

Het²⁰、Het²¹ 及 Het²² 各獨立代表一個選自由吡咯啉基、2-吡咯啉醯基或哌啉基所構成之族群的雜環，視情況地以羥基取代。

三、英文發明摘要：

The present invention concerns the compounds of formula



(I)

the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein

Z represents NH

Y represents -C₃₋₉alkyl-, -C₃₋₉alkenyl-, -C₃₋₇alkyl-CO-NH- optionally substituted with amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino or C₁₋₄ alkyloxycarbonylamino-, -C₃₋₇alkenyl-CO-NH- optionally substituted with amino, mono- or di(C₁₋₄alkyl)amino- or C₁₋₄alkyloxycarbonylamino-, C₁₋₅alkyl NR¹³-C₁₋₅alkyl-, -C₁₋₅alkyl-NR¹⁴-CO-C₁₋₅alkyl-, -C₁₋₆alkyl-CO-NH-, -C₁₋₅alkyl-CO NR¹⁵-C₁₋₅alkyl-, -C₁₋₃alkyl-NH-CO-Het²⁰-, -C₁₋₂alkyl-CO-Het²¹-CO-, -C₁₋₂alkyl-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -C₁₋₂alkyl-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -C₁₋₂alkyl-CO-NR²⁰-C₁₋₃alkyl-CO-, or -NR²²-CO-C₁₋₃alkyl-NH-;

X¹ represents a direct bond, O or -O-C₁₋₂alkyl-; X² represents a direct bond, -CO-C₁₋₂alkyl-, NR¹², -NR¹²-C₁₋₂alkyl-, -O-N=CH-or-C₁₋₂alkyl-;

R¹ and R² each independently represent hydrogen or halo;

R³ represents hydrogen; R⁴ represents hydrogen or C₁₋₄alkyloxy;

R¹² and R¹³ each independently represent hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R¹⁴ and R¹⁵ represent hydrogen; R¹⁶ and R¹⁷ each independently represent hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R^{18} and R^{19} each independently represent hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted with phenyl or hydroxy;

R^{20} and R^{21} each independently represent hydrogen or C_{1-4} alkyl optionally substituted with C_{1-4} alkyloxy;

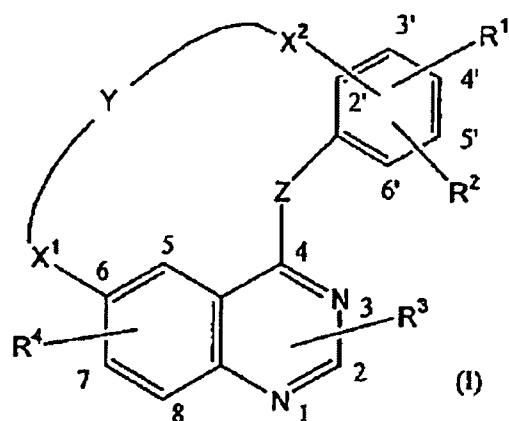
Het^{20} 、 Het^{21} and Het^{22} each independently represent a heterocycle selected from the group consisting pyrrolidinyl or piperidinyl optionally substituted with hydroxyl.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於喹唑啉衍生的大環分子，已經被發現擁有抗增生的活性，如：抗癌症活性，並且因此被用於治療人類或動物體的方法中，例如：用於製造用來過度增生失調之醫藥品，如：動脈硬化、動脈再狹窄(restenosis)及癌症。本發明也係關於製造該喹唑啉衍生物的方法、含彼之醫藥組成物、及其在用於生產抗增生效應之醫藥品的製造用途。

特別地，本發明之化合物被發現抑制酪胺酸激酶酵素，也稱為酪胺酸激酶。酪胺酸激酶為一種酵素，其催化腺苷酸三磷酸鹽之終端磷酸鹽轉移到存在於目標蛋白質中之酪胺酸殘基的酚系羥基團。已知：牽涉到細胞轉換成惡性腫瘤細胞的幾個致癌基因，碼定有酪胺酸激酶酵素，包括某些生長因子受體，如：EGF、FGF、IGF-IR、IR、PDGF及 VEGF。此族之受體酪胺酸激酶及特別之受體酪胺酸激酶的 EGF 族，通常存在於一般人類癌症中，如：乳癌、非小細胞肺癌，包括腺癌及肺部的鱗狀細胞癌、膀胱癌、食道癌、腸胃癌，如：結腸、直腸或胃癌、前列腺癌、白血病及卵巢、支氣管或胰臟癌，其為細胞增生失調的實例。

【先前技術】

因此，已然認知：酪胺酸激酶的選擇性抑制對治療細胞增生相關之疾病為有價值的。此觀點的支持是由的

Herceptin®(Trastuzumab) 及 Gleevec®(甲磺酸麥替尼布(imatinib)酯)發展所提供，其為目標基礎之癌症藥物的第一個實例。Herceptin®(Trastuzumab)是目標性的針對 Her2/neu，一個受體酪胺酸激酶，被發現在 30%有侵入性乳癌的病患中被放大到 100 倍。在臨床試驗中，Herceptin®(Trastuzumab)被證明具有對抗乳癌的抗腫瘤活性(L.K.Shawer 等人回顧之”聰明藥物：酪胺酸激酶抑制劑在癌症上的治療(Samrt Drugs：Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy)”,2002,Cancer Cell 1 冊，117 頁)，並因此提供以受體酪胺酸激酶為目標之治療的原理證明。第二個實例：Gleevec®(甲磺酸麥替尼布酯)目標對抗 abelson 酪胺酸激酶(BcR-Abl)，一個本質活性的細胞質酪胺酸激酶，實際上存在於所有有慢性源於骨髓之白血病(CML)的病患中，並且 15%至 30%的成人病患有急性淋巴細胞白血病。在臨床試驗中，Gleevec®(甲磺酸麥替尼布酯)顯示驚人的有效性、有最小的副作用，其導致在提出 3 個月內被核准。此試劑的通過臨床試驗及法規檢閱的速度已變成快速藥物發展的一個案例(Drucker B.J.& Lydon N.“從用於慢性源於骨髓之白血病的 Abl 酪胺酸激酶抑制劑發展所學習的教訓(Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukaemia)”，2000 年 J.Clin.Invest.105,3)。

另一個支持是由 EGF 受體酪胺酸激酶抑制劑特定地減緩無胸腺(athymic)裸鼠中經轉植癌症之生長的證明所給

予，該癌症如人類的乳房癌或人類鱗狀細胞癌(由 T.R.Burke Jr., *Drugs of the Future*, 1992, 17, 119 所回顧)。結果是：相當大的興趣在發展治療不同以 EGFR 受體為目標之癌症的藥物。例如：幾個鍵結到 EGFR 之細胞間區域的抗體在進行臨床試驗，包括 Erbitux TM (也稱為 C225, Cetuximab)，其由 Imclone Systems 發展，並且在 III 期臨床試驗用來治療幾個癌症。也有幾個有希望的口服活性藥物為有效且 EGFR 酪胺酸激酶之相對特定抑制劑，現在以良好地前進到臨床試驗中。AstraZeneca 化合物 ZD1839，其現在被稱為 IRESSA® 並且核准用來治療後階段非小細胞肺癌，及 OSI/Genetech/Roche 化合物 OSI-774，其現在被稱為 Tarceva TM (erlotinib)，已在臨床試驗中對幾種癌症顯示顯著的效力(Morin M.J. “從致癌基因到藥物：發展小分子酪胺酸激酶抑制劑做為抗腫瘤及抗血管生成(angiogenic)試劑(From oncogene to drug: development of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-tumour and anti-angiogenic agents)”, 2000 *Oncogene* 19, 6574)。

除了上述之外，EGF 受體酪胺酸激酶已顯示牽涉到非惡性增生失調，如：牛皮癬(Elder 等人，*Science*, 1989, 243; 811)。因此其預期：EGF 類受體酪胺酸激酶的抑制劑會用於治療過度細胞增生之非惡性疾病，如：牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈硬化及動脈再狹窄。

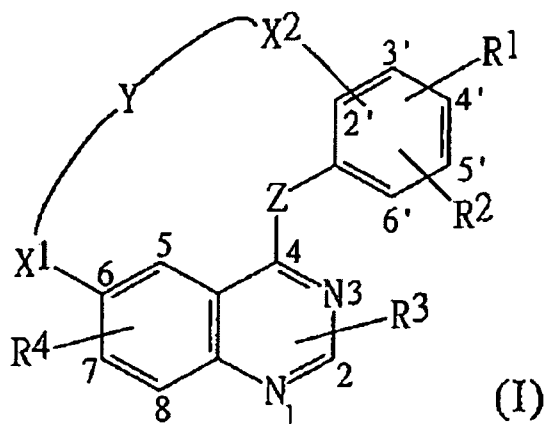
揭示於國際專利申請案 WO96/33980 中及 *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3865 中，某些 4 苯胺基經取代喹唑啉

衍生物，可用做酪胺酸激酶、及特別是 EGF 類受體酪胺酸激酶的抑制劑。未預期地，被發現本發明之結構上不同的式(I)喹唑啉衍生物，顯示具有酪胺酸激酶的抑制活性。

因此，本發明的一個目的為提出另一種酪胺酸激酶抑制劑，用於製造用於治療細胞增生相關之失調的醫藥品。

【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物：



其 *N*-氧化物形式、醫藥可接受加成鹽類及立體異構形式，其中

Z 代表 O、CH₂、NH 或 S；特別地，Z 代表 NH；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₃₋₉ 烯基-、-C₃₋₉ 炔基-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烷基-CO-NH，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烯基-CO-NH，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 炔基-CO-NH-，-C₁₋₅ 烷基-氧基-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基

-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基 -、

-C₁₋₅ 烷基-CO-NR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-C₁₋₆ 烷基-NH-CO-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CS-Het²⁰-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰、-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、-Het²²-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、-CO-NH-C₁₋₆ 烷基-、-NH-CO-C₁₋₆ 烷基-、-CO-C₁₋₇ 烷基-、-C₁₋₇ 烷基-CO-、-C₁₋₆ 烷基-CO-C₁₋₆ 烷基-、-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基-CO-、-C₁₋₂ 烷基-NR²¹-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、或 -NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-；

X¹ 代表一個直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹¹、-NR¹¹-C₁₋₂ 烷基-、-CH₂-、-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基-；

X² 代表一個直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-、-CH₂-、-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基-；

R¹ 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 烷基-、鹵基-苯基-羰胺基-、以鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

R² 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、Het¹⁶-羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基-、C₁₋₄ 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二 (C₁₋₄ 烷基) 胺基羰基-、Het¹、甲醯基、C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₆ 炔基-、C₃₋₆ 環烷基-、C₃₋₆ 環烷氧基-、C₁₋₆ 烷氧基-、Ar⁵、

Ar¹-氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR⁵R⁶ 之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；C₁₋₄ 烷羰基-，其中該 C₁₋₄ 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C₁₋₄ 烷基-氧基-之取代基取代；

R³ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、或以一或多個選自鹵基、C₁₋₄ 烷氧基-、胺基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、C₁₋₄ 烷基-磺醯基-、或苯基之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

R⁴ 代表氫、羥基、Ar³-氧基、Ar⁴-C₁₋₄ 烷氧基-、C₁₋₄ 烷氧基-、視情況地以 Het¹² 取代之 C₂₋₄ 烯氧基-，；或 R⁴ 代表以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基-、羥基、鹵基、Het²-、-NR⁷R⁸、-羰基-NR⁹R¹⁰ 或 Het³-羰基-之取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R⁵ 及 R⁶ 各獨立選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁷ 及 R⁸ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁸-、胺基磺醯基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)-胺基磺醯基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基羰基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、Het⁹-羰基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹⁰-羰基-、多羥基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹¹-C₁₋₄ 烷基-或 Ar²-C₁₋₄ 烷基-；

R⁹ 及 R¹⁰ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、Het⁴、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-；

R¹¹ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁵、Het⁶-C₁₋₄ 烷基-、視情況地以 Het⁷-C₁₋₄ 烷基胺基羰基-取代之 C₂₋₄ 烯基羰基-、C₂₋₄ 烯基

磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{18} - C_{1-4} 烷基-、苯基- C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} 、視情況地以 Het^{19} - C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{13} 、 Het^{14} - C_{1-4} 烷基-、或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 各獨立為選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{15} - C_{1-4} 烷基-、或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-；

R^{16} 及 R^{17} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{18} 及 R^{19} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{20} 及 R^{22} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^{21} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{23} - C_{1-4} 烷基羰基、或 R^{21} 代表單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基-，視情況地以羥基、

嘧啶基、二甲基胺或 C_{1-4} 烷氧基取代；

Het¹ 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌啉基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、呋唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het¹ 為視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基羰基-取代；

Het² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啉基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-、胺基 C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺醯基-的取代基取代；

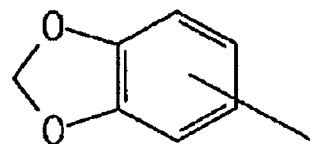
Het³、Het⁴ 及 Het⁸ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啉基、哌啶基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、呋唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het³、Het⁴、Het⁸ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、胺基磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基-、或胺基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁵ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或吡啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、

羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁹ 及 Het¹⁰ 各獨立代表一個雜環，選自呋喃基、哌啉基、嗎啉基、哌啶基、吡啶基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啉基，其中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 為視情況經 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、或胺基- C_{1-4} 烷基-取代；



Het¹¹ 代表一個雜環，選自呋喃基或

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啉基、吡咯啉基、硫基嗎啉基、或二硫雜環己烷基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het¹³ 代表一個雜環，選自吡咯啉基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4}

烷基-的取代基取代；

Het¹⁴ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁵ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或 1,3,2-二氧硼茂基(dioxaborolane)或哌啉基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啉基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het²⁰、Het²¹ 及 Het²² 各獨立代表一個雜環，選自吡咯啉基、2-吡咯啉鹽基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het²³ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基-C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基-、羥基、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

如前述定義及此後所用的：

- 鹵基為氟基、氯基、溴基及碘基的通稱；
- C₁₋₂ 烷基定義為甲基或乙基；
- C₁₋₃ 烷基定義為具有 1 至 3 個碳原子之直鏈及有支鏈的飽和烴基團，如：甲基、乙基、丙基及類似物；
- C₁₋₄ 烷基定義為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈及有支鏈的飽和烴基團，如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基乙基及類似物；
- C₁₋₅ 烷基定義為具有 1 至 5 個碳原子之直鏈及有支鏈的飽和烴基團，如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、2,2-二甲基乙基及類似物；
- C₁₋₆ 烷基意為包括 C₁₋₅ 烷基及具有 6 個碳原子之其較高同型物，如：己基、1,2-二甲基丁基、2-甲基戊基及類似物；
- C₁₋₇ 烷基意為包括 C₁₋₆ 烷基及具有 7 個碳原子之其較高同型物，如：1,2,3-二甲基丁基、1,2-甲基戊基及類似物；

- C₃₋₉ 烷基定義為具有 3 至 9 個碳原子之直鏈及有支鏈的飽和烴基團，如：丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及類似物；
- C₂₋₄ 烯基定義為包含一個雙鍵並且具有 2 至 4 個碳原子之直鏈及有支鏈的烴基團，如：乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基及類似物；
- C₃₋₉ 烯基定義為包含一個雙鍵並且具有 3 至 9 個碳原子之直鏈及有支鏈的烴基團，如：2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-己烯基及類似物；
- C₂₋₆ 炔基定義為包含一個參鍵並且具有 2 至 6 個碳原子之直鏈及有支鏈的烴基團，如：2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、3-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、3-己炔基及類似物；
- C₃₋₆ 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基及環己基的通稱；
- C₁₋₄ 烷氧基定義為直鏈或有支鏈的飽和烴基團，如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及類似物；
- C₁₋₆ 烷氧基意為 C₁₋₄ 烷氧基及較高同型物，如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基及類似物；
- 多羥基-C₁₋₄ 烷基為對如此前述之 C₁₋₄ 烷基，具有二、三或可能處多個羥基取代基，例如：三氟甲基。

如在下例及此後定義中所用的，術語甲醯基意指式

-CH(=O)的基團。當 X^1 代表雙價基團-O-N=CH-，該基團以碳原子被附於式(I)化合物之 R^3 、 R^4 帶環狀分子團，並且其中 X^2 代表雙價基團-O-N=CH-，該基團以碳原子被附於式(I)化合物之 R^3 、 R^4 帶苯基分子團。

在上述定義及此後中所提及的雜環，意於包括其所有可能的異構形式，也包括 2*H*-吡咯；三唑基包括 1,2,4-三唑基及 1,3,4-三唑基；嘧二唑基包括 1,2,3-嘧二唑基、1,2,4-嘧二唑基、1,2,5-嘧二唑基及 1,3,4-嘧二唑基；噻二唑基包括 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基及 1,3,4-噻二唑基；吡喃基，包括 2*H*-吡喃基及 4*H*-吡喃基。

再者，在上述定義及此後中所提及的雜環，可經由任何環碳或如適當之雜原子附於式(I)分子的餘部。因此，例如：當雜環為咪唑基，其可為 1-咪唑基、2-咪唑基、3-咪唑基、4-咪唑基及 5-咪唑基；當其為噻唑基時，其可為 2-噻唑基、4-噻唑基及 5-噻唑基；當其為三唑基時，其可為 1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,3,4-三唑-1-基、1,3,4-三唑-2-基；當其為苯并噻唑基時，其可為 2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基。

如上述所提及的醫藥可接受加成鹽類意為包含治療活性、無毒性酸加成鹽形式，其為式(I)化合物能夠形成的。後者可方便地以此適當酸處理鹼性形式而獲得。適當酸包含例如：無機酸類，如：氫鹵酸，例如：氫氯酸或氫溴酸；硫酸、硝酸、磷酸及類似酸類；有機酸類，例如：醋酸、

丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、丁二酸(即：丁烷-二酸)、順丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷基胺磺酸(cyclamic acid)、水楊酸、對-氨基水楊酸、吡莫酸及類似酸類。

如上述所提及的醫藥可接受加成鹽類意為包含治療活性、無毒性鹼加成鹽形式，其為式(I)化合物能夠形成的。此適當鹼加成鹽形式的實例，例如：鈉、鉀、鈣鹽類；及與醫藥可接受加成胺類的鹽類，例如：氨、烷基胺類、二苄乙二胺苄(benzathine)、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、海巴胺(hydrabamine)、胺基酸類，例如：蛋胺酸、離胺酸。相反地，該鹽類形式可以適當鹼或酸處理而轉換成游離酸或鹼形式。

如上述所用的術語加成鹽也包含溶劑化物，其為式(I)化合物及其鹽類所能形成的。此類溶劑化物是例如：水合物、醇化物及類似物。

如上述所用之術語立體異構形式定義為式(I)化合物可擁有之可能不同異構及型態形式。除非另外提及或指出，化合物之化學命名代表所有可能的立體及型態異構形式，該混合物包含基本分子結構之所有的非對映異構物、對映異構物及/或型態異構物。純形式或互相混合物之式(I)化合物的所有立體異構形式意欲包含在本發明的範疇中。

一些式(I)化合物也可存在互變異構形式。雖然不是明白地指示於上式中的此形式，意欲包括在本發明的範疇中。

式(I)化合物之 N-氧化物形式意為包含其中一或幾個氮原子被氧化成所謂 N-氧化物的那些式(I)化合物。

根據本發明之第一群的化合物由其中加上一或多個下列限制的那些式(I)化合物所組成：

Z 代表 O、NH 或 S；

Y 代表 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{3-9}$ 烯基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{14} -CO- $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-CO- NR^{15} - $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基-CO-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-CO-、 $-CO-NH-C_{1-6}$ 烷基-、 $-NH-CO-C_{1-6}$ 烷基-、 $-CO-C_{1-7}$ 烷基-、 $-C_{1-7}$ 烷基-CO-、 $-C_{1-6}$ 烷基-CO- $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C_{1-2}$ 烷基-NH-CO- CHR^{16} -NH-；

X^1 代表一個直接鍵結、O、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、CO、 $-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{11} 、 $-NR^{11}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-CH_2-$ 、 $-O-N=CH-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

X^2 代表一個直接鍵結、O、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、CO、 $-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 、 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-CH_2-$ 、 $-O-N=CH-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

R^1 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、以鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、 Het^{16} -羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 C_{1-4} 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基-、 Het^1 、甲醯基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 Ar^5 、

Ar¹-氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-、
以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR⁵R⁶ 之
取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

C₁₋₄ 烷基-，其中該 C₁₋₄ 烷基視情況地以一個、或可能
處二或多個選自羥基或 C₁₋₄ 烷基-氧基-之取代基取代；

R³ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、或以一或多個選自鹵基、C₁₋₄ 烷氧基
-、胺基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、C₁₋₄ 烷基-磺基-或
苯基之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

R⁴ 代表氫、羥基、Ar³-氧基、Ar⁴-C₁₋₄ 烷氧基-、C₁₋₄ 烷氧基
-、視情況地以 Het¹² 取代之 C₂₋₄ 烯氧基-；或 R⁴ 代表以一
個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基-、羥基、鹵基、
Het²-、-羰基-NR⁹R¹⁰ 或 Het³-羰基-之取代基取代的 C₁₋₄
烷氧基；

R⁵ 及 R⁶ 各獨立選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁷ 及 R⁸ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁸、胺基磺基-、單
-或二(C₁₋₄ 烷基)-胺基磺基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基
-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基羰基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、Het⁹-
羰基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹⁰-羰基-、多羥基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹¹-C₁₋₄
烷基-或 Ar²-C₁₋₄ 烷基-；

R⁹ 及 R¹⁰ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、Het⁴、羥
基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基
-；

R¹¹ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁵、Het⁶-C₁₋₄ 烷基-、視情況地以
Het⁷-C₁₋₄ 烷基胺基羰基-取代之 C₂₋₄ 烯基羰基-、C₂₋₄ 烯

基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} -、 Het^{18} - C_{1-4} 烷基-、視情況地以 Het^{19} - C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{13} 、 Het^{14} - C_{1-4} 烷基-、或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 各獨立為選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{15} - C_{1-4} 烷基-、或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-；

R^{16} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺基、咪唑基、或胍基取代；

Het^1 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het^1 為視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；

Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het^2 視情

況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-、胺基 C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺醯基-的取代基取代；

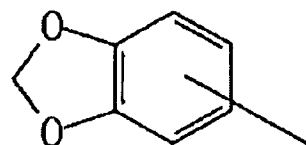
Het³、Het⁴ 及 Het⁸ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het³、Het⁴、Het⁸ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、胺基磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基-、或胺基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁵ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或吡啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁹ 及 Het¹⁰ 各獨立代表一個雜環，選自呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其

中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 為視情況經 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、或胺基-C₁₋₄ 烷基-取代；



Het¹¹ 代表一個雜環，選自呋喃基或

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基、或二硫雜環己烷基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、或單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹³ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁴ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁵ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啶基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；並且

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啉基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基 C₁₋₄ 烷基-、胺基磺醯基-、羥基-、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

有趣的一族化合物是那些式(I)化合物所組成，其中加以一或多個下列限制：

Z 代表 NH；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₂₋₉ 烯基-、-C₁₋₅ 烷基-氧基-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基-NH-CO-、-NH-CO-C₁₋₆ 烷基-、-CO-C₁₋₇ 烷基-、-C₁₋₇ 烷基-CO-、-C₁₋₆ 烷基-CO-C₁₋₆ 烷基-、-C₁₋₂ 烷基 -NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、-C₁₋₂ 烷基 -CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基 -CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基

- CO-、-C₁₋₂ 烷基-NR²¹-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、-NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-、-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、或-Het²²-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-；
- X¹ 代表 O、-O-C₁₋₂ 烷基-、-O-N=CH-、NR¹¹、-NR¹¹-C₁₋₂ 烷基-；在一個特別具體實施例中，X¹ 代表 NR¹¹、-O-、或-O-CH₂-；
- X² 代表一個直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、-O-N=CH-、NR¹² 或-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-；在一個特別具體實施例中，X² 代表 -C₁₋₂ 烷基-、-O-C₁₋₂ 烷基-、-O-或-O-CH₂-；
- R¹ 代表氫、氰基、鹵基或羥基，較佳為鹵基；
- R² 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、C₁₋₄ 烷氧基羰基-、Het¹⁶-羰基、C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₆ 炔基-、Ar⁵ 或 Het¹；在另一個具體實施例中，R² 代表氫、氰基、鹵基、羥基、C₂₋₆ 炔基-或 Het¹；特別地，R² 代表氫、氰基、鹵基、羥基或 Ar⁵；
- R³ 代表氫；
- R⁴ 代表氫、羥基、C₁₋₄ 烷氧基-；或 R⁴ 代表以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基-或 Het²-之取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基；
- R¹² 代表氫、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基-氧基-羰基-；
- R¹³ 代表氫、或 Het¹⁴-C₁₋₄ 烷基-，特別是嗎啉基-C₁₋₄ 烷基；
- R¹⁴ 及 R¹⁵ 代表氫；
- R¹⁶ 代表氫、或以羥基取代的 C₁₋₄ 烷基；
- R¹⁷ 代表氫或 C₁₋₄ 烷基，特別是氫或甲基；

R^{18} 代表氫、或視情況以羥基或苯基取代之 C_{1-4} 烷基，；

R^{19} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，特別是氫或甲基，甚至更特別為氫；

R^{20} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，特別是氫或甲基；

R^{21} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{23} - C_{1-4} 烷基羰基、或 R^{21} 代表單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基-，視情況地以羥基、嘓啉基、二甲基胺或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^{22} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

Het^1 代表噻唑基，視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；

Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啉基或吡咯啉基，其中該 Het^2 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代；在另一個具體實施例中， Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基或哌啉基，視情況地以 C_{1-4} 烷基取代，較佳為甲基；

Het^3 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啉基或吡咯啉基，其中該 Het^3 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-或 C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het^{12} 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、吡啉基或吡咯啉基，其中該 Het^{12} 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het^{16} 代表一個雜環，選自哌啉基或吡咯啉基；

Het^{20} 代表吡咯啉基、2-吡咯啉鹽基、哌啉基或羥基-吡咯啉基，較佳為吡咯啉基或羥基-吡咯啉基；

Het²¹ 代表吡咯啉基或羥基-吡咯啉基；

Het²² 代表吡咯啉基、哌啶基或哌啉基。

特別一族的化合物是那些式(I)化合物所組成，其中加以一或多個下列限制：

Z 代表 NH；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₂₋₉ 烯基-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烷基-CO-NH，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烯基-CO-NH，-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-C₁₋₅ 烷基-CO-NR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-、-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基-CO-或-NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-；甚至更特別地 Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-；

X¹ 代表一個直接鍵結、O 或 -O-C₁₋₂ 烷基-；

X² 代表一個直接鍵結、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-、-O-N=CH-或-C₁₋₂ 烷基-；甚至更特別地 X² 代表 -CO-C₁₋₂ 烷基-或-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-；

R¹ 代表氫或鹵基，較佳為氫、氯基、氟基或溴基；

R² 代表氫或鹵基，較佳為氫、氯基、氟基或溴基；

R³ 代表氫；

R^4 代表氫或 C_{1-4} 烷基，較佳為 C_{1-4} 烷基，甚至更佳為甲氧基；

R^{12} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，較佳為氫或甲基；

R^{13} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{14} 代表氫；

R^{15} 代表氫；

R^{16} 及 R^{17} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{18} 及 R^{19} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以羥基或苯基取代；

R^{20} 及 R^{21} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以 C_{1-4} 烷基取代；

Het^{20} 、 Het^{21} 及 Het^{22} 各獨立代表一個雜環，選自由吡咯啉基、2-吡咯啉基或哌啉基所組成之族群，視情況地以羥基取代。

一個較佳族群的化合物是那些式(I)化合物所組成，其中加以一或多個下列限制：

Z 代表 NH；

Y 代表 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{2-9}$ 烯基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-CO-、 $-CO-C_{1-7}$ 烷基-、 $-C_{1-7}$ 烷基-CO-或 $-C_{1-6}$ 烷基-CO- $-C_{1-6}$ 烷基；烷基-NH-CO- Het^{20} -、 $-C_{1-2}$ 烷基-CO- Het^{21} -CO-、 $-C_{1-2}$ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、 $-C_{1-2}$ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、 $-C_{1-2}$ 烷基-CO-NR²⁰-C；

X^1 代表 O 或 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、NR¹¹ 或 $-NR^{11}-C_{1-2}$ 烷基-；在一

個特別具體實施例中， X^1 代表 NR^{11} 、 $-O-$ 、 $-O-N=CH_2-$ ； X^2 代表一個直接鍵結、 O 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 $-O-N=CH-$ 、 NR^{12} 、 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-；在一個特別具體實施例中， X^2 代表一個直接鍵結、 $-C_{1-2}$ 烷基-、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ ； R^1 代表氫、氰基、鹵基或羥基，較佳為鹵基； R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 Het^{16} -羰基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 Ar^5 或 Het^1 ；在一個特別具體實施例中， R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、 C_{2-6} 炔基或 Het^1 ；特別地 R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、或 Ar^5 ； R^3 代表氫； R^4 代表氫、羥基、 C_{1-4} 烷氧基，或 R^4 代表 C_{1-4} 烷氧基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷氧基-或 Het^2 之取代基取代； R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-； R^{13} 代表 $Het^{14}-C_{1-4}$ 烷基，特別是嗎啉基- C_{1-4} 烷基； Het^1 代表噻唑基，視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代； Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het^2 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-取代；在另一個具體實施例中， Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基或哌啶基，視情況地以 C_{1-4} 烷基-取代，較佳為甲基；

Het³ 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het³ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-或 C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自哌啶基或吡咯啶基。

另一族群的化合物是由那些式(I)化合物所組成，其中加以一或多個下列限制：

Z 代表 NH；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₆ 烷基-NH-CO-、-CO-C₁₋₇ 烷基-或 -C₁₋₇ 烷基-CO-；

X¹ 代表 NR¹¹、-O-或 -O-N=CH₂-；

X² 代表一個直接鍵結、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基、-CO-、-O-或 -O-CH₂-；

R¹ 代表鹵基；特別地 R¹ 代表氯基、氟基或溴基，並且在 5 位置；

R² 代表氫、氫基、鹵基、羥基或 Ar⁵；

R³ 代表氫；

R⁴ 代表 C₁₋₄ 烷氧基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基-或 Het²-之取代基取代；

R¹² 代表 C₁₋₄ 烷基，或 R¹² 代表 C₁₋₄ 烷基-氧基-羰基；

R¹³ 代表 Het¹⁴-C₁₋₄ 烷基；

Het² 代表一個雜環，選自嗎啉基或哌啶基，視情況地以 C₁₋₄

烷基-取代；在另一個具體實施例中，Het² 代表一個雜環，選自嗎啉基或哌啶基，視情況地以 C₁₋₄ 烷基-取代，較佳為甲基；

Het³ 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het³ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-或 C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表嗎啉基。

在本發明的另一個具體實施例中，式(I)化合物是選自下列的族群：

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因(cyclopentadecine)，17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因，17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲基-

苯醯胺，4-氟基-N-(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-16-基)

4,6-乙烷二叉基-8H,14H-嘧啶并[4,5-b][6,12,1]苯并二氧雜氮雜環十六因(cyclohexadecine)，19-氯基-9,10,11,12,15,20-六氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,11]苯并氧雜二氮雜環十六因-11(12H)-酮, 18-氯基-9,10,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-14H-嘧啶并[4,5-b][6,9,12,1]苯并三氧雜氮雜環十六因, 18-氯基-8,9,11,12,15,20-六氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H,14H-嘧啶并[4,5-b][6,12,1]苯并二氧雜氮雜環十六因, 19-氯基-9,10,11,12,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮, 19-氯基-9,10,11a,12,14,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮, 17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-13-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮, 17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮, 18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-11(12H)-酮, 18-氯基-9,10,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,14]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮, 18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲

氧基-14-甲基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-11(12H)-酮，18-氯基-9,10,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,14]苯并氧雜三氮雜環十五因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-亞乙(etheno)嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮，17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-

4,6-亞乙-8H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-1][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12,15(14H)-二酮，20-氯基-9,10,11,12a,13,17,22-七氫-23-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-1][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，20-氯基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-

4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十七因(cycloheptadecine)-9,14(8H,15H)-二酮，19-氯基-10,11,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-

4,6-亞乙-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,13(10H,14H)-二酮，18-氯基-11,12,15,20-四氫-21-甲氧基-

4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮，19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-

甲氧基-

4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,11,16]苯并氧雜三氮雜環十九因
(cyclononadecine)-11,16(8H,17H)-二酮，21-氯基
-9,10,12,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-

4,6-亞乙-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,11,15]苯并氧雜三氮雜環十
八因(cyclooctadecine)-11,15(12H,16H)-二酮，20-氯基
-9,10,13,14,17,22-六氫-23-甲氧基-

4,6-亞乙-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五
因，17-溴基-16-氟基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧
基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮,17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-
甲氧基-11-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮，17-氯基-10,11,14,19-四氫
-20-甲氧基-11-甲基-(1-甲基乙基)-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮，17-氯基-10,11,14,19-四氫
-20-甲氧基-11-甲基-(1-苯基乙基)-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,15,20-六氫-21-
甲氧基-12-甲基-(1-甲基乙基)-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫

-21-甲氧基-12,12-二甲基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氮
-21-甲氧基-12-(2-甲基丙基)-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環
十七因-12,15-二酮，19-氯基-8,9,10,11,13,14,16,21-八氮
-22-甲氧基-13-(2-甲基丙基)-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氮
-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環
十七因-12,15-二酮，19-氯基-8,9,10,11,13,14,16,21-八氮
-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮，10,11,14,19-四氮-20-甲氧基
-1-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮，10,11,14,19-四氮-20-甲氧基
-11-(1-甲基丙基)-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-i][6,1,9,12]苯并氧
雜三氮雜環十五因-14,19(5H,13H)-二酮，
16,17,18,18a,20,21-六氮-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十五因-9,12(8H,13H)-二酮，10,11,14,19-四氮-20-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,13(10H,14H)-二酮，11,12,15,20-四氫-21-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-9,14(8H,15H)-二酮，10,11,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，19-氯基-18-氟基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因，18-氯基-9,10,11,12,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，17-氯基-16-氟基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-13-甲基-

4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-17-氟基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，17-氯基-16-氟基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-17-氟基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-

- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮, 18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-
- 9,11-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11,14(5H,13H)-二酮, 3-氯基-16,17,18a,20,21-六氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮, 17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-10-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮, 17-氯基-10,11,14,19-四氫-11-(1-羥基乙基)-20-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮, 19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-(1-甲基丙基)-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮, 17-氯基-10,11,14,19-四氫-11-(羥甲基)-20-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮, 19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-13-(羥甲基)-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮, 19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-甲基-

- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十八因-9,14-二酮，20-氯基-10,11,12,13,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，19-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，20-氯基-8,9,10,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，20-氯基-19-氟基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，19-氯基-9,10,11,12,13,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-10-乙基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-

- 1,22-乙烷二叉基-5H,17H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并
[2,1-h][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-14(15H)-酮，
7-氯基-10,11,12,13,18,19,19a,20-八氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮
雜環十八因-13(14H)-酮，20-氯基-9,10,11,12,15,16,17,22-
八氫-23-甲氧基-
- 14H-4,6-乙烷二叉基-9,13-亞甲-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]
苯并氧雜三氮雜環二十因(cycloeicosin)-15(16H)-酮，22-
氯基-9,10,11,12,17,18,19,24-八氫-26-甲氧基-
- 13H-4,6-乙烷二叉基-9,12-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯
并氧雜三氮雜環二十因-15(16H)-酮，22-氯基
-9,10,11,12,17,18,19,24-八氫-26-甲氧基-
- 13-4,6-乙烷二叉基-9,12-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并
氧雜三氮雜環十九因-14(15H)-酮，21-氯基
-8,9,10,11,16,17,18,23-八氫-26-甲氧基-
- 14H-4,6-乙烷二叉基-10,13-亞乙-8H-嘧啶并
[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環二十因-15(16H)-
酮，22-氯基-9,10,11,12,17,18,19,24-八氫-27-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫
-10-[[[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基]乙醯基]-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環
十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫
-10[[2-(羥甲基)-4-嗎啉基]乙醯基]-22-甲氧基-

- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-10-[[[2-(羥乙基)甲基胺基]乙醯基]-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-[[[2-(4-吡啶基)乙基)胺基]乙醯基]-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-10-[[[2-(二甲基胺基)乙基]乙醯基]-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-[[[2-(甲氧基乙基)胺基]乙醯基]-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-[[[3(甲氧基丙基)胺基]乙醯基]-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-(4-嗎啉基乙醯基)-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮，19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-[(4-甲基-1-哌啶基)乙醯基]-

- 4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因-13(8H)-羧酸，17-溴基-9,10,11,12,14,19-六氫-20-甲氧基-，苯基甲酯
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-m][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，21-氯基-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-十氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-m][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，21-氯基-20-氟基-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-十氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-16(17H)-酮，21-氯基-8,9,10,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-16(17H)-酮，21-氯基-8,9,10,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-硫酮，19-氯基-18-氟基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因，19-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-十氫-22-甲氧基-15-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因，17-氯基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲基-

- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮，17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11,11-二甲基-
- 9,11-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-14,19(5H,13H)-二酮，3-氯基-16,17,18,18a,20,21-六氫-17-羥基-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,14]苯并氧雜三氮雜環十八因-15(16H)-酮，20-氯基-9,12,13,14,17,22-六氫-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因，20-氯基-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-十氫-23-甲氧基-16-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-10(2-甲氧基乙基)-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-12,16(13H,17H)-二酮，21-氯基-8,9,10,11,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,17]苯并氧雜三氮雜環二十因-12,17(18H)-二酮，22-氯基-9,10,11,13,14,15,16,19,24-九氫-25-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-1][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,17(18H)-二酮，22-氯基-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-九氫-25-甲氧基-

- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11,11-二甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-1][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,17(18H)-二酮，22-氯基-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-九氫-15-羥基-25-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基-9,10,11,13,17,22-七氫-23-甲氧基-13-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-(2-甲基丙基)-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14,14-二甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-(2-苯基甲基)-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11-甲基-

- 4,6-乙烷二叉基-5H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-13,18(19H)-二酮，7-氯基-10,11,12,13a,14,15,16-七氫-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-10-甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11-(2-甲基丙基)-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-11-(1-羥基乙基)-21-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮，19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-(2-甲基丙基)-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15)-二酮，19-氯基-9,10,12,13,14,16,21-六氫-22-甲氧基-13,13-二甲基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮，19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-(苯基甲基)-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮，19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-13-(1-羥基乙基)-22-甲氧基-

- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮
雜環十八因-12,15(16H)-二酮，20-氯基
-9,10,11,13,14,17,22-七氫-14-(1-羥基乙基)-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-11,14-二酮，18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫
-21-甲氧基-10-[2-(4-嗎啉基)乙基]-
- 胺甲酸，(20-氯基-9,10,13,14,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基
-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并
氧雜二氮雜環十八因-14-基)-，1,1-二甲基乙酯
- 胺甲酸，(20-氯基-9,10,13,14,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基
-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并
氧雜二氮雜環十八因-14-基)-，1,1-二甲基乙酯
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮
雜環十六因-9,12-二酮，18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫
-11-(羥甲基)-21-甲氧基-
- 1,21-乙烷二叉基-5H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-i][6,1,9,12]
苯并氧雜三氮雜環十六因-13,18(19H)-二酮，7-氯基
-10,11,12,13a,14,15,16-七氫-15-羥基-23-甲氧基-
- 胺甲酸，(20-氯基-9,10,12,13,14,15,16,17,22-十氫-23-甲氧
基-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯
并氧雜二氮雜環十八因-14-基)-，1,1-二甲基乙酯
- 4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜
環十八因-15(16H)-酮，14-胺基-20-氯基
-9,10,11,12,13,14,17,22-八氫-23-甲氧基-

- 胺甲酸，(18-氯基-11,12,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-13-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,13]苯并氧雜二氮雜環十八因-12-基)-，1,1-二甲基乙酯
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，19-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-13-羥基-22-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-13,16-亞乙-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12,15]苯并氧雜四氮雜環十八因-11(12H)-酮，20-氯基-9,10,14,15,17,22-六氫-25-甲氧基-
- 8H-4,6-乙烷二叉基-12,15-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜四氮雜環十七因-11(12H)-酮，19-氯基-9,10,13,14,16,21-六氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-12,16-亞乙-6H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-11(8H)-酮，20-氯基-9,10,12,13,14,15,17,22-八氫-24-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-12,13-二甲基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，17-氯基-13-乙基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-12-(羥甲基)-20-甲氧基-

- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[1,2-1][6,1,10,13] 苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，20-氯基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-14-羥基-23-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-14,17-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13,16]苯并氧雜四氮雜環十九因-12(13H)-酮，21-氯基-8,9,10,11,15,16,18,23-八氫-26-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-13,16-亞乙-6H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12(13H)-酮，20-氯基-8,9,10,11,14,15,17,22-八氫-25-甲氧基-
- 12H-4,6-乙烷二叉基-13,17-亞甲嘧啶并[4,5-b][6,1,10,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-12-酮，21-氯基-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-十氫-25-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-13,14-二甲基-
- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-14-乙基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-13-(羥甲基)-21-甲氧基-
- 4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，19-氯基-15-乙基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，19-氯基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-14,15-二甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜二氮雜環十九因-16(17H)-酮，21-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-十氫-24-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-15(16H)-酮，20-氯基-14-(二甲基胺基)-9,10,11,12,13,14,17,22-八氫-23-甲氧基-。

在本發明的一個特別具體實施例中，式(I)化合物是選自由下列組成的族群：

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因，17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因，17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十七因-12,15-二酮，19-氯基-8,9,10,11,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-13-(2-甲基丙基)-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十七因-12,15-二酮，19-氯基-8,9,10,11,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，19-氯基-18-氯基

-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因，18-氯基-9,10,11,12,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因，19-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-十氫-22-甲氧基-15-甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因，17-氯基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲基-

12H-4,6-乙烷二叉基-13,17-亞甲嘧啶并[4,5-b][6,1,10,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-12-酮，21-氯基-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-十氫-25-甲氧基-、或

4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-13,14-二甲基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，19-氯基-15-乙基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-

4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，19-氯基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-14,15-二甲基-。

另一個特別族群的化合物為：

-其中 X^1 代表-O-的那些式(I)化合物；

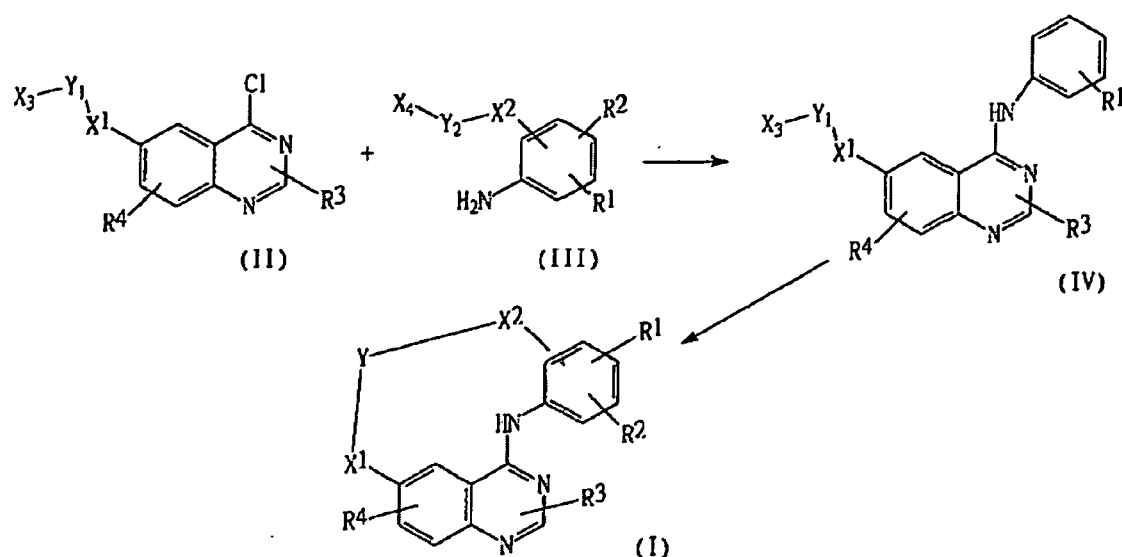
- 其中 X^1 代表 $-NR^{11}$ -、特別是 $-NH-$ 的那些式(I)化合物；
- 其中 R^1 為氟基、氯基或溴基的那些式(I)化合物；
- 其中 R^2 為氟基、氯基或溴基的那些式(I)化合物；
- 其中 R^2 為 Het^1 、特別是視情況地以甲基取代之噻唑基的那些式(I)化合物；
- 其中 R^2 為 C_{2-6} 炔基-、特別是乙炔基的那些式(I)化合物；
- 其中 R^2 為 Ar^5 、特別是視情況地以氰基取代之苯基的那些式(I)化合物；
- 其中 R^4 代表甲氧基，並且該甲氧基是在式(I)結構之位置 7 的那些式(I)化合物；
- 其中 R^4 代表以一個選自 C_{1-4} 烷氧基或 Het^2 之取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基、特別是以嗎啉基取代之丙氧基的那些式(I)化合物。
- 其中 R^{12} 是氫或 C_{1-4} 烷基、特別是甲基；或其中 R^{12} 是 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基，特別是第三-丁基-氧基-羰基-的那些式(I)化合物；
- 其中 Het^2 代表視情況地以 C_{1-4} 烷基取代之嗎啉基、特別是經由氮原子附於式(I)化合物餘部之嗎啉基的那些式(I)化合物；
- 其中 Het^3 代表視情況地以 C_{1-4} 烷基取代之嗎啉基、特別是經由氮原子附於式(I)化合物餘部之嗎啉基的那些式(I)化合物；
- 其中 Het^{12} 代表視情況地以 C_{1-4} 烷基取代之嗎啉基、

特別是經由氮原子附於式(I)化合物餘部之嗎啉基的那些式(I)化合物。

在本發明之另一個具體實施例中， X^2 取代基是在 2' 的位置， R^1 取代基代表氫或鹵基並且是在 4' 的位置， R^2 取代基代表鹵基並且是在 5' 的位置， R^3 取代基是在 2 的位置，並且 R^4 代基是在式(I)結構的 7 位置。另外， X^2 取代基是在 3' 的位置， R^1 取代基代表氫或鹵基並且是在 4' 的位置， R^2 取代基代表鹵基並且是在 5' 的位置， R^3 取代基是在 2 的位置，並且 R^4 代基是在式(I)結構的 7 位置。

根據本發明之另一個具體實施例，式(I)化合物是選自由下列所組成之族群：

本發明之化合物可以任何習知有機化學技藝者所通用的幾種標準合成製程來製備，並且實例敘述在下列參考文獻中；"雜環化合物(Heterocyclic Compounds)"-24 冊(第 4 部) 261-304 頁，融合嘧啶類(Fused pyrimidines)，Wiley-Interscience；Chem. Pharm. Bull. 41(2) 冊，362-368(1993)；J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137.



Y_1 及 Y_2 各獨立代表 C_{1-5} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $CO-C_{1-6}$ 烷基、 $CO-C_{1-5}$ 烷基、 $Het^{22}-CH_2-CO$ 、 $CO-CR^{16}R^{17}-NH-$ 、 $CR^{18}R^{19}-CO-$ 、 $CH_2-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-NR^{21}-CH_2-CO-$ 或 $CO-C_{1-3}$ 烷基- $NH-$

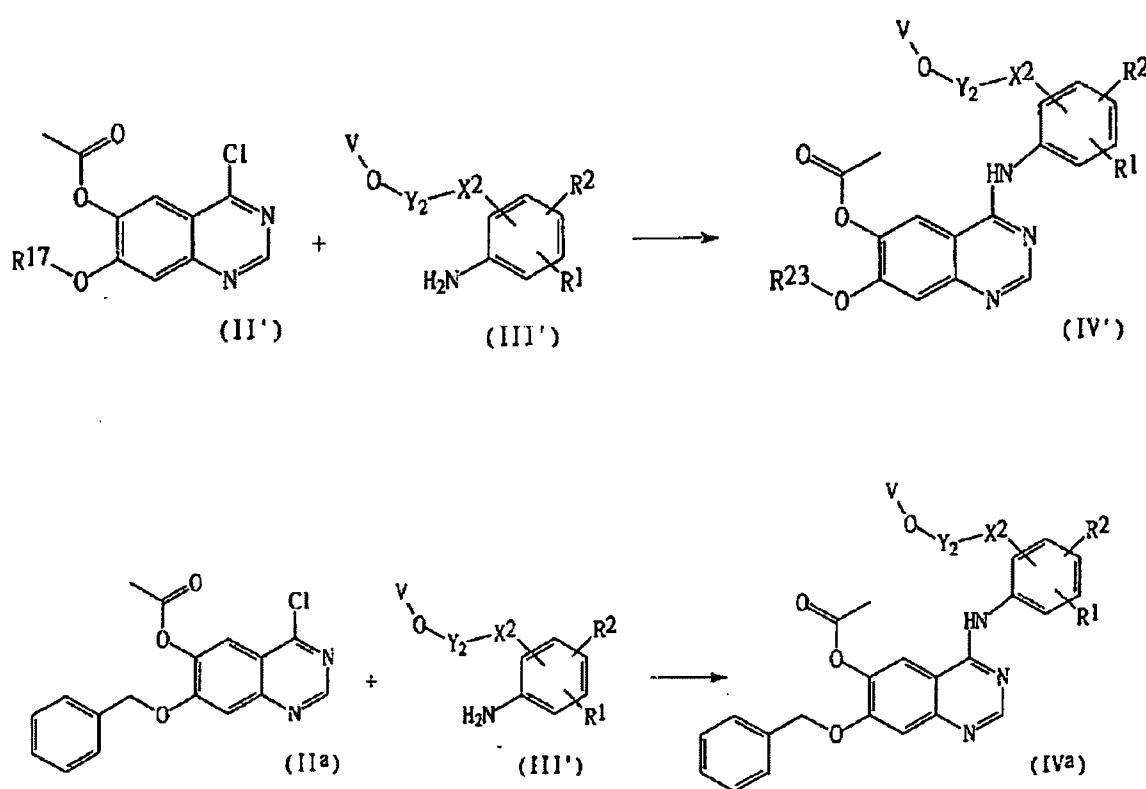
X_3 及 X_4 代表視情況地經保護的官能基團，例如：一級或二級胺、羥基、氫或鹵基(Cl、Br 或 I)，其在反應產物分別與 Y_1 、附於其上之 Y_2 取代基一起，雙價 Y 基團如式(I)所定義的

如在實驗部份之敘述中作為實例的，那些式(I)化合物的特別族群化合物為- X^1 -代表-O-，此後稱為式(I')化合物，其通常使用下列合成流程製備。本發明之化合物可從已知的 6-乙醯基氧基-4-氯基-7-甲氧基喹啉(II')、或從 6-乙醯基氧基-7-苄基氧基-4-氯基喹啉(II^a)開始製備，其可分別從商業化可得之藜蘆酸(veratric acid)及 4-羥基-3-甲氧基苯

甲酸製備。

後者化合物適當經取代苯胺(III')在標準條件下的偶合，例如：在丙醇中、從 40-100°C 範圍的升溫下攪拌 3-12 小時，在此回合中的苯胺可以根據反應流程 4-8 製備，提供中間體化合物(IV、IVa)(流程 1)。

流程 1

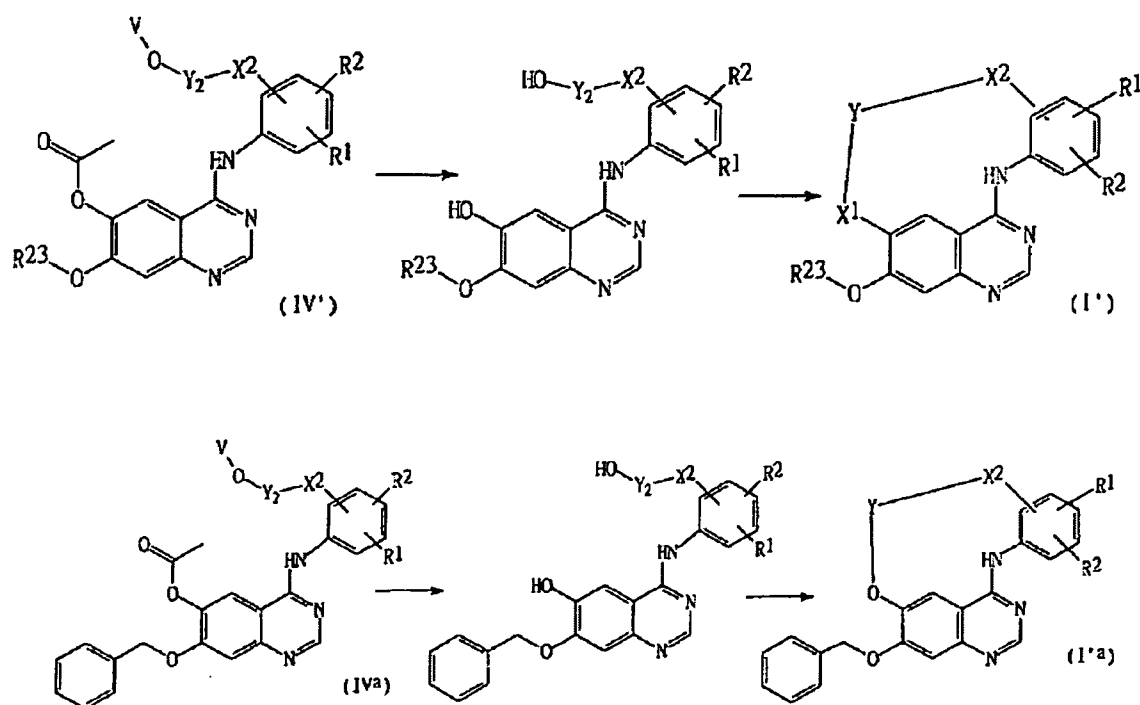


V=氫或保護基團，例如：甲基羰基、第三-丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基矽基團 R²³ 代表 Ar³、Ar⁴-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基，視情況地以 Het¹² 取代；或 R²³ 代表以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基、羥基、鹵基、Het²、NR⁷R⁸、NR⁹R¹⁰-羰基、Het³-羰基之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基，其中 X²、Ar³、Ar⁴、Het¹²、Het²、R¹、R²、R⁷、R⁸、R⁹、

R^{10} 及 Het^3 如對式(I)化合物所定義的

式(IV'-IV^a)中間體的保護是如 T. W. Greene 及 P.G.M. Wuts, 第 3rd 版, 1998 年所述的有機合成中的保護基團 (Protective Groups in Organic Synthesis), 續以在 Mitsunobu 條件下的環關閉, 產生目標化合物(I'-I'^a)。(流程 2-其中 V 及 R^{16} 是在此前所定義的)

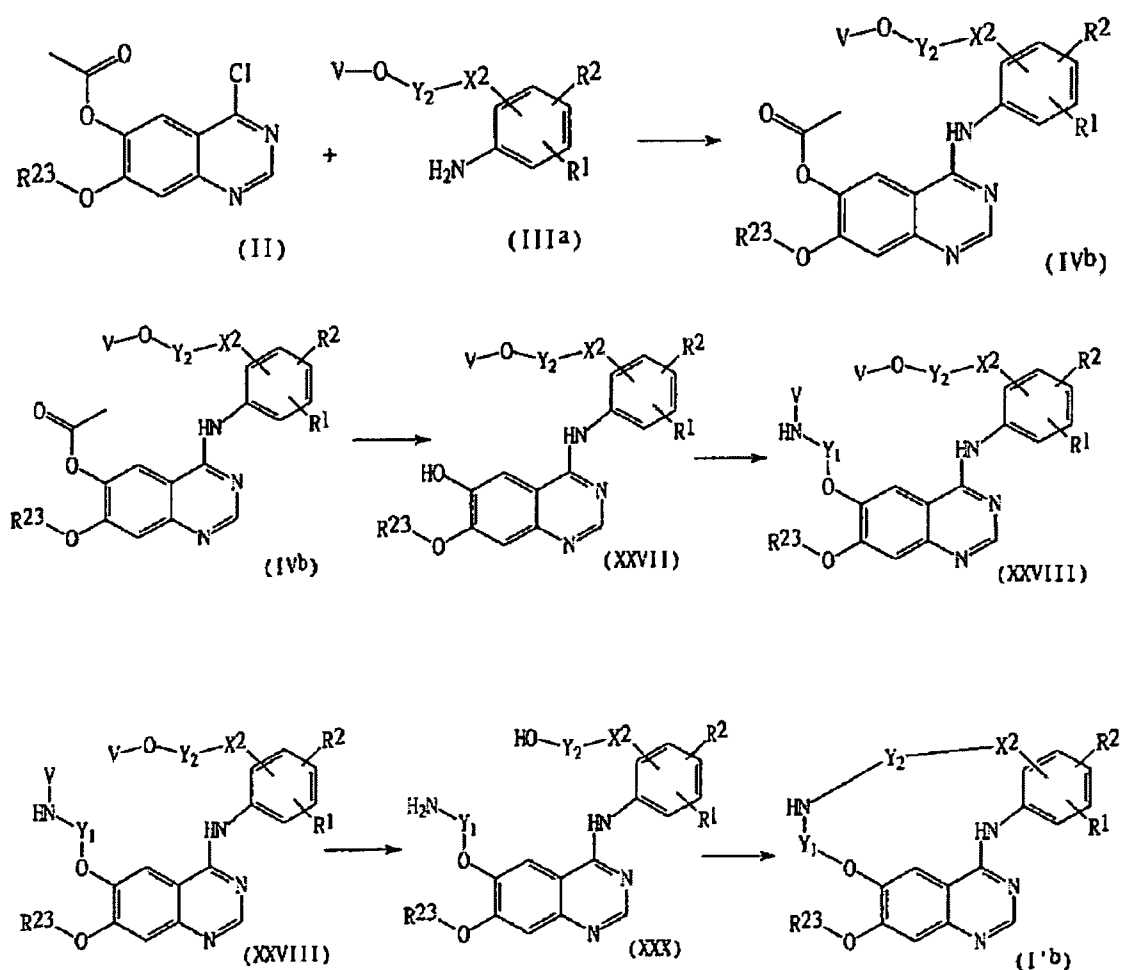
流程 2



另外, 那些其中 Y 代表 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - C_{1-5} 烷基-、 C_{1-5} 烷基- NR^{14} - CO - C_{1-5} 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- CO - NR^{15} - C_{1-5} 烷基-、 C_{1-6} 烷基-NH-、 $-C_{1-6}$ 烷基- CO -、 $-C_{1-3}$ 烷基-NH- CO - Het^{20} -、 $-Het^{22}$ - CH_2 - CO -NH- C_{1-3} 烷基-、 $-C_{1-2}$ 烷基-NH- CO - $CR^{16}R^{17}$ -NH-、 $-C_{1-2}$ 烷基- CO -NH- $CR^{18}R^{19}$ - CO -、 $-C_{1-2}$ 烷基- CO - NR^{20} - C_{1-3} 烷基- CO -、 $-C_{1-2}$ 烷基-

-NR²¹-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、或-NR²²-CO-C₁₋₃ 烷基-NH-的式(I'^b)化合物，是使用下列合成流程製備。式(IV^b)中間體是如此前所敘述的。相對應醚的脫保護及後續形成是在標準條件下、使用適當經胺化醇，提供式(XXVIII)中間體。續以環關閉的脫保護，提供目標式(I'^b)化合物。

流程 3



V=氫或保護基團，例如：甲基羰基、第三-丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基矽基團，或在固相化學的情況下，為分子餘部所附之樹脂 R²³ 代表 Ar³、Ar⁴-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基，視情況地以 Het¹² 取代；或 R²³ 代表以一個、或

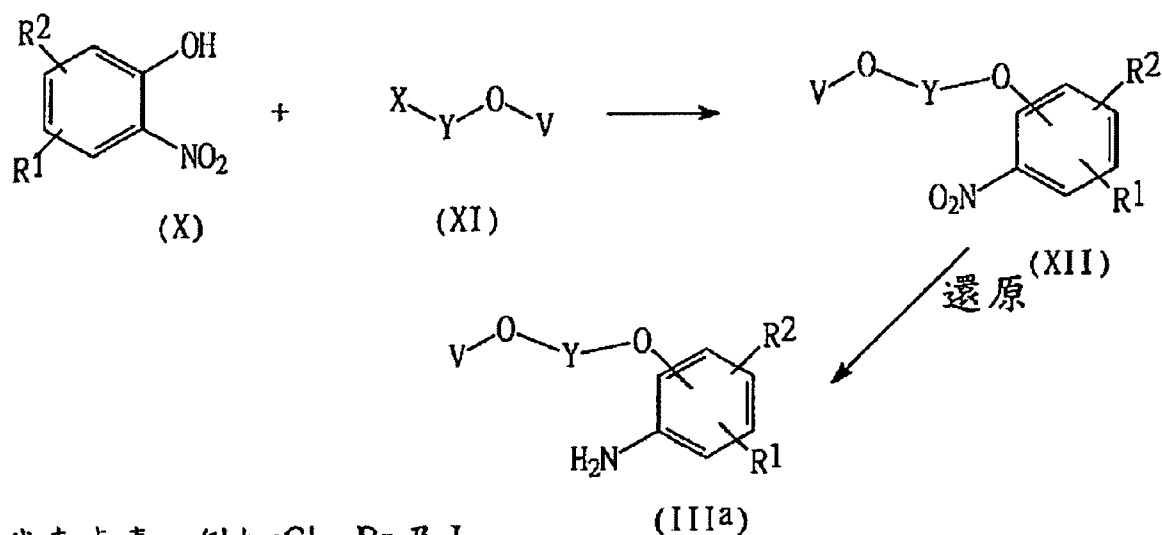
可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷氧基、羥基、鹵基、 Het^2 、 NR^7R^8 、 NR^9R^{10} -羰基、 Het^3 -羰基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基，其中 Ar^3 、 Ar^4 、 Het^{12} 、 Het^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 Het^3 如對式(I)化合物所定義的

Y_1 及 Y_2 各獨立代表 C_{1-5} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $CO-C_{1-6}$ 烷基、 $CO-C_{1-5}$ 烷基、 $Het^{22}-CH_2-CO$ 、 $CO-CR^{16}R^{17}-NH-$ 、 $CR^{18}R^{19}-CO-$ 、 $CH_2-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-2}$ 烷基- $NR^{21}-CH_2-CO-$ 或 $CO-C_{1-3}$ 烷基- $NH-$

用於式(I'^b)化合物合成的更特定實例被提供於反應流程 9-12 中。

對其中 $-X^2-$ 代表 $-O-$ 的那些化合物，式(III^a)之適當經取代苯胺通常從商業化可得之硝基-酚類(X)及 α, ω -經保護鹵化醇類(XI)、在鹼性條件下、惰性溶劑的反應中製備，例如：使用二甲基乙醯胺(DMA)、在 K_2CO_3 存在下。所得之硝基-苯基衍生物(XII)根據標準條件被後續還原，例如：使用鐵/醋酸，產生式(III^a)之經取代苯胺類(流程 4)。

流程 4



X 代表鹵素，例如：Cl、Br 及 I

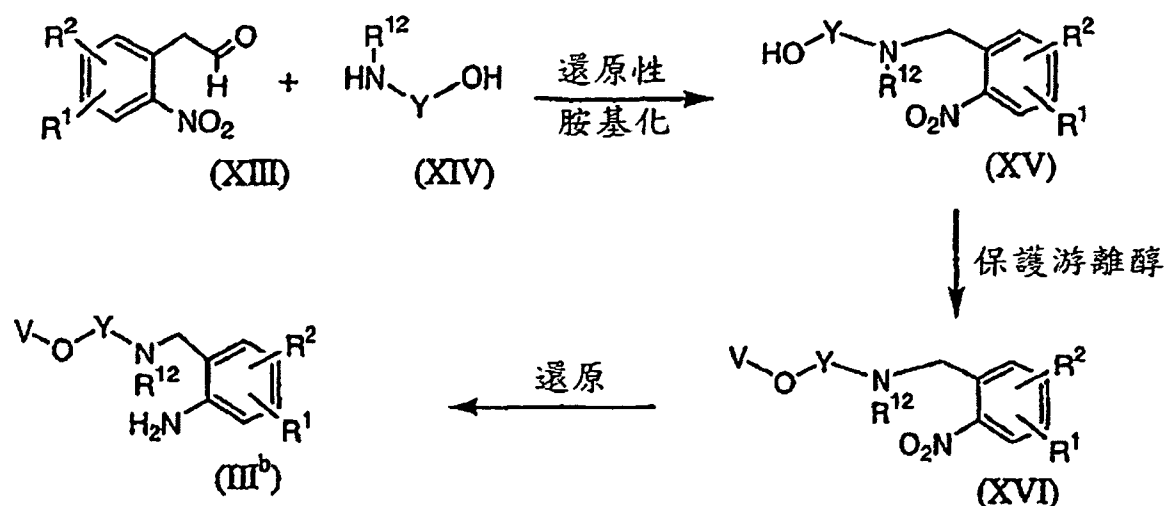
V 代表氫或保護基團，例如：甲基羰基

其中 X^2 代表 $-\text{NR}^{12}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-的那些化合物，通常從商業化可得之 2-硝基-苯醛類(XIII)及經胺取代之醇類(XIV)製備，藉著在標準條件下還原性胺化，例如：在做為溶劑的乙醇中、使用 NaBH_4 及異丙氧化鈦(iv)做為還原劑，在第一步驟中產生式(XV)的硝基-苄胺類。

下一步，一級游離醇使用此藝已知的步驟被保護，例如：使用與醋酸酐、在吡啶存在下的酯化反應。

因此，所獲得之式(XVI)中間體根據標準條件被後續還原，例如：使用氫化作用(H_2 、Pt/C、噻吩、MeOH)或氯化錫(II)(SnCl_2 、 H_2O 、EtOH)，產生式(III^b)之經取代苯胺類(流程 5)。

流程 5

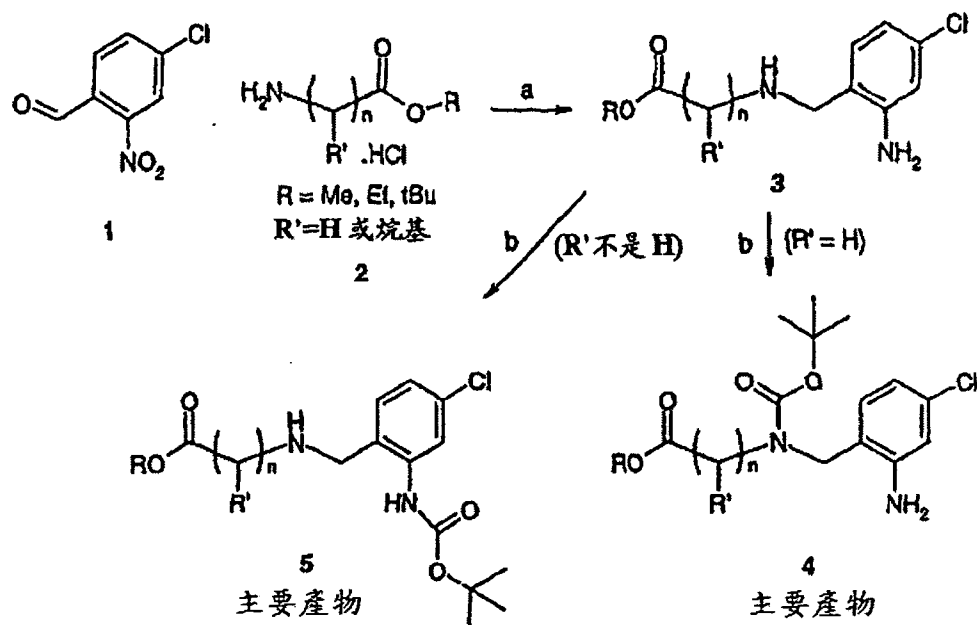


V 代表保護基團，例如：甲基羰基

使用前述的方法，在兩個供選擇的形式中，4-氯基-2-硝基苯醛在適當經取代之式(III^b)苯胺中被轉化，在第一個方法中(流程 5a)，適當經取代之式(III^b)苯胺是以一級胺基酸還原性胺化 4-氯基-2-硝基苯醛而獲得。

10 毫莫耳醛 1、20 毫莫耳胺基酸 2、19 毫莫耳 KF、1 毫升 4%噻吩(在 DIPE 中)及 1 克 Pt/C 之甲醇系溶液(在 THF 或 MeOH 中的淤漿)，在 1 大氣壓氫氣、50°C 下攪拌(流程 5a)。在消耗 4 當量氫氣後(一般在 48 小時之後)，反應混合物被過濾，並且添加 3 當量的 Boc 酐。下一步，溶液在室溫下被攪拌 1-3 小時(LCMS 監測)，然後添加在 MeOH 中的過量 6 當量濃度氨，並且攪拌繼續 1 小時來中止過量 Boc 酐的反應。最後，溶液被蒸發至乾(胺甲酸第三-丁酯的昇華被觀察到)，並且所得之經 Boc-保護之 N-苄基胺基酸 4 以 HPLC 純化。當 R' 不等於氫時，經 Boc-保護之苄胺 5 被觀

察到為主要產物。在此情況下，方法 B 可用來獲得類型 4(參照此後)之苄胺。



流程 5a.a) 1 大氣壓氫氣、Pt/C、KF、噻吩、MeOH、1-2 天
b) Boc₂O、MeOH、RT、1-3 小時。

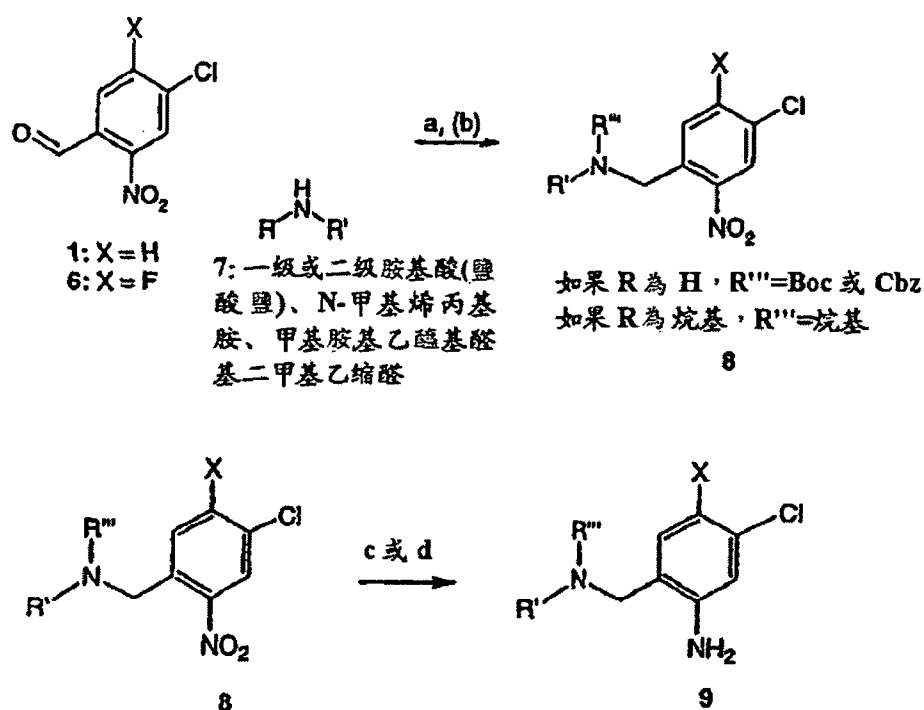
第二個獲得適當經取代之式(III^b)苯胺的方法，為一級及二級胺基酸類、胺基酸氫氯酸鹽類、N-甲基烯丙基胺及甲基胺基乙醯醛二甲基乙縮醛、與 4-氯基-2-硝基苯醛 1 及 4-氯基-3-氟基-2-硝基苯醛 6(流程 5b)的還原性胺化。整體產率在 13 及 100%之間變化。

對 5 毫莫耳胺 7、5 毫莫耳醛 1 或 6 在 30 毫升二氯甲烷中的溶液(懸浮液)，添加 5 毫莫耳之第三-丁氧化鈦及 5 毫莫耳之 DIPEA(當 7 為氫氯酸鹽)。在攪拌 15 分鐘之後，添加 12 毫莫耳之三乙醯氧基氫化硼，並且繼續攪拌 1-5 小時(LCMS 監測)。下一步，反應以 10-20 毫升的飽和 NaHCO₃-

溶液中止反應，並繼續攪拌直到泡泡停止。所得之乳化液在 P3 經燒結濾器上過濾，並且以二氯甲烷洗滌。有機層被分離，並且水相以二氯甲烷萃取。經組合之有機層以硫酸鎂(或碳酸鉀)乾燥、續以過濾並蒸發溶劑，產生粗製的 N-苄基胺 8，其通常夠純地被用於下一個反應步驟。

有異丙氧化鈦(IV)，當 7 為胺基酸 tBu 酯時，轉酯化被觀察。在此情況下還原未預期地為放熱，並且熱可導致此副反應。

當 R 為氫時，二級胺可以 Boc 或 Cbz 基團保護，分別添加三個當量的 Boc 酐或氯基甲酸苄酯及三個當量的 DIPEA 到胺的二氯甲烷溶液，並且在室溫下攪拌 16-24 小時。當 R' 是龐大的時，Boc 保護通常是緩慢的，並且需要在二氯甲烷中的延長回流。下一步，過量的保護劑以添加在 MeOH 中的過量 6 當量濃度氫、並且在室溫下攪拌繼續 1 小時來中止反應。在溶液被蒸發之後，產物以 RP HPLC 純化。



流程 5b.a) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{Ti}(\text{OtBu})_4$ 、(DIPEA 當 7 為氫氯酸鹽時)、RT、1-2 小時 b) Boc_2O 或 CbzCl 、DIPEA、 CH_2Cl_2 、RT 至回流、16-24 小時。c) H_2 、Pt/C、噻吩、MeOH(或 EtOAc 或 THF)、24-48 小時 d) SnCl_2 、 H_2O 、EtOH、 50°C ，1.5 小時。

因此，所獲得之苄基胺 8 以氫化作用被後續還原，或在 R' 包含雙鍵的情況下，以氯化錫(II)還原。

藉著氫化作用的硝基還原

苄基胺 8 被溶解於甲醇(或醋酸乙酯或 THF)中，並添加 1 克 Pt/C(在 EtOAc 中的淤漿)及噻吩(1 毫升，4%在 DIPE 中)，在 1 大氣壓氫氣、 50°C 下攪拌(流程 3，步驟 a)。在消耗三當量氫氣後，混合物在 dicalite 矽藻土上過濾，移除溶劑，產生粗製苯胺 9，取決於性質及純度，其可從庚烷中

結晶、以 HPLC 純化、或為粗製品地被用於下一個反應步驟。

藉著氯化錫(II)的硝基還原

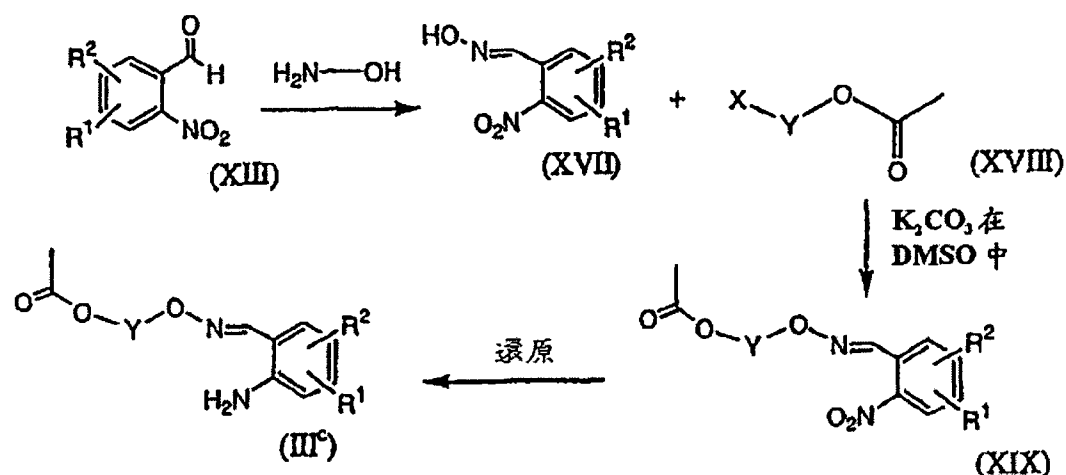
當 R' 包含雙鍵並且因此不能以氫化作用還原時，使用該方法。對粗製硝基化合物 8 之乙醇系溶液中，添加 5 當量的氯化錫(II)二氯化物(流程 3，步驟 b)。此混合物 50°C 下攪拌 1.5 小時。下一步，溶液被冷卻到 RT，並且添加飽和碳酸氫鈉及二氯甲烷(冒泡)。所得之乳化液在 P3 經燒結玻璃濾器上過濾。有機層的分離、續以在無水碳酸鉀上乾燥、過濾並移除溶劑，產生粗製苯胺 9，其通常夠純地被用於下一個反應步驟。

對於 X^2 代表 -O-N=CH- 的那些化合物，適當經取代之 (III^c) 苯胺根據反應流程 6 製備。

在第一個步驟中，已知的 2-硝基-苯醛類(XIII)使用例如：此藝已知之與羥基胺的縮合反應，而被轉換成相對應之肟(XVII)。

下一步，式 XVII 之該肟被容許在標準條件下、與鹵化烷基酯酸酯反應，例如：使用在 DMSO 中之 K_2CO_3 、續以還原硝基團，例如：以氫化作用(H_2 、Pt/C、噻吩、MeOH)或氯化錫(II)($SnCl_2$ 、 H_2O 、EtOH)，提供式(III^c)之適當經取代之苯胺

流程 6



X 代表鹵素，例如：Cl、Br 或 I

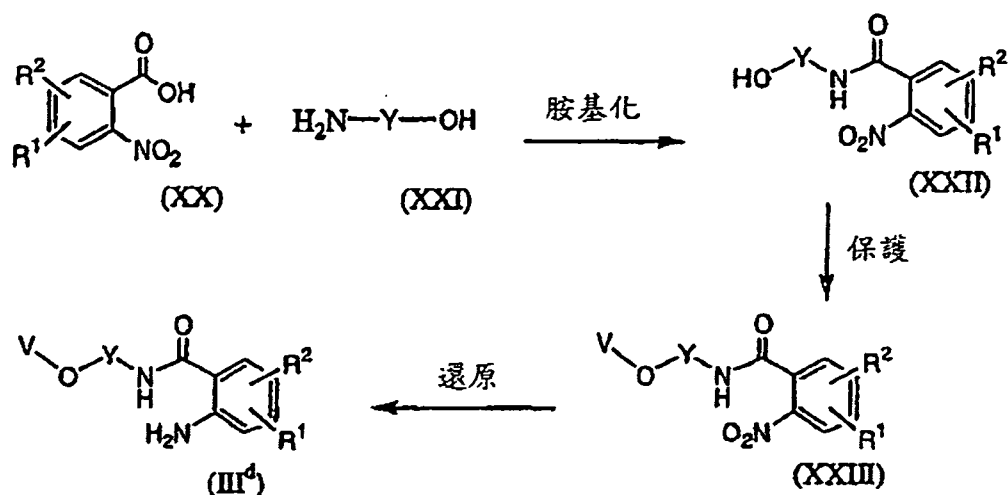
對於 X₂ 代表一個直接鍵結、並且 Y 代表 -C₁₋₆ 烷基 -NH-CO- 的那些化合物，適當經取代之(III^d)苯胺通常根據反應流程 7 製備。

在第一個步驟中，已知的 2-硝基-苯甲酸(XX)在已知條件下，被醯胺成式(XXII)的中間體，例如：使用式(XXI)之羥基化胺，其在 1,1'-羰基雙-IH-咪唑存在下、被逐滴添加到在 CH₂Cl₂ 中的混合物(XX)中。

下一步，一級游離醇使用此藝已知的步驟被保護，例如：使用與醋酸酐、在吡啶存在下的酯化反應。

因此，所獲得之式(XXIII)中間體根據標準條件被後續還原，例如：使用氫化作用(H₂、Pt/C、噻吩、MeOH)或氯化錫(II)(SnCl₂、H₂O、EtOH)，產生式(III^d)之經取代苯胺類。

流程 7



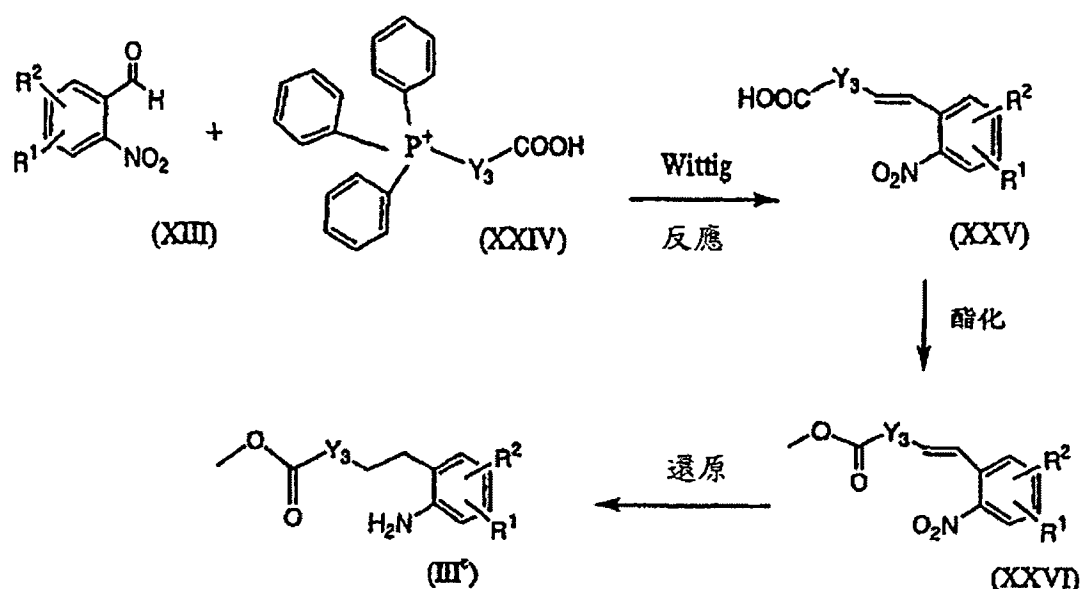
V 代表保護基團，例如：甲基羰基

對於 X² 代表一個直接鍵結的那些化合物，適當經取代之(IIIe)苯胺通常根據反應流程 8 製備。

在第一個步驟中，已知的 2-硝基-苯醛(XIII)在此藝已知之條件下，被烯化成式(XXV)的中間體，例如：使用 Wittig Reaction、用適當之式(XXIV)磷鹽。

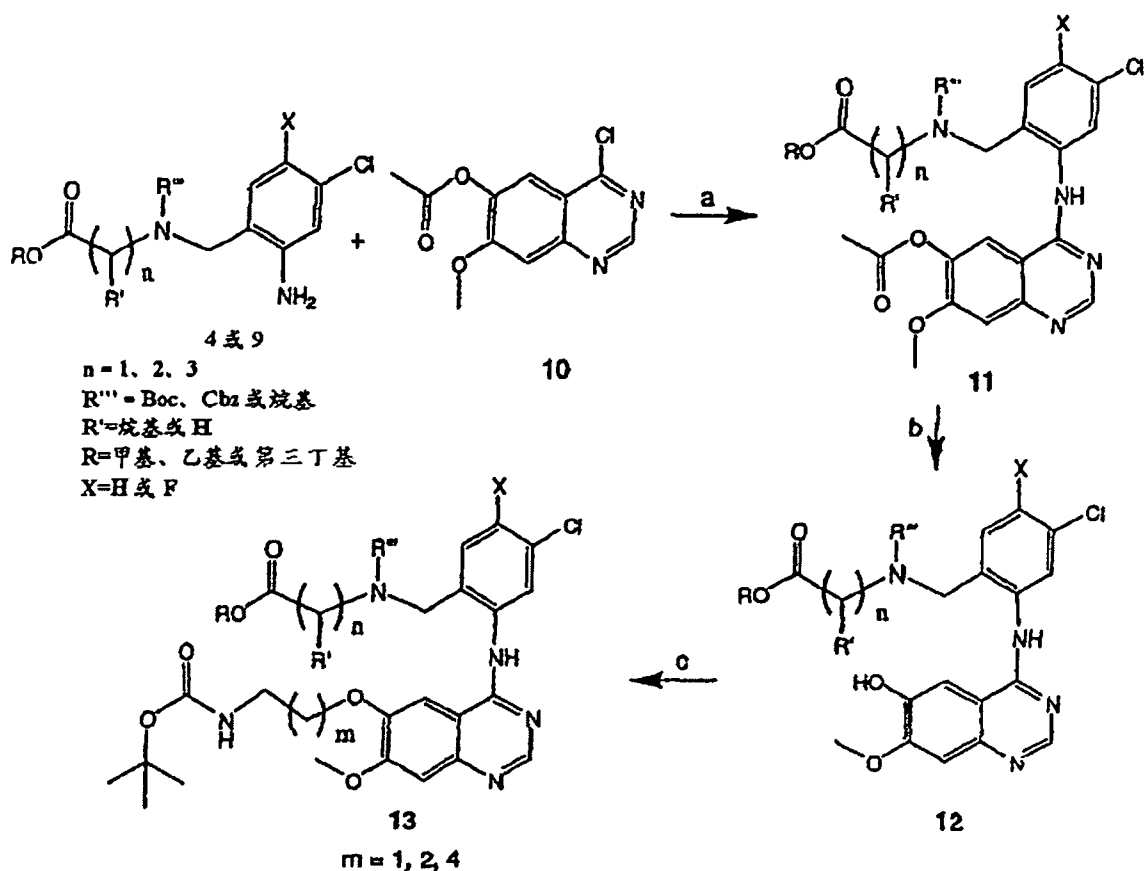
後續之游離羧酸的酯化是在標準條件下，例如：使用乙醇、在酸性條件下，式(XXVI)中間體被還原，產生所要的經取代式(IIIe)苯胺。

流程 8



Y₃ 代表 C₁₋₇ 烷基

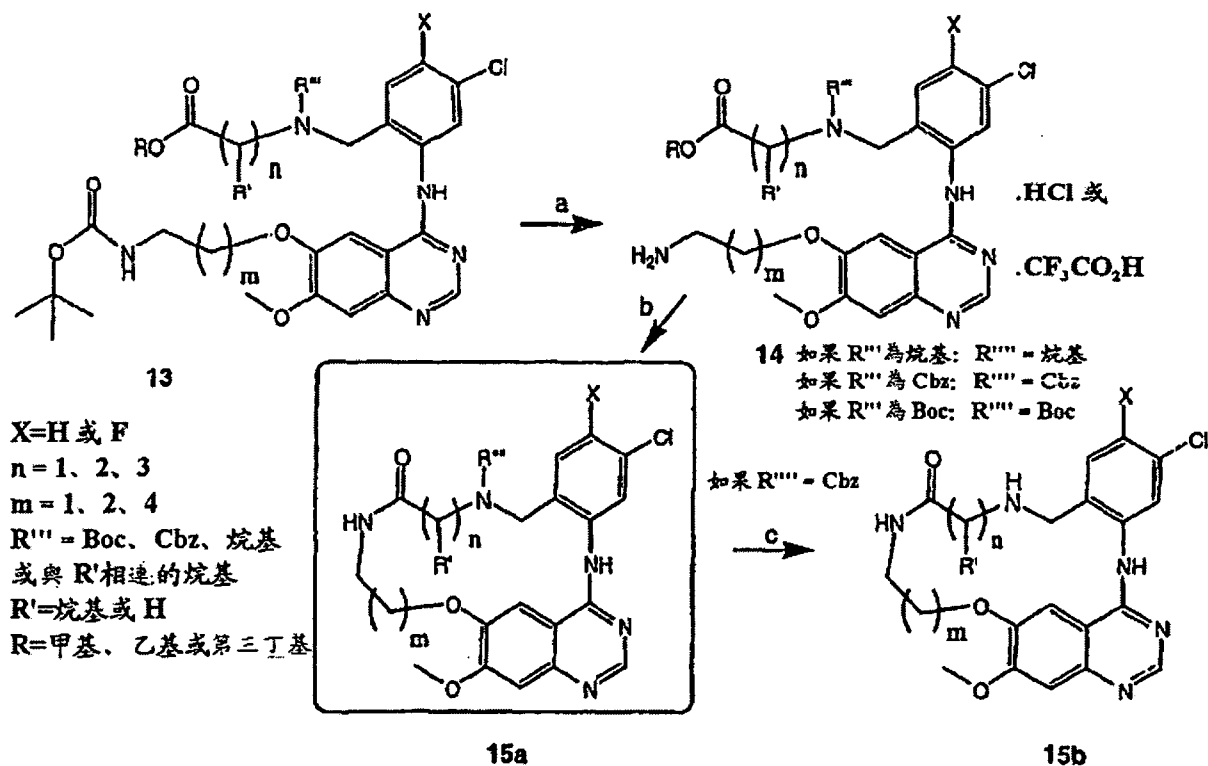
其中 -X₁-Y-X₂- 包含胺-醯胺聯結的那些式(I)化合物，
 即：-X₁-Y-X₂- 代表 -O-C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-NR¹²-C₁₋₂
 烷基-、-O-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-C₁₋₂ 烷基-或-C₁₋₆ 烷基
 -NH-CO-CH₂-Het²²-CO-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-C₁₋₂
 烷基-，在 m 為 1、2 或 4 的情況下是根據反應流程 9 製備，
 或在 m 為 3 的情況下是根據反應流程 10 製備。



流程 9a.a) iPrOH、80°C、2-24 小時 b) 6 當量濃度 NH_3/MeOH 、RT、1 小時 c) $\text{Br}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ($m=1,2,4$)、 Cs_2CO_3 、DMF、RT、隔夜

對在異丙醇中之 N-苄基胺基酸 4 或 9(見流程 5a 及 5b) 溶液，添加一當量的氯基喹啉 10(流程 9a)。所得溶液在 80°C 下攪拌 2-24 小時，產生 11(LCMS 監測)。下一步，混合物被冷卻到 RT，並且添加氨之 6 當量濃度的甲醇系溶液。在攪拌一小時之後，溶液被蒸發至乾。然後粗製酚 12 再溶解於乾燥 DMF 中，並且在添加 5 當量濃度的碳酸鉀時，在 RT 下攪拌一小時。然後對所得之酚酯添加 1-1.2 當量(以避免過度烷化)的 Boc-胺基烷基溴，並且該混合物在

RT 下攪拌隔夜、被蒸發至乾、再溶解於二氯甲烷中，並且在 dicalite 矽藻土上過濾，以移除銨鹽。此產生粗製 Boc-胺基烷基化酚類 13。



流程 9b.a) 6 當量濃度 HCl、二噁烷、60°C、隔夜(R=Me、Et)，或 TFA/CH₂Cl₂/TIS(90 : 8 : 2)(R=tBu)b) HBTU(或 PyBop)、DIPEA、DMF、RT、1 小時 c) 48% HBr、RT、1-2 小時

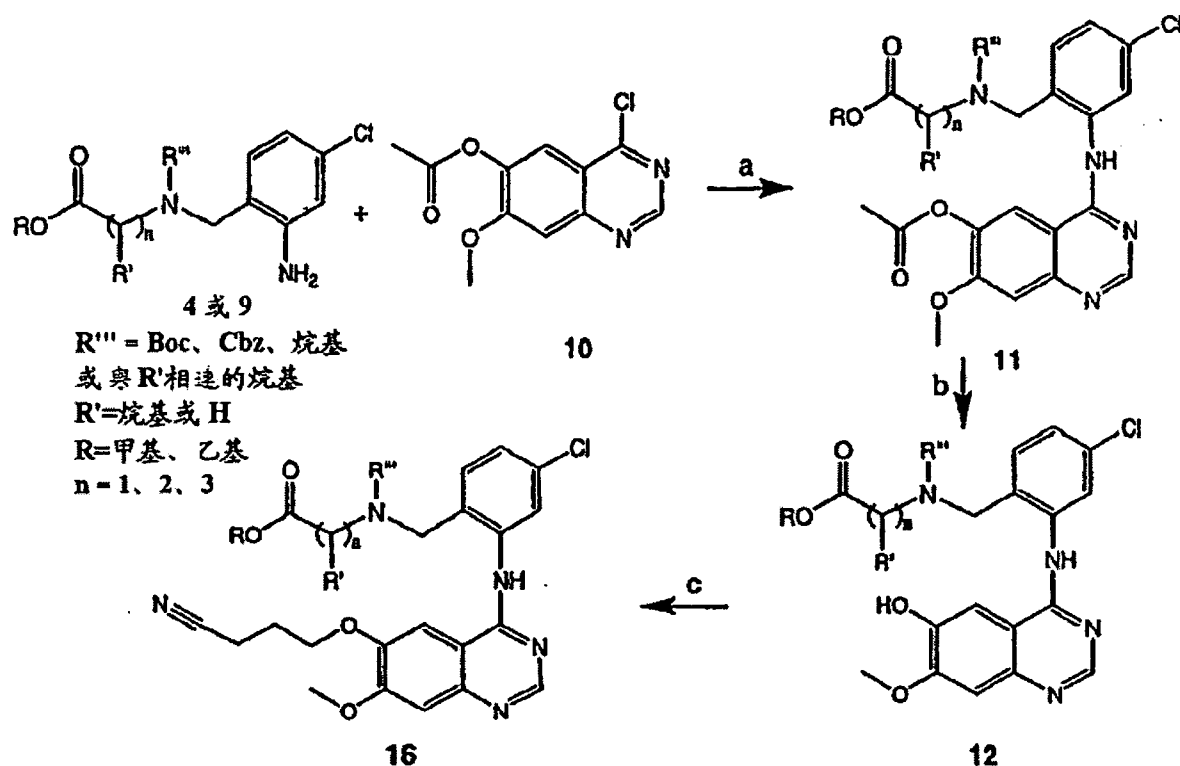
如在流程 9b 中顯示，然後酯官能基被水解，並且 Boc 基團藉著在 13 之二噁烷溶液中、在 60°C 下、6 當量濃度 HCl(R=Me、Et) 中攪拌隔夜而被移除，或在 RT、TFA/CH₂Cl₂/TIS(90 : 8 : 2)(R=tBu) 的存在下。被蒸發至乾之後，所得胺基酸 14 再溶解於乾燥 DMF 中，並且在添加

6 當量 DIPEA 時，逐滴添加 3 當量 HBTU(或 PyBop)在乾燥 DMF 中的溶液。在 RT 下攪拌此溶液 1 小時，續以蒸發溶劑，產生粗製的大環分子 15a，其以 RPHPLC 純化。預先純化可以溶解殘餘物於 CH_2Cl_2 中、續以在碳酸鉀上乾燥並移除溶劑。從此苯胺 4 或 9 開始的此結果產率為 10-65%。

PyBop 產生參(吡啶基)膦氧化物，其通常難以從大環分子中分離。HBTU 產品四甲基尿素，其較容易移除。

若存在，Cbz 基團可以溶解粗製的大環分子 15a($\text{R}'''=\text{Cbz}$) 在 48% 水性 HBr 中、並且在室溫(RT)攪拌 1-2 小時的先前純化而被移除。在濃縮反應混合物並且以固體碳酸鉀中止反應之後，以在 CH_2Cl_2 萃取(在溶解度問題的情況下有添加甲醇)而獲得脫保護的大環分子 15b，並且類似地以 RPHPLC 純化。Cbz 脫保護的產率是以 LCMS 測為全量。

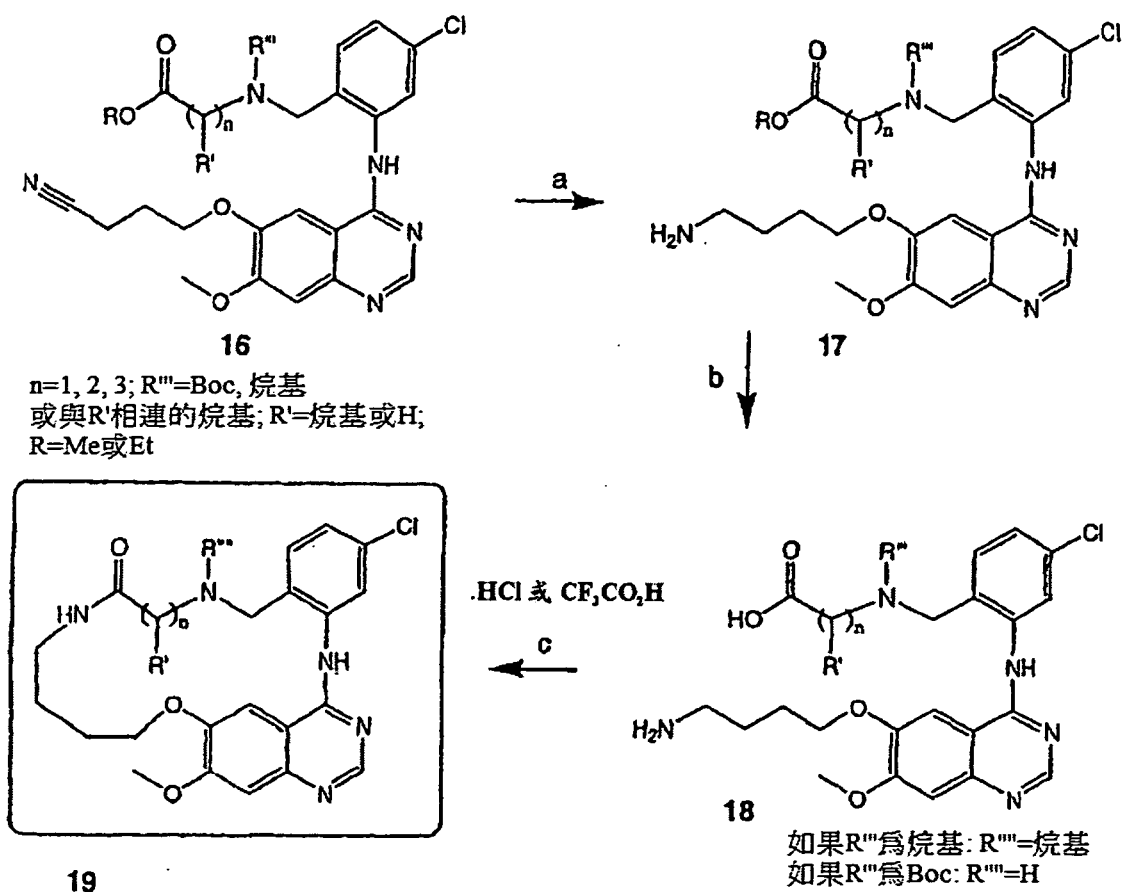
對在異丙醇中之 N-苄基胺基酸 4 或 9 的溶液，添加一當量的氯基喹啉 10(流程 10a)。所得溶液在 80°C 下攪拌 2-24 小時，產生 11。下一步，混合物被冷卻到 RT，並且添加氨之 6 當量濃度的甲醇系溶液。在攪拌一小時之後，溶液被蒸發至乾。然後粗製酚 12 再溶解於乾燥 DMF 中，並且在添加 5 當量濃度的碳酸鉍時，在 RT 下攪拌一小時。然後對所得之酚酯添加 0.8 當量(以避免過度烷化)的 4-溴基丁腈，並且該混合物在 RT 下攪拌隔夜、被蒸發至乾、再溶解於二氯甲烷中，並且在 dicalite 矽藻土上過濾，以移除鉍鹽。



流程 10a.a) iPrOH、 80°C 、2-24 小時 b) 6 當量濃度 NH_3/MeOH 、RT、1 小時 c) $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 、 Cs_2CO_3 、DMF、RT、隔夜

然後粗製 16 被完全乾燥，再溶解於 6 當量濃度氨/MeOH(以避免二聚化)，並且在添加一些在 DIPE 之噻吩(以避免脫氯化)之後，以雷尼鎳(Raney Nickel)在 1 大氣壓氫氣、 14°C 下處理(流程 10b)。在消耗 2 當量氫氣後(一般在 16-24 小時之後)，混合物在 dicalite 矽藻土上過濾並濃縮，此提供粗製胺 17。然後藉著在 17 之二噁烷溶液中在 6 當量濃度 $\text{HCl}(R=\text{Me, Et})$ 中攪拌隔夜而使酯官能基被水解成 18(並且若 $R''' = \text{Boc}$ ，Boc 基團被移除)。在被蒸發至乾之後，所得胺基酸 18 再溶解於乾燥 DMF 中，並且在添加 6 當量

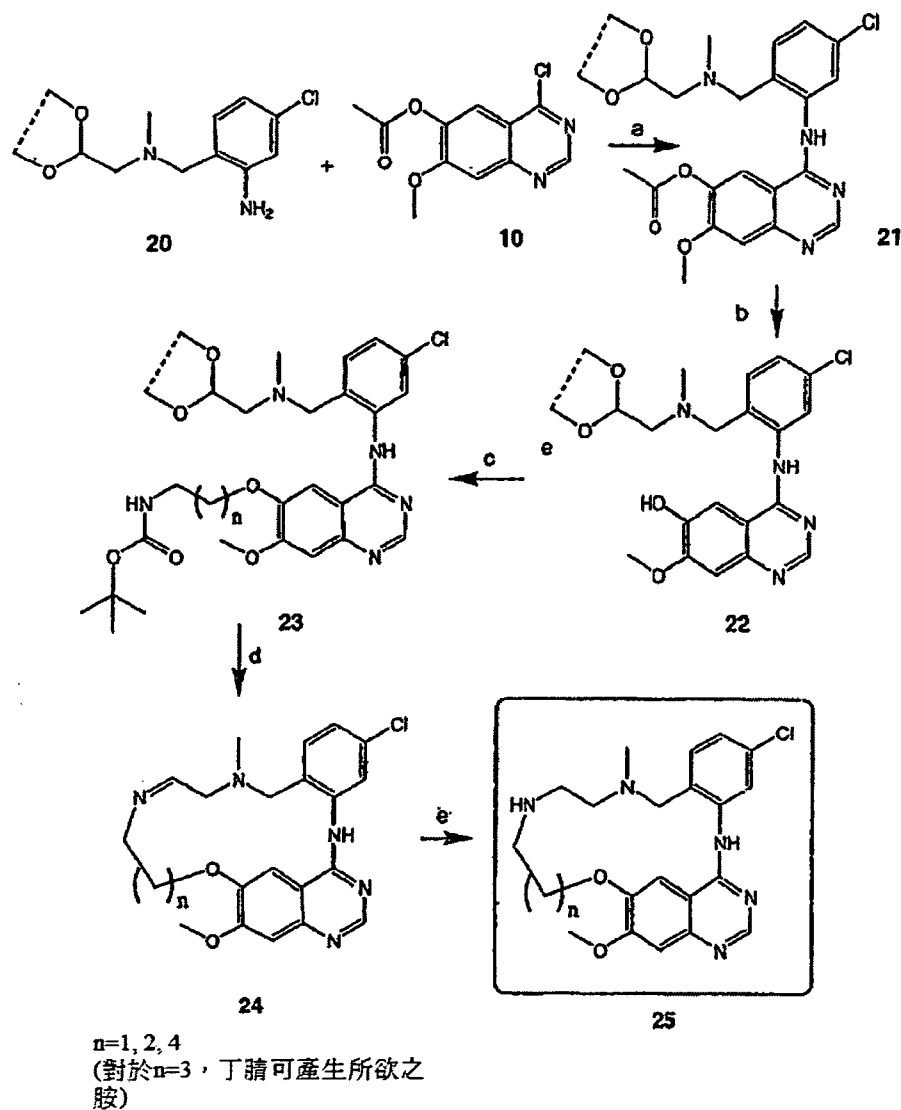
DIPEA 時，逐滴添加 3 當量 HBTU(或 PyBop)在乾燥 DMF 中的溶液。在 RT 下攪拌此溶液 1 小時，續以蒸發溶劑，產生粗製的大環分子 19，其以 RPHPLC 純化。預先純化可以溶解殘餘物於 CH_2Cl_2 中，並且以在水中之飽和碳酸氫鈉洗滌。從苯胺 4 或 9 開始之此結果的產率為 4-30%。



流程 10b.a) H_2 、 RaNi 、6 當量濃度 HCl/MeOH 、 14°C 、16-24 小時 b)6 當量濃度 HCl 、二噁烷、 60°C 、隔夜 c) HBTU (或 PyBop)、 DIPEA 、 DMF 、 RT 、1 小時

其中 $-\text{X}_1-\text{Y}-\text{X}_2-$ 包含胺-醯胺聯結的那些式(I)化合物，

即：-X₁-Y-X₂-代表-O-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-NR¹²-C₁₋₂ 烷基，通常根據反應流程 11 製備。



流程 11a.a) iPrOH、80°C、7-8 小時 b) NH₃/MeOH、1 小時
c) Br(CH₂)_nNHBoc (n=1,2,4)、* Cs₂CO₃、DMF、隔夜* 而
n=3 時，Br(CH₂)_nCN 被使用 d) 6 當量濃度 HCl、二噁烷、
60°C、24 小時 e) NaBH(OAc)₃、CH₂Cl₂、RT、1 小時

對在異丙醇中之 5-氯基-2-{[(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)

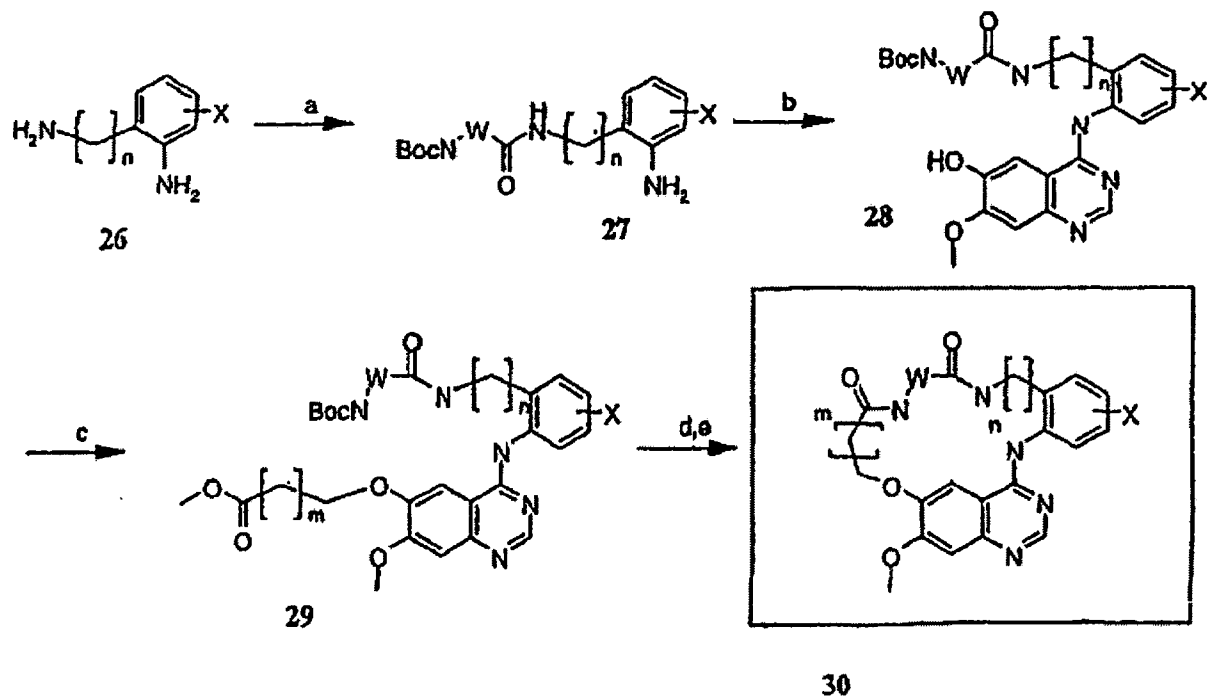
胺基]甲基}苯胺 20 或相對應之二噁茂烷(由還原胺化流程 5b 製備)的溶液，添加一當量的氯基喹唑啉 10。所得溶液在 80°C 下攪拌 7-8 小時，產生 21。下一步，混合物被冷卻到 RT，並且添加氨之 6 當量濃度的甲醇系溶液，以移除乙醯基團。在攪拌一小時之後，溶液被蒸發至乾。然後對粗製酚 22 添加 5 當量濃度的碳酸鉀時，並且在攪拌 1 小時之後，加 Boc-胺基烷基溴(1-1.2 當量)或 5-溴基丁腈(0.8 當量)，並且該混合物接著在 RT 下攪拌隔夜、蒸發至乾、再溶解於二氯甲烷中，並且在 dicalite 矽藻土上過濾，以移除鉀鹽。此產生經保護之胺基烷基取代的酚類 23。丁腈取代之酚首先在上述條件下被氫化成相對應的胺。

下一步，該化合物被溶解在 6 當量濃度的 HCl 及二噁茂烷中，所得混合物在 60°C 下攪拌約 24 小時(LCMS 監測，亞胺 11 的形成被觀察到)。在反應完成之後，混合物被小心地倒入冰冷碳酸氫鈉溶液中，或蒸發至乾(緩慢地，會導致分解)。在第一種情況下，該亞胺以二氯甲烷萃取，並且在碳酸鉀乾燥之後，立刻以添加三乙醯氧基氫化硼而被還原成相對應的胺。在後者的情況下，油狀殘餘物被再溶解於二氯甲烷中，並添加過量的三乙醯氧基氫化硼，產生相對應的胺。在添加飽和碳酸氫鈉、以二氯甲烷萃取、續以在碳酸鉀乾燥及移除溶劑之後，獲得粗製大環分子 25，並且以 RP HPLC 純化。

其中 -X₁-Y-X₂- 包含醯胺-醯胺聯結的那些式(I^b)化合物，即：-X₁-Y-X₂- 代表 -O-C₁₋₄ 烷基 -CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基

-CO-NR¹²-C₁₋₂ 烷基 - 、 -O-C₁₋₄ 烷基
 -CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-NR¹²-C₁₋₂ 烷基 - 或 -O-C₁₋₄ 烷基
 -CO-Het²⁰-CO-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-，一般是根據反應流程 12 製備。

流程 12



$n=1,2$

$m=0,2,3$

$w=C_{1-3}$ 烷基、CR¹⁸R¹⁹、或與附於 Het²¹ 的 N 一起

試劑及條件：a)i)PL-DCC 樹脂、HOBt、DCM/DMF、RT、5 小時 ii)聚苯乙烯-甲基異氰酸酯、碳酸氫(聚苯乙烯基甲基)三甲基銨、RT、12 小時 iii)氯基喹啉、iPrOH、55°C、3 小時 b)在 MeOH 中 7 當量濃度 NH₃、rt、2 小時 c)Cl(CH₂)_mCO₂CH₃、K₂CO₃、d)濃 HCl、H₂O、二噁烷、60°C、12 小時 e)PyBop、DIPEA、DMF、RT、3 小時

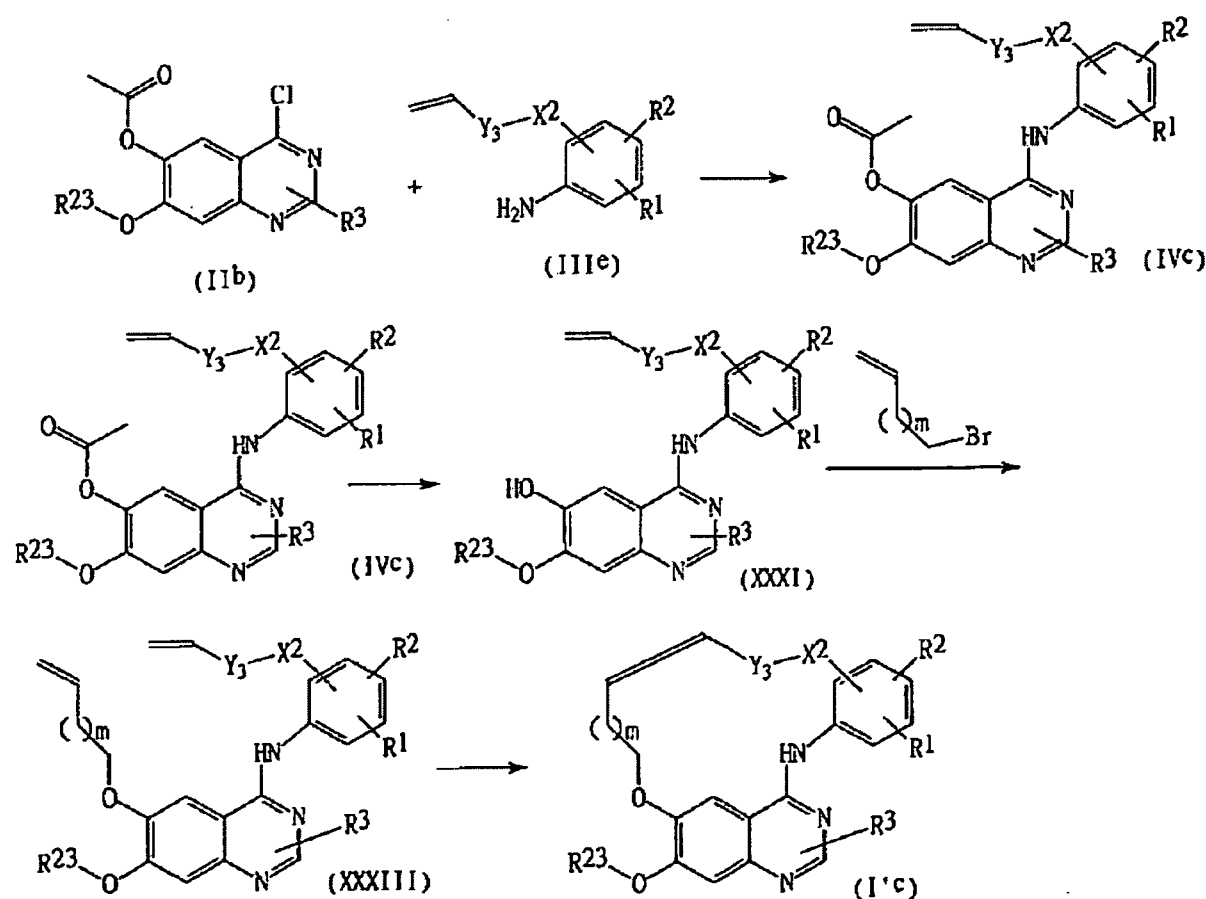
在此步驟中，苯胺 26 與使用此藝已知的條件，與適當保護胺基酸偶合，形成式 27 醯胺，見例如：此下 A42 d)。在標準條件下與氯基喹啉的後續偶合，例如：在丙醇中、從 40-100°C 範圍的升溫下攪拌 3-12 小時，提供式 28 中間體。以適當鹵基醋酸之烷化、續以脫保護及環關閉，即：使用此藝已知的條件形成醯胺，提供式 28 化合物。式 28 中間體的脫保護可以如 T.W.Greene 及 P.G.M.Wuts, 第 3 rd 版, 1998 年有機合成中的保護基團 (Protective Groups in Organic Synthesis) 敘述的完成。

另外，式(I)化合物可以相對應之烯烴的環關閉複分解 (metathesis) 來製備 (流程 13)。此反應對其中 Y 代表 -C₃₋₉ 烯基-、-C₃₋₉ 烷基-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烷基-CO-NH，或 Y 代表視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烯基-CO-NH 的那些式(I)化合物特別有用，此後稱為式(I')化合物。

在第一步驟中，式(III^c)之苯胺與 4-氯基喹啉(II^b) 在標準條件下偶合，例如：在丙醇中、從 40-100°C 範圍的升溫下攪拌 3-12 小時。式(IV^c)中間體的脫保護可以如 T.W.Greene 及 P.G.M.Wuts, 第 3 rd 版, 1998 年有機合成中的保護基團 (Protective Groups in Organic Synthesis) 敘述的完成，續以在此藝已知的條件下以適當烷基溴(XXXII)烷化，例如：在室溫、Cs₂CO₃ 存在下、如：N,N-二甲基甲醯胺(DMF)之惰性溶劑的反應中攪拌隔夜，提供式(XXXIII)

的烯烴。環關閉複分解是如 J.March 的 Advanced Organic Chemistry.第 3 rd 版，1995 年，1036-1039 頁 敘述，提供式(I'°)化合物，其視情況地使用此藝已知的步驟還原，例如：在 H₂-氣壓、室溫下、Pt/C 存在下、以四氫呋(THF)/甲醇做為溶劑攪拌 3-10 小時。藉著相對應胺的乙醯化，式(III°)苯胺以類似於合成式 27 醯胺(上述流程 12)的合成。

流程 13



R²³ 代表 Ar³、Ar⁴-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基，視情況地以 Het¹² 取代；或 R²³ 代表以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷氧基、羥基、鹵基、Het²、NR⁷R⁸、NR⁹R¹⁰-羰基或 Het³-羰基之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基，其中 Ar³、Ar⁴、

Het¹²、Het²、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、X²、R¹、R²、R³ 及 Het³ 如對式(I)化合物所定義的

Y₃ 代表 C₁₋₅ 烷基-CO-C₁₋₅ 烷基-或 CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-或 C₁₋₅ 烷基-CO-，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代 m 代表 1、2、3 或 4

當需要或想要時，任何一或多個下列額外步驟可以任何順序進行：

- (i) 移除任何所餘的保護基團；
- (ii) 轉化式(I)化合物或其經保護形式，成為另一個式(I)化合物或其經保護形式；
- (iii) 轉化式(I)化合物或其經保護形式，成為式(I)化合物之其 N-氧化物、鹽、四級銨或溶劑化物、或經保護形式；
- (iv) 轉化式(I)化合物之 N-氧化物、鹽、四級銨或溶劑化物、或經保護形式，成為式(I)化合物或其經保護形式；
- (v) 轉化式(I)化合物之 N-氧化物、鹽、四級銨或溶劑化物、或經保護形式，成為式(I)化合物之 N-氧化物、醫藥可接受加成鹽、四級銨或溶劑化物、或經保護形式；
- (vi) 其中為(R)及(S)混合物對映異構物的所得式(I)化合物，解析該混合物，以獲得所要的對映異構物。

式(I)化合物、其 N-氧化物、加成鹽類、四級銨及立體化學異構物形式，可根據本發明、使用此藝中已知的步驟而被轉化成另外的化合物。

習知此藝者所明白的：在上述製程中，中間體化合物

的官能基團可必要地以保護基團阻斷。

所要保護的官能基團，包括羥基、胺基及羧酸。用於羥基的適當保護基團包括三烷基矽基團(例如：第三-丁基二甲基矽基、第三-丁基二苯基矽基或三甲基矽基)、苄基及四氫吡喃基。用於胺基的適當保護基團包括第三-丁氧基羰基或苄基氧基羰基。用於羧酸的適當保護基團包括 $C_{(1-6)}$ 烷基或苄基酯類。

官能基團的保護及脫保護可在反應步驟之前或之後進行。

另外，式(I)化合物中的 N-原子可以已知的方法、使用 CH_3-I 、在如：2-丙酮、四氫呋喃或二甲基甲醯胺的適當溶劑中而被甲基化。

式(I)化合物也可遵循官能基團轉化的此藝已知步驟，而被互相轉化，其一些實例可在此後提及。

式(I)化合物也可遵循用來轉化三價氮成其 N-氧化物形式的此藝已知步驟，而被轉化成相對應的 N-氧化物。該 N-氧化反應一般可以將式(I)起始物與 3-苯基-2-(苯基磺醯基)氧雜氮雜環丙烷(oxaziridine)、或與適當有機或無機過氧化物反應而進行。適當的無機過氧化物包含例如：過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉、過氧化鉀；適當的有機過氧化物包含例如：過氧基酸，例如：苯碳基過氧基酸；或鹵基取代的苯碳基過氧基酸，例如：3-氯基苯碳基過氧基酸；過氧代烷酸類，例如：過氧代醋酸；烷基氮過氧化物，例如：第三-丁基氮過氧化物。適當

的溶劑例如：水、較低烷醇類，例如：乙醇及類似物；烴類，例如：甲苯；酮類，例如：2-丁酮；鹵化烴類，例如：二氯甲烷；及此類溶劑的混合物。

式(I)化合物之純立體化學異構形式可以此藝已知步驟的應用獲得。非對映異構物可以物理方法分離，如：選擇性結晶及色層分析技術，例如：逆流分佈、液態色層分析及類似物。

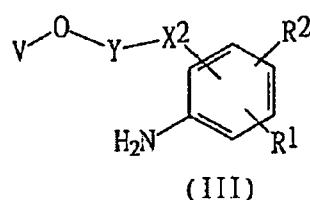
本發明之一些式(I)化合物及一些中間體可包含不對稱中心。該化合物及該中間體之純立體化學異構形式可以此藝已知步驟的應用獲得。例如：非對映異構物可以物理方法分離，如：選擇性結晶或色層分析技術，例如：逆流分佈、液態色層分析及類似物。對映異構物可從消旋混合物中獲得，是首先以例如：對掌酸類之適當解析試劑轉化該消旋混合物，成為非對映異構鹽類或化合物的混合物；然後物理分離該非對映異構鹽類或化合物的混合物，例如：選擇性結晶或色層分析技術，例如：液態色層分析及類似方法；並且最後，轉化該經分離之非對映異構鹽類或化合物，成為相對應的對映異構物。純立體化學異構形式也可從適當中間體及起始物質的純立體化學異構形式獲得，其限制條件為：其間的反應是立體特定地發生。

分離式(I)化合物之對映異構形式的另一個方式牽涉到液態色層分析，特別是使用對掌固定相的液態色層分析。

如上述提及之反應步驟中所用的一些中間體及起始物質為已知化合物，並且可為商業獲得的，或根據此藝此藝

已知的步驟製備。然而，在式(I)化合物的合成中，本發明再提供：

a)式(III)中間體：



其醫藥可接受加成鹽類及立體異構形式，其中

V 代表氫或一個保護基團，較佳是選自由甲基羰基、第三-丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基矽基所組成之族群；

Y 代表 -C₃₋₉ 烷基-、-C₃₋₉ 烯基-、視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烷基-CO-NH，視情況地以胺基、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基胺基-取代之 -C₃₋₇ 烯基-CO-NH，-C₁₋₅ 烷基-氧基 -C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-NR¹³-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₅ 烷基-NR¹⁴-CO-C₁₋₅ 烷基-、-C₁₋₅ 烷基-CO-NR¹⁵-C₁₋₅ 烷基-、C₁₋₆ 烷基-CO-NH-、-C₁₋₆ 烷基-NH-CO-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CS-Het²⁰-、-C₁₋₃ 烷基-NH-CO-Het²⁰-、-C₁₋₂ 烷基-CO-Het²¹-CO-、-Het²²-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、-CO-NH-C₁₋₆ 烷基-、-NH-CO-C₁₋₆ 烷基-、-CO-C₁₋₇ 烷基-、-C₁₋₇ 烷基-CO-、-C₁₋₆ 烷基-CO-C₁₋₆ 烷基-、-CO-Het²⁰-、-C₁₋₂ 烷基-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-、-C₁₋₂ 烷基-CO-NR²⁰-C₁₋₃ 烷基-CO-、-C₁₋₂ 烷基-NR²¹-CH₂-CO-NH-C₁₋₃ 烷基-、或

$-\text{NR}^{22}-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ 烷基-NH-；

X^2 代表一個直接鍵結、O、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、CO、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 、 $-\text{NR}^{12}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

R^1 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、鹵基-苯基-羰胺基-、以鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、 Het^{16} -羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 C_{1-4} 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基-、 Het^1 、甲醯基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 Ar^5 、 Ar^1 -氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR^5R^6 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷羰基-，其中該 C_{1-4} 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C_{1-4} 烷基-氧基-之取代基取代；

R^5 及 R^6 各獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 $\text{Het}^{18}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-、苯基- C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} 、視情況地以 $\text{Het}^{19}-\text{C}_{1-4}$ 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或為視情況地以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{13} 、 Het^{14} - C_{1-4} 烷基-、或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 各獨立為選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{15} - C_{1-4} 烷基-、或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-；

R^{16} 及 R^{17} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{18} 及 R^{19} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{20} 及 R^{22} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^{21} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{23} - C_{1-4} 烷基羰基、或 R^{21} 代表單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基-，視情況地以羥基、嘧啶基、二甲基胺或 C_{1-4} 烷氧基取代；

Het^1 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het^1 為視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基羰基-取代；

Het^{13} 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、

羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het¹⁴ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het¹⁵ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啉基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C_{1-4} 烷基的取代基取代；並且

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啉基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het²⁰、Het²¹ 及 Het²² 各獨立代表一個雜環，選自吡咯啉基、2-吡咯啉鹽基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、或多

羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 及 Ar^5 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基-、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基- C_{1-4} 烷基、胺基磺醯基-、羥基、 C_{1-4} 烷氧基-或 C_{1-4} 烷基取代。

在一個具體實施例中，式(III)中間體由其中加上一或多個下列限制的那些式(III)化合物所組成；

V 代表氫或一個保護基團，較佳是選自由甲基羰基、第三-丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基矽基所組成之族群；

Y 代表- C_{3-9} 烷基-、- C_{3-9} 烯基-、- C_{1-5} 烷基-氧基- C_{1-5} 烷基-、- C_{1-5} 烷基- NR^{13} - C_{1-5} 烷基-、 C_{1-5} 烷基- NR^{14} -CO- C_{1-5} 烷基-、- C_{1-5} 烷基-CO- NR^{15} - C_{1-5} 烷基-、 C_{1-6} 烷基-CO-NH-、- C_{1-6} 烷基-NH-CO-、- C_{1-7} 烷基-CO-、- C_{1-6} 烷基-CO- C_{1-6} 烷基-；

X^2 代表一個直接鍵結、O、-O- C_{1-2} 烷基-、CO、-CO- C_{1-2} 烷基-、 NR^{12} 、- NR^{12} - C_{1-2} 烷基-、-CH₂-、-O-N=CH-或 C_{1-2} 烷基-；

R^1 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、以鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、Het¹⁶-羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 C_{1-4} 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基-、Het¹、甲醯基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基-、 Ar^5 、 Ar^1 -氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以

一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR^5R^6 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基-，其中該 C_{1-4} 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C_{1-4} 烷基-氧基-之取代基取代；

R^5 及 R^6 各獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} -、 Het^{18} - C_{1-4} 烷基-、視情況地以 Het^{19} - C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{13} 、 Het^{14} - C_{1-4} 烷基-、或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{14} 及 R^{15} 各獨立為選自氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{15} - C_{1-4} 烷基-、或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-； Het^1 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該

Het^1 為視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；

Het^{13} 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基或多羥基- C_{1-4} 烷基

-的取代基取代；

Het¹⁴ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁵ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啉基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；並且

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啉基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

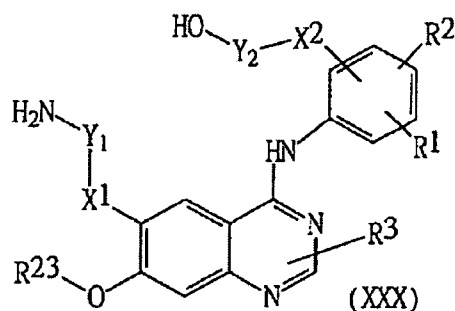
Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基 C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基-、羥基-、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

特別地，式(III)中間體其中加上一或多個下列的限制：

- i) V 代表氫、甲基或乙基；
- ii) Y 代表 $-C_{3-9}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-5}$ 烷基- NR^{13} - $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-6}$ 烷基-NH-CO-；
- iii) Y 代表 $-C_{1-5}$ 烷基-氧基- $-C_{1-5}$ 烷基-、 $-C_{1-2}$ 烷基-CO-Het²¹-CO-、 $-CO-C_{1-7}$ 烷基-、或 $-CO-Het^{20}$ ；
- iv) X^2 代表一個直接鍵結、O、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 、 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-CH_2-$ 、 $-O-N=CH-$ 或 $-C_{1-2}$ 烷基；
- v) X^2 代表 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-或 $-C_{1-2}$ 烷基；
- vi) R^1 代表氫、氰基、鹵基或羥基，較佳為鹵基；
- vii) R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、Het¹⁶-羰基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 Ar^5 或 Het¹；較佳為鹵基；
- viii) R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-或 Het¹；特別地， R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基或 Ar^5 ；
- ix) R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基羰基-、或苯基- $-C_{1-4}$ 烷基-氧基-羰基-；
- x) R^{13} 代表 Het¹⁴- $-C_{1-4}$ 烷基-，特別是嗎啉基- $-C_{1-4}$ 烷基；
- xi) Het¹ 代表噻唑基，視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- $-C_{1-4}$ 烷基-、苯基、苯基- $-C_{1-4}$ 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- $-C_{1-4}$ 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；
- xii) Het¹⁶ 代表一個雜環，選自哌啶基或吡咯啶基；
- xiii) Het²⁰ 代表哌啶、哌啶、吡啶基或 2-吡咯啶鹽基，其中該 Het²⁰ 視情況地以羥基取代。

b) 式 (XXX) 中間體：



其醫藥可接受加成鹽類及立體異構形式，其中

Y^1 及 Y^2 各獨立代表 C_{1-5} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $CO-C_{1-6}$ 烷基、 $CO-C_{1-5}$ 烷基、 $Het^{22}-CH_2-CO$ 、 $CO-CR^{16}R^{17}-NH-$ 、 Het^{20} 、 $CR^{18}R^{19}-CO-$ 、 $CH_2-CO-NH-C_{1-3}$ 烷基-、 $-C_{1-2}$ 烷基- $NR^{21}-CH_2-CO-$ 或 $CO-C_{1-3}$ 烷基- $NH-$ ；

X^1 代表一個直接鍵結、 O 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 CO 、 $-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{11} 、 $-NR^{11}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-CH_2-$ 、 $-O-N=CH-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

X^2 代表一個直接鍵結、 O 、 $-O-C_{1-2}$ 烷基-、 CO 、 $-CO-C_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 、 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-、 $-CH_2-$ 、 $-O-N=CH-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

R^1 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、鹵基-苯基-羰胺基-、以鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、 Het^{16} -羰基、

C₁₋₄ 烷氧基羰基-、C₁₋₄ 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基-、Het¹、甲醯基、C₁₋₄ 烷基-、C₂₋₆ 炔基-、C₃₋₆ 環烷基-、C₃₋₆ 環烷氧基-、C₁₋₆ 烷氧基-、Ar⁵、Ar¹-氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR⁵R⁶ 之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；C₁₋₄ 烷羰基-，其中該 C₁₋₄ 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C₁₋₄ 烷基-氧基-之取代基取代；

R³ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、或以一或多個選自鹵基、C₁₋₄ 烷氧基-、胺基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基、C₁₋₄ 烷基-磺醯基-或苯基-之取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；

R⁵ 及 R⁶ 各獨立選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁷ 及 R⁸ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁸、胺基磺醯基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)-胺基磺醯基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基羰基-C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、Het⁹-羰基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹⁰-羰基-、多羥基-C₁₋₄ 烷基-、Het¹¹-C₁₋₄ 烷基-或 Ar²-C₁₋₄ 烷基-；

R⁹ 及 R¹⁰ 各獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、Het⁴、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-；

R¹¹ 代表氫、C₁₋₄ 烷基、Het⁵、Het⁶-C₁₋₄ 烷基-、視情況地以 Het⁷-C₁₋₄ 烷基胺基羰基-取代之 C₂₋₄ 烯基羰基-、C₂₋₄ 烯基磺醯基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C₁₋₄ 烷氧基-之取代

基取代的苯基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} 、 Het^{18} - C_{1-4} 烷基-、視情況地以 Het^{19} - C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{16} 及 R^{17} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{18} 及 R^{19} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況地以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{21} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 Het^{23} - C_{1-4} 烷基羰基、或 R^{21} 代表單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-羰基-，視情況地以羥基、嘧啶基、二甲基胺或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^{23} 代表 Ar^3 、 Ar^4 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基，視情況地以 Het^{12} 取代，或 R^{17} 代表以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷氧基、羥基、鹵基、 Het^2 、 NR^7R^8 、 NR^9R^{10} -羰基或 Het^3 -羰基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

Het^1 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het^1 為視情況經胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)

胺基-、或胺基-羰基取代；

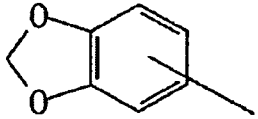
Het² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-、胺基 C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺醯基-的取代基取代；

Het³、Het⁴ 及 Het⁸ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡啶基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het³、Het⁴、Het⁸ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-、C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、胺基磺醯基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基磺醯基-、或胺基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het⁵ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het⁹ 及 Het¹⁰ 各獨立代表一個雜環，選自呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、吡啶基、二噁茂基、噻啶基、噁啶基、咪啶基、異噁啶基、噁二啶基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 為視情況地經取代之 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₄ 烷基-、或胺基-C₁₋₄ 烷基-；

Het¹¹ 代表一個雜環，選自呋喃基或  ；

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、或單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啶基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；並且

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het²⁰、Het²¹ 及 Het²² 各獨立代表一個雜環，選自吡咯啉基、2-吡咯啉鹽基、哌啶基或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het²³ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、或哌啉基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基-、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Ar¹、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺鹽基-、C₁₋₄ 烷基磺鹽基胺基-、胺基磺鹽基胺基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、胺基磺鹽基-、羥基、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

在一個具體實施例中，式(XXX)中間體由其中加上一或多個下列限制的那些式(XXX)化合物所組成；

Y¹ 及 Y² 各獨立代表 C₁₋₅ 烷基、CO-C₁₋₅ 烷基或 CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-；

X¹ 代表一個直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹¹、-NR¹¹-C₁₋₂ 烷基-、-CH₂-、-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基-；

X² 代表一個直接鍵結、O、-O-C₁₋₂ 烷基-、CO、-CO-C₁₋₂ 烷基-、NR¹²、-NR¹²-C₁₋₂ 烷基-、-CH₂-、-O-N=CH-或 C₁₋₂ 烷基-；

R¹ 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲鹽基、C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 烷基-、以鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基-、以一個、或可能處二

或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、Het¹⁶-羰基-、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 C_{1-4} 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基-、Het¹、甲醯基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基-、Ar⁵、Ar¹-氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR^5R^6 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷羰基-，其中該 C_{1-4} 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C_{1-4} 烷基-氧基-之取代基取代；

R^3 代表氫；

R^5 及 R^6 各獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R^7 及 R^8 各獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、Het⁸、胺基磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)-胺基磺醯基、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基羰基- C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基、Het⁹-羰基- C_{1-4} 烷基-、Het¹⁰-羰基-、多羥基- C_{1-4} 烷基-、Het¹¹- C_{1-4} 烷基-或 Ar²- C_{1-4} 烷基-；

R^9 及 R^{10} 各獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、Het⁴、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-；

R^{11} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、Het⁵、Het⁶- C_{1-4} 烷基-、視情況地以 Het⁷- C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代

基取代的苯基；

R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、 Het^{17} 、 Het^{18} - C_{1-4} 烷基-、視情況地以 Het^{19} - C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；

R^{16} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥基羰基、胺、咪唑基、或胍基取代；

R^{23} 代表 Ar^3 、 Ar^4 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基，視情況地以 Het^{12} 取代，或 R^{23} 代表以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷氧基、羥基、鹵基、 Het^2 、 NR^7R^8 、 NR^9R^{10} -羰基或 Het^3 -羰基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

Het^1 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌啶基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het^1 為視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；

Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het^2 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基

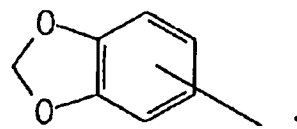
-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基- C_{1-4} 烷基-、胺基 C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-磺醯基-、胺基磺醯基-的取代基取代；

Het³、Het⁴ 及 Het⁸ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het³、Het⁴、Het⁸ 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基-、胺基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、胺基磺醯基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基磺醯基-、或胺基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁵ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或吡啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁶ 及 Het⁷ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、羥基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-、或多羥基- C_{1-4} 烷基-的取代基取代；

Het⁹ 及 Het¹⁰ 各獨立代表一個雜環，選自呋喃基、哌啶基、嗎啉基、哌啶基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het⁹ 或 Het¹⁰ 視情況地以 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基-、或胺基- C_{1-4} 烷基-取代；



Het¹¹ 代表一個雜環，選自呋喃基或

Het¹² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、吡啶基、吡咯啶基、硫基嗎啉基或二硫雜環己烷基，其中該 Het¹² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、鹵基、胺基、C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、或單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啶基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；並且

Het¹⁷ 代表一個雜環，選自吡咯啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；

Ar¹、Ar²、Ar³、Ar⁴ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基-C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基-、羥基-、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

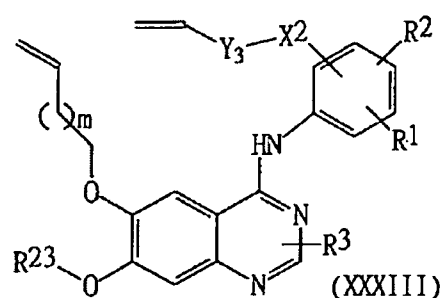
特別地，式(XXX)中間體其中加上一或多個下列的限

制：

- i) X^1 代表 O、-O- C_{1-2} 烷基-、-O-N=CH-、 NR^{11} 或 $-NR^{11}-C_{1-2}$ 烷基-；在一個特別具體實施例中， X^1 代表 $-NR^{11}$ -、-O-、或 -O-CH₂-；
- ii) X^2 代表一個直接鍵結、O、-O- C_{1-2} 烷基-、-O-N=CH-、 NR^{12} 或 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 烷基-；在一個特別具體實施例中， X^2 代表一個直接鍵結、- C_{1-2} 烷基-、-O- C_{1-2} 烷基-、-O-或 -O-CH₂-；
- iii) R^1 代表氫、氰基、鹵基或羥基，較佳為鹵基；
- iv) R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、Het¹⁶-羰基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、Ar⁵ 或 Het¹；在另一個具體實施例中， R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、 C_{2-6} 炔基-或 Het¹；特別地， R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基或 Ar⁵；
- v) R^{23} 代表氫、 C_{1-4} 烷基-、或 R^{17} 代表 C_{1-4} 烷基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C_{1-4} 烷氧基-或 Het²-之取代基取代；
- vi) R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-；
- vii) Het¹ 代表噻唑基，視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；
- viii) Het² 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het² 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-的取代基取代；在

- 另一個具體實施例中， Het^2 代表一個雜環，選自嗎啉基或哌啶基，視情況地以 C_{1-4} 烷基取代，較佳為甲基；
- ix) Het^3 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡咯啶基，其中該 Het^3 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-的取代基取代；
- x) Het^{12} 代表一個雜環，選自嗎啉基、哌啶基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het^{12} 視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基、胺基或 C_{1-4} 烷基-的取代基取代；
- xi) Het^{16} 代表一個雜環，選自哌啶基或吡咯啶基。

c) 式 (XXXIII) 中間體：



其醫藥可接受加成鹽類及立體異構形式，其中

m 代表 1、2、3 或 4；

X^2 代表一個直接鍵結、O、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、CO、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、 NR^{12} 、 $-\text{NR}^{12}-\text{C}_{1-2}$ 烷基-、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 C_{1-2} 烷基-；

Y^3 代表 C_{1-5} 烷基、 $\text{CO}-\text{C}_{1-5}$ 烷基、或 $\text{CO}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-\text{NH}-$ 、或 C_{1-5} 烷基-CO-，視情況地以胺基、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基或 C_{1-4} 烷氧基羰基胺基取代；

- R^1 代表氫、氰基、鹵基、羥基、甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷基-、鹵基-苯基-羰胺基-、以鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自羥基或鹵基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；
- R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基、Het¹⁶-羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 C_{1-4} 烷基羰基-、胺基羰基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基羰基-、Het¹、甲醯基、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{3-6} 環烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基-、Ar⁵、Ar¹-氧基-、二羥基硼烷、經鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基-、以一個、或可能處二或多個選自鹵基、羥基或 NR^5R^6 之取代基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷羰基-，其中該 C_{1-4} 烷基視情況地以一個、或可能處二或多個選自羥基或 C_{1-4} 烷基-氧基-之取代基取代；
- R^3 代表氫、 C_{1-4} 烷基、或以一或多個選自鹵基、 C_{1-4} 烷氧基-、胺基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、 C_{1-4} 烷基-磺醯基-或苯基之取代基取代的 C_{1-4} 烷基；；
- R^5 及 R^6 各獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基； R^{12} 代表氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-、Het¹⁸- C_{1-4} 烷基-、苯基- C_{1-4} 烷基-氧基-羰基-Het¹⁷、視情況地以 Het¹⁹- C_{1-4} 烷基胺基羰基-取代之 C_{2-4} 烯基羰基-、 C_{2-4} 烯基磺醯基-、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基-，或視情況以一個、或可能處二或多個選自氫、羥基、胺基或 C_{1-4} 烷氧基-之取代基取代的苯基；
- R^{16} 及 R^{17} 各獨立代表氫或 C_{1-4} 烷基，視情況以苯基、吡啶基、二甲硫基、羥基、硫醇、羥基苯基、胺基羰基、羥

基羧基、胺、咪唑基、或胍基取代；

Het¹ 代表一個雜環，選自哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、呋喃基、吡唑基、二噁茂基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯啶基，其中該 Het¹ 為視情況經胺基、C₁₋₄ 烷基、羥基-C₁₋₄ 烷基-、苯基、苯基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷基-氧基-C₁₋₄ 烷基-、單-或二(C₁₋₄ 烷基)胺基-、或胺基羧基-取代；

Het¹⁶ 代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基、或 1,3,2-二氧硼茂基或哌啶基，其中該雜環視情況地以一或多個選自 C₁₋₄ 烷基的取代基取代；

Het¹⁸ 及 Het¹⁹ 各獨立代表一個雜環，選自嗎啉基、吡咯啶基、哌嗪基或哌啶基，視情況地以一個、或可能處二或多個選自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基-、羥基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、或多羥基-C₁₋₄ 烷基-的取代基取代；並且

Ar¹ 及 Ar⁵ 各獨立代表苯基，視情況地以氰基、C₁₋₄ 烷基磺醯基-、C₁₋₄ 烷基磺醯基胺基-、胺基磺醯基胺基-、羥基-C₁₋₄ 烷基、胺基磺醯基-、羥基、C₁₋₄ 烷氧基-或 C₁₋₄ 烷基取代。

特別地，式(XXXIII)中間體其中加上一或多個下列的限制：

- i) X² 代表一個直接鍵結、C₁₋₂ 烷基、NR¹² 或 -NR¹²-C₁₋₂ 烷基-；在一個特別具體實施例中，X² 代表 -NR¹²-C₁₋₂ 烷基-、或 C₁₋₂ 烷基；

- ii) Y^3 代表 C_{1-5} 烷基、 $CO-CR^{16}R^{17}-NH-$ 、或 C_{1-5} 烷基- $CO-$ ，在一個特別具體實施例中， Y^3 代表 C_{1-5} 烷基- $CO-$ ；
- iii) R^1 代表氫、氰基、鹵基或羥基，較佳為鹵基；
- iv) R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基、羥基羰基-、 C_{1-4} 烷氧基羰基-、 Het^{16} -羰基-、 C_{1-4} 烷基-、 C_{2-6} 炔基-、 Ar^5 或 Het^1 ；在另一個具體實施例中， R^2 代表氫、氰基、鹵基或羥基；特別地， R^2 代表氫、氰基、鹵基、羥基或 Ar^5 ；
- v) R^3 代表氫；
- vi) R^{12} 代表氫或 C_{1-4} 烷基；
- vii) R^{16} 代表氫、或以羥基取代的 C_{1-4} 烷基；
- viii) R^{17} 代表氫或 C_{1-4} 烷基，特別是氫或甲基；
- ix) Het^1 代表噻唑基，視情況地以胺基、 C_{1-4} 烷基、羥基- C_{1-4} 烷基-、苯基、苯基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-氧基- C_{1-4} 烷基-、單-或二(C_{1-4} 烷基)胺基-、或胺基-羰基-取代；
- x) Het^{16} 代表一個雜環，選自哌啶基或吡咯啶基；
- xi) Ar^5 代表苯基。

本發明的一個目的也是提供式(III)、(XXX)或(XXXIII)中間體的用途，用於式(I)化合物的合成。

本發明之化合物，包括式(I)化合物及中間體式(III)、(XXX)和(XXXIII)，為有用的，因此其擁有醫藥性質。因此其可用做醫藥品。

如在實驗部份所敘述的，本發明化合物之生長抑制效

果及抗腫瘤活性，已在活體外、在受體酪胺酸激酶 EGFR、ErbB2、ErbB4、FIT3、BLK 或 Sar 激酶族，例如：Lyn、Yes cSRC 的酵素分析方法中證實。在另一個分析方法中，化合物之生長抑制效果在許多腫瘤細胞株中測試，特別是在卵巢腫瘤細胞株 SKOV3 及鱗狀細胞株 A431 中，使用如：MIT 的此藝已知細胞毒性分析方法。

因此，本發明提供用於治療的式(I)化合物、醫藥可接受 N-氧化物形式、加成鹽類、四級銨及立體異構形式。更特別地，在治療或預防的細胞增生所調節的疾病。式(I)化合物、及醫藥可接受 N-氧化物形式、加成鹽類、四級銨和立體異構形式，此後可稱為根據本發明之化合物。

根據本發明之化合物特別有用的失調為：動脈硬化、動脈再狹窄、癌症及糖尿病併發症，例如：視網膜病變。

以根據本發明之化合物用途的觀點，提供一種治療如：動脈硬化、動脈再狹窄及癌症之細胞增生失調的方法，該方法包含對例如：遭受細胞增生失調、需要此治療之包括人類之哺乳動物的動物，施用有效份量之根據本發明的化合物。

該方法包含對包括人類之哺乳動物，系統性或局部施用有效份量之根據本發明的化合物。習知此藝者會了解：治療有效份量之本發明的 EGFR 抑制劑是足以引發生長抑制效果的份量，並且尤其此份量是取決於瘤之尺寸、種類、在治療調配物中之化合物濃度、及病患之狀態而變化。一般，被施用做為治療劑、用來治療如：動脈硬化、動脈再

狹窄及癌症之細胞增生失調的 EGFR 抑制劑份量，是由參與之醫師依案例測定。

一般，適當劑量是在治療位置造成 EGFR 抑制劑濃度在 0.5 毫微莫耳濃度至 200 微莫耳濃度的範圍，並且更通常為 5 毫微莫耳濃度至 10 微莫耳濃度。為了獲得治療濃度，類似地，需要治療的病患會被施用在 0.01 毫克/公斤體重至 300 毫克/公斤之間，特別是從 10 毫克/公斤體重至 100 毫克/公斤。如上所註，上述份量可是依案例基礎來變化。在這些治療方法中，根據本發明之化合物較佳地在施用之前被調配。如此下所述，適當的醫藥調配物可使用熟知且容易的原料、以已知步驟製備。

由於其做為 EGFR 抑制劑的高度選擇性，上面定義之式(I)化合物也可用來標示或鑑別在受體酪胺酸激酶受體的激酶區域。為此目的，本發明之化合物可被標示，特別是以其放射性同位素部份或完全置換在分子中的一或多個原子。有趣經標示化合物的實例為具有至少一個鹵基的那些化合物，其為碘、溴或氟的放射性同位素；或具有至少一個 ^{11}C -原子或氫原子的那些化合物。

一個特別族群是由其中 R^1 為一個放射性鹵素原子的式(I)化合物。原則上，任何一個包含鹵素原子的式(I)化合物，是傾向以適當同位素置換鹵素原子的放射性標示。為此目的之適當鹵素放射性同位素為放射性碘類，例如： ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I ；放射性溴類，例如： ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br ，放射性氟類，例如： ^{18}F 。放射性鹵素原子的導入

可以適當交換反應、或使用任何一個上述的步驟進行，來製備式(I)的鹵素衍生物。

放射性標示的另一個有興趣形式是以 ^{11}C -原子取代、或以氫原以取代氙原子。

因此，該放射性標示的式(I)化合物可用於在生物物質中之特定標記受體位置的方法中。該方法包含的步驟為：(a)放射性標示式(I)化合物、(b)施用此放射性標示化合物到生物物質中，並且接著(c)從放射性標示化合物偵測發射物。

術語生物物質意為包含具有生物起源的每一種物質。更特別地，此術語意指組合樣本、血漿或體液，但也指動物，特別為溫血動物、或動物的一部份，如：器官。

當用於活體分析方法中時，放射性標示化合物是在一個適當組成物中而被施用於動物，並且該放射性標示化合物使用造像技術偵測，例如：單一光子放射電腦化斷層掃描(SPECT)或正子放射電腦化斷層掃描(PET)及類似物。以此方式，整個身體之特別受體位置的分佈可被偵測，並且含該受體位置的器官可以上述的造像技術偵測。器官造像的此方法，是以施用放射性標示之式(I)化合物，並且從放射活性化合物偵測發射物，也構成本發明的一部份。

在另一個觀點中，本發明提供根據本發明之化合物的用途，用於製造用來治療任何上述之細胞增生失調或症狀的醫藥品。

根據本發明之化合物的份量，在此也稱為活性原料，其需要達成治療效果，當然，隨特別化合物、施用路徑、

接受者的年齡及狀況、及要治療之特別失調或疾病而變化。適當日劑量是從 0.01 毫克/公斤體重至 300 毫克/公斤，特別是從 10 毫克/公斤體重至 100 毫克/公斤。治療的方法也可包括施用活性原料為每日一及四次之間的攝取法。

當可能要單獨施用活性原料時，較佳的是以醫藥組成物呈現。因此，本發明再提供一種醫藥組成物，包含根據本發明之化合物、與醫藥可接受載劑或稀釋劑一起。該載劑或稀釋劑必須是可接受的，意為與組成物的其他原料相容，並且對接受者不是有害的。

本發明之醫藥組成物可以任何藥學技藝中熟知的方法製備，例如：使用如：Gennaro 等人 Remington's Pharmaceutical Sciences (¹⁸thed.Mack Publishing Company, 1990，見特別是 Part8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture)敘述的那些。做為活性原料之治療有效份量的特別化合物，為基礎形式或加成鹽形式，在與醫藥可接受載劑的緊密混合物中組合，該載劑可採用廣泛種類的形式，取決於想要之施用的製劑形式。這些醫藥組成物理想地為單一劑量形式，較佳地適用於系統性施用，如：口服、經皮或非腸胃施用；或局部施用，如：經由吸入、鼻噴劑、眼滴劑，或經由乳霜、膠、洗髮劑或類似物。例如：在製備口服劑量形式的組成物時，在口服液態製劑的情況下，如：懸浮液、糖漿、丹藥及溶液，可使用任何的通常醫藥介質，例如：水、甘醇類、油類、醇類及類似物；或在粉末、藥丸、膠囊及藥片的情況下，使用固體載劑，如：澱

粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物。因為其容易施用，藥片及膠囊代表最優越的口服單一劑量形式，在該情況下，明顯地使用固體醫藥載劑。用於非腸胃組成物，載劑通常包含經消毒的水，至少一大部分，而可包括其他原料，例如：用來輔助溶解度。例如：可注射溶液可其中載劑包含食鹽水溶液、葡萄糖溶液、或食鹽水與葡萄糖溶液混合物地製備。可注射懸浮液也可在該情況下地使用液態載劑、懸浮劑及類似物來製備。在適用於經皮施用的組成物中，載劑可視情況地包含滲透增進劑及/或適當的濕潤劑，視情況地與少量比例之任何性質的適當添加物組合，該添加物不導致任何皮膚上的重大有害效果。該添加物可加速施用到皮膚，並且/或可幫助用來製備所要的組成物。這些組成物可以不同的方式施用，例如：經皮貼片，做為貼布(spot-on)或做為軟膏。

特別優越的是調配容易施用及劑量均勻性之劑量單位形式的上述醫藥組成物。在此說明書中所用及在此申請專利範圍的劑量單位形式，意指適於單位劑量的物理分離的單位形式，各單位包含預先測量份量、計算來產生所要治療效果之活性原料，及所需之醫藥載劑。此劑量單位形式為藥片(包括有刻痕或經塗覆的藥片)、膠囊、藥丸、粉末包、圓片、可注射溶液或懸浮液、茶匙液、湯匙液及類似物、和其分離的多劑量。

【實施方式】

此後，術語「RT」意為室溫、「ADDP」意為 1,1'-(氮雜二羰基)二哌啶、「DCM」意為二氯甲烷、「DMA」意為二甲基乙醯胺、「DME」意為二甲基醚、「DMF」意為 N,N-二甲基甲醯胺、「DMSO」意為二甲基亞砜、「DIPE」意為二異丙基醚、「DIPEA」意為 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺、「EtOH」意為乙醇、「EtOAc」意為醋酸乙酯、「HBTU」意為六氟磷酸(1-)-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-H-苯并三唑鹽 3-氧化物、「LAH」意為氫化鋰鋁，即： LiAlH_4 ，「TFA」意為三氟醋酸及「THF」意為四氫呋喃、「PyBOP」意為六氟磷酸(1-)(1-羥基-1H-苯并三唑-O-)三-1-吡咯啶基(T-4)-磷(1+)鹽、「 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 」意為三乙醯基氫化硼鈉、RP 意為反相。

A. 中間體的製備

實例 A1

a) 6-(2-甲基-6-硝基苯氧基)己酸甲酯(中間體 1)的製備

在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(80 毫升)中之 2-甲基-6-硝基-酚(0.0065 莫耳)及 K_2CO_3 (0.026 莫耳)混合物，在 50°C 下攪拌 15 分鐘，然後 6-溴基己酸甲酯(0.0195 莫耳)被逐滴添加，並且反應混合物在 50°C 下攪拌 18 小時。在完成之後，反應以冰-水中止反應，並且該混合物以甲苯萃取 3 次。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並濃縮。以此殘餘物用於下一步驟，產生 100% 的中間體 1。

b) 6-(2-胺基-6-甲基苯氧基)己酸甲酯(中間體 2)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 1(0.013 莫耳)及乙基胺(0.5 克)的混合物，以 Pt/C 5%(2 克)氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被濃縮，產生 1.4 克的中間體 2，其以此用於下一步驟。

c)6-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-6-甲基苯氧基]己酸甲酯(中間體 3)的製備

在 2-丙醇(40 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0045 莫耳)及中間體 2(0.0056 莫耳)的混合物，被攪拌並回流 1 天。反應混合物被濃縮，並且殘餘物以 DIPE 處理，並且此混合物被攪拌隔夜，固體以過濾收集、洗滌並且乾燥，產生中間體 3。

d)6-[2-[[6-(羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]-6-甲基苯氧基]己酸甲酯(中間體 4)的製備

在 CH₃OH(50 毫升)中之中間體 3(0.0045 莫耳)及 NH₄OH(1.5 毫升)的混合物，在 RT 下被攪拌 18 小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 4(不純，以此用於下一步驟)。

e)6-[2-[[6-(羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]-6-甲基苯氧基]己酸(中間體 5)的製備

中間體 4(0.00024 莫耳)、LiOH(0.00047 莫耳)、THF(3 毫升)、CH₃OH(1 毫升)及 H₂O(1 毫升)的混合物被攪拌，並且在 70°C 下加熱 30 分鐘，並且反應混合物被容許達到 RT。有機溶劑(THF/CH₃OH)被蒸發，並且所留下的固體被洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.040 克的中間體 5。

實例 A2

a) 6-(2-氯基-6-硝基苯氧基)己酸甲酯(中間體 6)的製備

在 N,N-二甲基甲醯胺(150 毫升)中之 2-甲基-6-硝基-酚(0.046 莫耳)的溶液，被加熱到 50°C，然後添加 K₂CO₃(0.069 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 15 分鐘。添加 6-溴基己酸甲酯(0.069 莫耳)，並且混合物被攪拌隔夜。該反應混合物被過濾，並且濾液被濃縮，並且以此殘餘物用於下一步驟，產生 13.88 克的中間體 6。

b) 6-(2-胺基-6-氯基苯氧基)-己酸甲酯(中間體 7)的製備

在 THF(69.3 毫升)中之中間體 6(0.046 莫耳)及乙基胺(2 克)的混合物，以 Pt/C 5%(3 克)做為催化劑、在 DIPE(2 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被濃縮，產生中間體 7。

c) 6-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-6-氯基苯氧基]己酸甲酯(中間體 8)的製備

在 2-丙醇(170 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹啉(0.022 莫耳)及中間體 7(0.022 莫耳)的混合物，被攪拌並於 80°C 下加熱 2 小時、濃縮，並且殘餘物以在氧化矽膠上的色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 97/3)純化。產物部份被收集，並且溶液被蒸發，產生 5.1 克的中間體 8(以此用於下一步驟)。

d) 4-[[[3-氯基-2-[(6-羥己基)甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹

唑啉醇(中間體 9)的製備

在 THF(40 毫升)中之 LAH(0.0246 莫耳)的混合物在 RT 下被攪拌。逐滴添加在 THF(60 毫升)中之中間體 8(0.006 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌 1 天，然後分部份添加額外的 LAH(0.0123 莫耳)被逐滴添加。混合物再攪拌過一個週末、然後逐滴添加 H₂O(2 毫升)，續以逐滴添加 15% NaOH 溶液(2 毫升)及 H₂O(6 毫升)。此混合物被攪拌 15 分鐘、過濾並且濾液被濃縮。殘餘物在沸騰的 CH₃CN 中攪拌、過濾並且所留下的固體在 60°C 下乾燥(真空)。固體被再溶解於 CH₃OH/DCM(10/90)中，並且此混合物以 HCl(1 當量濃度)中和。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並濃縮，產生 1 克的中間體 9。

實例 A3

a)6-(4-氯基-6-硝基苯氧基)己酸甲酯(中間體 10)的製備

在 DMA(80 毫升)中之 4-氯基-6-硝基-酚(0.029 莫耳)及 K₂CO₃(0.026 莫耳)混合物，在 50°C 下攪拌 30 分鐘，然後 6-溴基己酸甲酯(0.035 莫耳)被逐滴添加，並且反應混合物在 50°C 下再攪拌 18 小時。在完成之後，反應被過濾並且濾液以 HCl(1 當量濃度)中和，然後倒入冰-水中，並且攪拌 30 分鐘。所得沉澱以過濾收集、洗滌並溶解在 DCM 中、乾燥(MgSO₄)、過濾並濃縮，產生中間體 10(以此用於下一步驟)。

b)6-(2-胺基-4-氯基苯氧基)己酸甲酯(中間體 11)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 10(0.026 莫耳)及乙基胺(1 克)的混合物，以 Pt/C 5%(5 克)做為催化劑、在 DIPE(1 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，並且反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被濃縮，產生中間體 11。

c) 6-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基苯氧基]己酸甲酯(中間體 12)的製備

在 2-丙醇(120 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.014 莫耳)及中間體 11(0.014 莫耳)的混合物，在 80°C 下加熱，並且攪拌 3 小時。反應混合物被過濾，並且濾液被濃縮。殘餘物在氧化矽膠上色層分析(沖提液：DCM/ CH_3OH 96.5/3.5)純化。產物部份被收集，並且溶液被蒸發至乾，產生 1.8 克中間體 12(以此用於下一步驟)。

d) 4-[[5-氯基-2-[(6-羥己基)甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-7-喹唑啉醇(中間體 13)的製備

在 THF(40 毫升)中之 LAH(0.015 莫耳)被攪拌，並且在 N_2 、RT 下逐滴添加在 THF(80 毫升)中之中間體 12(0.0037 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌過一個週末，然後以 H_2O (0.9 毫升)、NaOH 水溶液(15%，0.9 毫升)及 H_2O (2.7 毫升)處理。反應混合物被過濾、並且濾液在減壓下被濃縮。殘餘物在 DIPE 中攪拌並且固體以過濾收集，產生 0.8 克(53%)的中間體 13。

實例 A4

a) 5-(4-氯基-2-硝基苯氧基)戊酸甲酯(中間體 14)的製備

4-氯基-6-硝基酚(0.023 莫耳)、 K_2CO_3 (0.027 莫耳)及在 N,N-二甲基甲醯胺(80 毫升)的混合物，在 $50^\circ C$ 下攪拌 30 分鐘，然後 5-溴基戊酸甲酯(0.027 莫耳)被逐滴添加，並且反應混合物在 $50^\circ C$ 下攪拌 18 小時。此混合物被過濾，並且濾液以 HCl(1 當量濃度)中和。此混合物被倒入冰-水中，並且攪拌 30 分鐘。所得沉澱以過濾收集、洗滌並且被再溶解在 DCM/ CH_3OH (95/5)中、乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，產生 6.6 克的中間體 14(以此用於下一步驟)。

b) 5-(2-胺基-4-氯基苯氧基)戊酸甲酯(中間體 15)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 14(0.023 莫耳)及乙基胺(1 克)的混合物，以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在 DIPE(2 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被濃縮，產生中間體 15。

c) 5-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基苯氧基]戊酸甲酯(中間體 16)的製備

在 2-丙醇(60 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0067 莫耳)及中間體 15(0.0048 莫耳)的混合物，被攪拌並於 $80^\circ C$ 下加熱 4 小時。反應混合物被過濾，所留下的固體被洗滌並且乾燥成 0.7 克。(真空)，產生 0.040 克的中間體 5。濾液被濃縮，並且殘餘物(油狀)在氧化矽膠上色層分析(沖提液： DCM/CH_3OH 96.5/3.5)純化。純的部份被收集，並且被濃縮，產生 1.5 克中間體 16。

d)4-[[5-氯基-2-[(5-羥戊基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-噻啉醇(中間體 17)的製備

在 THF(25 毫升)中之 LAH(0.013 莫耳)的混合物在 RT、N₂ 下被攪拌，然後逐滴添加在 THF(45 毫升)中之中間體 16(0.0032 莫耳)的溶液，並且反應混合物被攪拌隔夜。反應混合物以 H₂O(0.8 毫升)、NaOH(0.9 毫升，15%)及再 H₂O(2.4 毫升)，並且混合物被攪拌 15 分鐘。反應混合物被過濾，並且濾液被濃縮、再溶解於 DCM/CH₃OH (95/5)中、以 HCl(1 當量濃度)中和、濃縮然後在氧化矽膠上色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 91.5/8.5)純化。產物部份被收集，並且被濃縮，產生 0.400 克的中間體 17。

實例 A5

a)6-(2-硝基苯氧基)己酸甲酯(中間體 18)的製備

在 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)中之 2-硝基-酚(0.014 莫耳)及 K₂CO₃(0.017 莫耳)混合物，在 50°C 下攪拌 15 分鐘，然後 6-溴基己酸甲酯(0.017 莫耳)被逐滴添加，並且反應混合物在 50°C 下攪拌 18 小時。在完成之後，反應混合物被過濾並且被倒入冰水中。所得沉澱被過濾、洗滌並洗滌，產生 3.0 克的中間體 18(以此用於下一步驟)。

b)6-(2-胺基苯氧基)-己酸甲酯(中間體 19)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 18(0.011 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在 DIPE(0.5 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的

Dicalite 矽藻土上過濾，並且反應混合物被過濾，產生中間體 19。

c) 6-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯氧基]己酸甲酯(中間體 20)的製備

在 2-丙醇(100 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.011 莫耳)及中間體 19(0.011 莫耳)的混合物被加熱，並且在 80°C 下攪拌 5 小時。反應混合物被濃縮，並且殘餘物(油狀)在氧化矽膠上色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 96.5/3.5)純化。產物部份被收集，並且被濃縮，產生 2.3 克的中間體 20(以此用於下一步驟)。

d) 4-[[2-[[[6-(羥己基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 21)的製備

在 THF(30 毫升)中之 LAH(0.020 莫耳)的混合物在 RT 下被攪拌，並且逐滴添加在 THF(50 毫升)中之中間體 20(0.005 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌隔夜，以 H₂O(1 毫升)、NaOH 水溶液(1 毫升，15%)及再 H₂O(3 毫升)。此混合物被過濾，殘餘物以洗滌，並且濾液以 HCl(1 當量濃度)中和。然後濾液被濃縮，並且殘餘物在 55°C 下乾燥(真空)，產生 0.5 克的中間體 21。

實例 A6

a) 6-(4-溴基-2-硝基苯氧基)己酸甲酯(中間體 22)的製備

在 DMA(100 毫升)中之 4-溴基-2-硝基酚(0.046 莫耳)被加熱到 40°C，然後添加 K₂CO₃(0.046 莫耳)。反應混合物

被攪拌 15 分鐘。6-溴基己酸甲酯(0.046 莫耳)被添加，並且混合物在 40°C 下攪拌隔夜。額外的 6-溴基己酸甲酯(2 克)被添加，並且混合物在 40°C 下再攪拌 2 小時。混合物被冷卻到 RT，並且被倒入冰水(400 毫升)中。所得沉澱以過濾、溶解在 DCM 中、乾燥(MgSO₄)、過濾並濃縮。最後，濾液被蒸發，產生 14.24 克(90%)的中間體 22。

b) 6-(2-胺基-4-溴基苯氧基)己酸甲酯(中間體 23)的製備

在 THF(250 毫升)中之中間體 22(0.04 莫耳)及乙基胺(0.044 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在 DIPE(2 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾並且濃縮，產生 12.8 克的中間體 23(98%)。

c) 6-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-6-溴基苯氧基]己酸甲酯(中間體 24)的製備

在 2-丙醇(10 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹啉氫氯酸鹽(0.00554 莫耳)及中間體 23(0.00554 莫耳)的混合物，被加熱到 80°C。在 1 小時之後，反應混合物被均化，並且成黑色。反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜、濃縮，並且在氧化矽膠上的管柱色層分析純化。兩個產物部份被收集，並且濃縮。部份 2 在 2-丙醇/DIPE(1/24)中攪拌、過濾並且留下的固體被乾燥，產生中間體 24。

d) 4-[[5-溴基-2-[(6-羥己基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹啉醇(中間體 25)的製備

在 THF(40 毫升)中之中間體 24(0.00188 莫耳)的混合

物，在 16 小時、RT、N₂-氣壓下被逐滴添加到 LAH(0.0075 莫耳)的經攪拌懸浮液中。反應混合物後續以 H₂O(0.9 毫升)、NaOH 水溶液(15%，0.9 毫升)及 H₂O(0.4 毫升)處理，並且在 15 分鐘之後，以 NaOH 水溶液(0.4 毫升，15%)及最後 H₂O(1.2 毫升)(顏色從灰/綠轉成黃色的改變)。反應混合物被過濾、並且濾液以 HCl(1 當量濃度)中和並濃縮。殘餘物在 CH₃CN/DIPE(24/1)，並且固體以過濾被收集並且乾燥，產生中間體 25。

實例 A7

a) 7-(4-氯基-2-硝基苯氧基)庚酸乙酯(中間體 26)的製備

在 DMA(70 毫升)中之 4-氯基-6-硝基-酚(0.017 莫耳)及 K₂CO₃(0.019 莫耳)混合物，在 50°C 下攪拌 15 分鐘，然後 6-溴基庚酸乙酯(0.019 莫耳)被添加，並且反應混合物在 50 °C 下被攪拌隔夜。所得沉澱被過濾，並且濾液在減壓下被濃縮，產生中間體 26(以此用於下一步驟)。

b) 7-(2-胺基-4-氯基苯氧基)庚酸乙酯(中間體 27)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 26(0.017 莫耳)及二甲基-胺(1 克)的混合物，以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在 DIPE(1 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾並且濃縮，產生中間體 27。

c) 7-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-4-氯基苯氧基]庚酸乙酯(中間體 28)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧

基喹唑啉(0.0051 莫耳)及中間體 27(0.006 莫耳)的混合物被攪拌，並於 80°C 下加熱 6 小時，然後溶劑在減壓下被濃縮。粗製殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析純化。產物部份被收集並且濃縮，產生 2.4 克(92%)的中間體 28。

d)4-[[5-氯基-2-[[7-羥庚基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 29)的製備

在 THF(40 毫升)中之 LAH(0.0186 莫耳)的混合物在 RT 下被攪拌，然後逐滴添加在 THF(40 毫升)中之中間體 28(0.0047 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌 18 小時，並且添加額外的 LAH(0.0092 莫耳)，然後所得混合物再攪拌 1 天。反應混合物後續以 H₂O(1.5 毫升)、NaOH 水溶液(15%，1.5 毫升)及然後 H₂O(4.5 毫升)處理，並且反應混合物被攪拌 10 分鐘。此混合物被過濾，並且濾液以 HCl(1 當量濃度)中和、濃縮並且殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 95/5)純化。產物部份被收集並且濃縮，產生 0.5 克(25%)的中間體 29。

實例 A8

a)8-(4-氯基-2-硝基苯氧基)醋酸 1-辛酯(中間體 30)的製備

4-氯基-6-硝基-酚(0.0205 莫耳)、細分子篩(3.5 克)、DMAp.a.(50 毫升)及 K₂CO₃(0.0238 莫耳)的混合物被攪拌 1 小時，然後 8-溴基醋酸 1-辛酯(0.0235 莫耳)被添加，並且反應混合物在 50°C 下再加熱 16 小時。混合物被冷卻，並且被倒入冰水中，然後以甲苯萃取(2 次 150 毫升)。有機層

被組合、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發(真空)。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液： DCM /己烷 80/20)純化。產物部份被收集，並且溶液被蒸發，產生 6.2 克(87.9%)的中間體 30。

b) 8-(2-胺基-4-氯基苯氧基)醋酸 1-辛酯(中間體 31)的製備

在 THF (100 毫升)中之中間體 30(0.018 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)[H178-005]存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，反應混合物在一小柱的 Dicalite 矽藻土上過濾並且濃縮，產生 5.6 克的中間體 31(其以此用於下一步驟)。

c) 4-[2-[[8-(乙醯基氧基)辛基]氧基-5-氯苯基]胺基]-7-氯甲氧基]醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 32)的製備

在 2-丙醇(60 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.01 莫耳)及中間體 31(0.01 莫耳)的混合物，在 80°C 下加熱 2 小時，並且反應混合物被冷卻、然後濃縮。添加 DIPE ，並且混合物被攪拌 2 小時。固體被收集，並且乾燥，產生 5.0 克的中間體 32。

d) 4-[[5-(氯基-8-羥辛基)氧基]苯基)胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 33)的製備

在甲醇(100 毫升)中之中間體 32(0.0094 莫耳)的混合物在 60°C 下被加熱。然後逐滴添加 H_2O (10 毫升)中的 K_2CO_3 (0.019 莫耳)溶液。有機溶劑被蒸發，並且水性濃縮物以醋酸處理。所得沉澱被過濾掉、以 H_2O 洗滌並且在 60°C 下乾燥(真空)，產生 3.7 克(88%)的中間體 33。

實例 A9

a) 9-(4-氯基-2-硝基苯氧基)醋酸 1-壬酯(中間體 34)的製備

4-氯基-6-硝基-酚(0.02 莫耳)、DMAp.a.(70 毫升)及 K_2CO_3 (0.0246 莫耳)的混合物在 50°C 下被攪拌 1 小時，然後 9-溴基醋酸 1-壬酯(0.024 莫耳)被添加。反應混合物被加熱過一個週末，並且被倒入冰(250 毫升)中。固體以過濾收集、溶解在 DCM 中、乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，產生 8.6 克的中間體 34。

b) 9-(2-胺基-4-氯基苯氧基)醋酸 1-壬酯(中間體 35)的製備

在 THF(200 毫升)中之中間體 34(0.023 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在噻吩(2 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發(真空)，產生中間體 35。

c) 4-[2-[[9-(乙醯基氧基)壬基]氧基-5-氯苯基]胺基]-7-甲氧基]6-喹唑啉(中間體 36)的製備

在 2-丙醇(15 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.00099 莫耳)及中間體 35(0.0010 莫耳)的混合物，在 80°C 下加熱 1.5 小時，然後反應混合物在乾 N_2 流下被濃縮。添加 DIPE；固體被收集並且乾燥。產生中間體 36(灰白色)。另外，在 2-丙醇(40 毫升)中之 4-氯基-6-甲基羰基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.051 莫耳)及中間體 35(0.0051 莫耳)的混合物，在 80°C 下加熱 4 小時，然後反應混合物在乾 N_2 流下被濃縮。添加 DIPE；固體被收集並且乾燥。產

生 2.38 克的中間體 36。

d) 4-[[5-2-[(9-羥壬基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 37)的製備

添加 K_2CO_3 (0.34 克) 到在甲醇(40 毫升)及 H_2O (8 毫升) 中之中間體 36 (0.00437 莫耳) 溶液中，並且在 2 小時之後，所得沉澱被過濾掉，產生固體(I)及濾液(I)。濾液(I)被蒸發，然後添加 H_2O 到殘餘物(pH10)。添加醋酸，直到 pH: 5-6，並且混合物被攪拌 10 分鐘，然後固體被過濾掉。這些固體及固體(I)被組合於 H_2O/CH_3OH (20 毫升/100 毫升) 中，然後添加 K_2CO_3 (0.400 克)。反應混合物在 $60^\circ C$ 下被攪拌 30 分鐘，並且添加額外的 K_2CO_3 (0.400 克)，然後所得混合物被攪拌隔夜。該溶劑被蒸發，並且殘餘物以 H_2O 及醋酸處理。所得之固體被過濾掉、以 CH_3OH 洗滌，並且在 $60^\circ C$ 的真空烘箱中乾燥，產生 1.7 克的中間體 37。

實例 A10

a) 5-羥基-2-硝基-4-(苯基甲氧基)苯甲酸(中間體 38)的製備

KOH (75 克) 被添加到 H_2O (75 毫升) 中，在 RT 下攪拌。4-苄氧基-5-甲氧基-2-硝基-苯甲酸 (0.031 莫耳) 被分部份添加，並且懸浮物在 $75^\circ C$ 下被加熱 12 小時。反應混合物被過濾，並且濾液以(濃) HCl 酸化。所得沉澱被過濾掉、在 DIPE 中攪拌、過濾掉並且乾燥，產生 5.75 克(65%)的中間體 38。

b) 5-羥基-2-硝基-4-(苯基甲氧基)苯甲酸甲酯(中間體 39)的

製備

在硫醯基氯(50 毫升)中之中間體 38(0.020 莫耳)的混合物，並且被回流 2 小時，並且溶液在減壓下被蒸發。殘餘物以甲醇(50 毫升)中止反應，並且混合物被攪拌一個週末。溶液被蒸發，並且與甲苯共同蒸發，產生中間體 39。

c)5-(乙醯基氧基)-2-硝基-4-(苯基甲氧基)苯甲酸甲酯(中間體 40)的製備

在醋酸酐(40 毫升)及吡啶(6 毫升)中之中間體 39(0.020 莫耳)的混合物，在 90°C 下被加熱，並且反應混合物被攪拌 2 小時。溶液在減壓下被蒸發，並且殘餘物在氧化矽膠上過濾(沖提液：DCM)。產物部份被收集，並且溶液被蒸發乾，產生 5.4 克(78%)的中間體 40。

d)5-(乙醯基氧基)-2-胺基-4-(苯基甲氧基)苯甲酸甲酯(中間體 41)的製備

在 THF(100 毫升)中之中間體 40(0.015 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)[H178-032]存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生 4.7 克的中間體 41。

e)6-羥基-7-(苯基甲氧基)-4(3H)-喹唑啉酮(中間體 42)的製備

在甲醯胺(50 毫升)中之中間體 41(0.015 莫耳)及氫與甲酸(0.0225 莫耳)的混合物被加熱到 150°C，並且反應混合物被攪拌 4 小時，然後混合物被容許達到 RT，並且被倒入冰-水中。所得沉澱被過濾掉、以 H₂O 洗滌並且在 60°C 下乾

燥(真空)，產生 2.9 克的中間體 42。

f)6-(乙醯基氧基)-7-(苯基甲氧基)-4(3H)-喹唑啉酮(中間體 43)的製備

在單醋酸 1,1-1,1-乙烯二酯(12 毫升)及吡啶(2 毫升)中之中間體 42(0.011 莫耳)的混合物，被加熱到 90°C，並且反應混合物被攪拌 3 小時，然後混合物被倒入冰-水中。所得沉澱被過濾掉、洗滌並且乾燥，產生 3.3 克的中間體 43。

g)4-氯基-7-(苯基甲氧基)-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 44)的製備

在硫醯基氯(30 毫升)中之中間體 43(0.0032 莫耳)及 N,N-二甲基甲醯胺(催化量)的混合物被攪拌並且被回流 6 小時，然後溶液在減壓下被蒸發，並且與甲苯共同蒸發。殘餘物被溶解在 DCM 中、並以 NaHCO₃ 洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶液被蒸發乾。殘餘物以此用於下一步驟，產生 0.6 克(60%)的中間體 44。

h)6-(4-溴基-2-硝基苯氧基)-醋酸 1-己酯(中間體 44a)的製備

在 DMA(250 毫升)中之 4-溴基-2-硝基酚(0.115 莫耳)經攪拌溶液被加熱到 40°C，然後添加 K₂CO₃(0.115 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 15 分鐘。6-溴基醋酸 1-己酯(0.115 莫耳)被添加，並且混合物在 40°C 下攪拌隔夜。額外的 6-溴基醋酸 1-己酯(4 克)被添加，然後所得之混合物被攪拌 2 小時、冷卻至 RT，並且被攪拌隔夜。混合物被過濾掉，並且濾液被倒入冰-水(2000 毫升)中，然後以 EtOAc 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶液在減壓下被蒸

發，產生 39.6 克的中間體 44a。

i) 6-(2-胺基-4-溴基苯氧基)-醋酸 1-己酯(中間體 45)的製備

在 THF(250 毫升)中之中間體 44a(0.105 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(3 克)做為催化劑、在噻吩(3 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液在減壓下被蒸發。殘餘物被溶解在 DIPE 中，並於 HCl(20 毫升，在 2-丙醇中 6 當量濃度)中轉換成氫氯酸鹽(1:1)。所得沉澱被過濾掉、洗滌並且乾燥，產生 36.91 克(96%)的中間體 45。

j) 4-[[2-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-5-溴基苯氧基]胺基]-7-(苯基甲氧基)醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 46)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之中間體 44(0.0033 莫耳)及中間體 45(0.0031 莫耳)的混合物，被加熱到 80°C ，並且反應混合物被攪拌 6 小時，然後混合物被容許達到 RT，並且被攪拌隔夜。最後，溶液在減壓下被蒸發，產生 1.9 克的中間體 46。

k) 4-[[5-溴基-2-[(6-羥基己基)氧基]苯基]胺基]-7-(苯基甲氧基)-6-喹唑啉醇(中間體 47)的製備

在甲醇(25 毫升)中之中間體 46(0.0031 莫耳)的溶液被加熱到 60°C ，然後添加在 H_2O (2.5 毫升)中之 K_2CO_3 (0.0062 莫耳)溶液，然後反應混合物被攪拌 18 小時。添加額外的 K_2CO_3 (0.0031 莫耳)，並且混合物在 60°C 下被攪拌 3 小時。有機層(CH_3OH)在減壓下被蒸發，並且水性濃縮以醋酸處理。所得沉澱被過濾掉、洗滌並且在 60°C 下乾燥乾燥(真

空)，產生 1.4(84%)克的中間體 47。

實例 A11

a) 4-[[2-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-5-溴基苯氧基]胺基]-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 48)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之中間體 45(0.0045 莫耳)及醋酸 4-氯基-6-喹唑啉酯(0.0045 莫耳)的混合物，被加熱到 80 °C，並且反應混合物被攪拌 2.5 小時。溶液在減壓下被蒸發，並且殘餘物以此用於下一步驟，產生中間體 48。

b) 4-[[5-溴基-2-[[6-(羥基己基]氧基]苯基]胺基]-6-喹唑啉醇(中間體 49)的製備

在 H₂O(2.5 毫升)及甲醇(25 毫升)中之中間體 48(0.0045 莫耳)及 K₂CO₃(0.0135 莫耳)混合物，在 60°C 下攪拌 16 小時，並且有機溶劑被分離，然後水性濃縮物以 CH₃OH/DCM。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾。殘餘物在 60°C 下乾燥(真空)，並且以此用於下一步驟，產生中間體 49。

實例 A12

a) 5-[[[(4-溴基-2-硝基苯氧基)甲基]胺基]-1-戊醇(中間體 50)的製備

在 EtOH(15 毫升)中之 4-溴基-2-硝基-苯醛(0.013 莫耳)、5-胺基-1-戊醇(0.013 莫耳)及肆(2-丙酸根(propanolato))鈦(0.014 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌 1 小時，然後反應混

合物被加熱到 50°C，並且攪拌 30 分鐘。混合物被冷卻到 RT，並且分部份添加 NaBH₄(0.013 莫耳)。反應混合物被攪拌 20 分鐘，所形成沉澱被過濾掉(產生濾液(I))、以 H₂O 洗滌，並且在 DCM 中攪拌(將產物溶解並且從 Ti-鹽中移除)。混合物被過濾，然後濾液被乾燥(MgSO₄)並過濾，最後溶劑被蒸發乾。濾液(I)被蒸發，直到 EtOH 被移除，並且水性濃縮物以 DCM 萃取 2 次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾，產生 3.8 克(93%)的中間體 50。

b)[[(4-溴基-2-硝基苯基)甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 51)的製備

在 DMC(20 毫升)中之中間體 50(0.0032 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，並且逐滴添加在 DMC(5 毫升)中之二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(0.0032 莫耳)。反應混合物在 RT 下攪拌，並以 H₂O 萃取 2 次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾，產生的中間體 51。

c)[5-(乙醯基氧基)戊基][[(4-溴基-2-硝基苯基)甲基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 52)的製備

在醋酸酐(15 毫升)中之中間體 51(0.0032 莫耳)及吡啶(0.032 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌 16 小時，然後溶液在減壓下被蒸發，並且與甲苯共同蒸發。以此殘餘物用於下一步驟，產生 1.47 克(100%)的中間體 52。

d)[5-(乙醯基氧基)戊基][(2-胺基-4-溴基苯基)甲基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 53)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 52(0.0033 莫耳)的混合

物，以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生中間體 53。

e)[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-溴基苯基)甲基][5-(乙醯基氧基)戊基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 54)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之中間體 53(0.0028 莫耳)及 4-氯基-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(0.0028 莫耳)的混合物，被加熱到 60°C ，並且反應混合物被攪拌 1 小時。溶劑在減壓下被蒸發，並且以此殘餘物用於下一步驟，產生中間體 54。

f)[[4-溴基-2-([6-(羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基)苯基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 55)的製備

在甲醇(50 毫升)中之中間體 54(0.0028 莫耳)在 RT 下被攪拌，並且在 H_2O (5 毫升)中的 K_2CO_3 (0.0056 莫耳)溶液，然後反應混合物被加熱到 60°C ，並且被攪拌 18 小時。有機溶劑被移除，並且水性濃縮物以醋酸酸化。所得沉澱被過濾掉、溶解於 DCM、乾燥($MgSO_4$)、過濾並且溶劑被蒸發乾，產生 1.2 克的中間體 55。

實例 A13

a)7-(4-溴基-2-硝基苯氧基)-(6E)-6-庚酸(中間體 56)的製備

在乾 DMSO(15 毫升)中之 60%NaH(0.026 莫耳，從礦物油中游離)的混合物被加熱到 65°C ，並且混合物被攪拌 1.5 小時(直到停止產生 H_2)，然後懸浮液(深綠色)被冷卻到

15°C，並且逐滴添加在 DMSO(10 毫升)中之溴化 5-羧基戊基三苯基磷(0.013 莫耳)的溶液。所得溶液(紅色)在 RT 下被攪拌 10 分鐘，並且在乾 DMSO(8 毫升)中的 4-溴基-2-硝基-苯醛(0.013 莫耳；4-溴基-2-硝基苯醛)的溶液被快速添加。溶液(深棕色)被攪拌 105 分鐘，並且以 H₂O/Et₂O(25/75, 100 毫升)。Et₂O 層被移除，並且水層被移除，並且該水層以醋酸乙酯萃取 2 次，然後以 HCl(37%)酸化(pH: 1-2)，再以醋酸乙酯萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並蒸發溶劑，產生中間體 56。

b) 7-(4-溴基-2-硝基苯氧基)-6-庚酸甲酯(中間體 57)的製備

在濃 HCl(0.20 毫升)及甲醇(10 毫升)中之中間體 56(0.013 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌隔夜，然後溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物被溶解在 DCM 中、並以 NaHCO₃ 溶液洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶液被蒸發乾。殘餘物在氧化矽膠上過濾(沖提液: DCM)，產物部份被收集，並且溶劑液被蒸發乾，產生 0.800 克的中間體 57。

c) 2-胺基-4-溴基苯庚酸甲酯(中間體 58)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 57(0.0023 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩溶液(0.5 毫升)[H179-035]存在下氫化。在 H₂(4 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生 0.72 克的中間體 58。

d) 2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-溴基-苯庚酸甲酯(中間體 59)的製備

在 2-丙醇(40 毫升)中之中間體 59(0.0023 莫耳)及醋酸 4-氯基-7-甲氧基-6-喹唑啉酯(0.0023 莫耳)的混合物，被加熱到 80°C，並且被攪拌 4 小時，然後溶劑在減壓下被濃縮。殘餘物在 CH₃OH/DIPE(1/9)中攪拌；所得沉澱被過濾掉、以 DIPE 洗滌並且乾燥(真空)，產生 0.55 克的中間體 59。

e)4-[[5-溴基-2-(7-羥基庚基)苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 60)的製備

在 2-丙醇(20 毫升)中之 LAH(0.005 莫耳)的混合物在 RT 下被攪拌。逐滴添加在 2-丙醇(30 毫升)中之中間體 59(0.001 莫耳)的溶液，然後反應混合物被攪拌隔夜。添加醋酸乙酯(20 毫升)，並且以 10%的 HCl 溶液分解過量的醋酸 4-氯基-7-甲氧基-6-喹唑啉酯。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾。以此殘餘物用於下一步驟，產生中間體 60。

實例 A14

a)5-[[[(4-溴基-2-硝基苯基)甲基]甲基胺基]-1-戊醇(中間體 61)的製備

在 EtOH(150 毫升)中之中間體 50(0.0047 莫耳)、甲醯胺(0.013 莫耳)及肆(2-丙酸根)鈦(0.0051 莫耳)的溶液被加熱到 50°C，並且攪拌 1 小時，然後在 RT 下分部份添加 NaBH₄(0.013 莫耳)。反應混合物被攪拌隔夜，並且以水(100 毫升)中止反應。所得混合物被攪拌 1 小時；所形成沉澱被過濾掉並且在 DCM 中萃取(沖提液：DCM/CH₃OH 從 98/2

至 95/5)，產生 0.5 克的中間體 61。

b) 5-[[[(4-溴基-2-硝基苯基)甲基]甲基胺基]-醋酸 1-戊酯(中間體 62)的製備

在醋酸酐(8 毫升)中之中間體 61(0.015 莫耳)及吡啶(0.015 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌隔夜，然後溶劑被蒸發，並且與甲苯共同蒸發，產生中間體 62。

c) 醋酸 5-[[[(2-胺基-4-溴基苯基)甲基]甲基胺基]-1-戊酯(中間體 63)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 62(0.0015 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)[H179-034]存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生 0.5 克的中間體 63。

d) 4-[[[(2-[[[5-(乙醯基氧基)戊基]甲基胺基]甲基]-5-溴苯基]胺基]-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 64)的製備

在 2-丙醇(30 毫升)中之中間體 63(0.0015 莫耳)及醋酸 4-氯基-6-甲氧基-6-喹唑啉酯(0.0015 莫耳)的混合物，被加熱到 80°C ，並且反應混合物被攪拌 1 天。溶劑在減壓下被濃縮，並且以此殘餘物用於下一步驟，產生 0.83 克的中間體 64。

e) 4-[[[5-溴基-2-[[[(5-羥基戊基)甲基胺基]甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 65)的製備

在甲醇(25 毫升)中之中間體 64(0.0015 莫耳)的溶液在 RT 下攪拌，並且添加 H_2O (10 毫升)中的 K_2CO_3 (0.003 莫耳)溶液，然後反應混合物被加熱到 60°C 並且被攪拌 18 小時。

溶劑被蒸發，並且添加 H_2O (20 毫升)，然後混合物以醋酸中和，過濾所形成沉澱。濾液在減壓下濃縮，並且濃縮物以 DCM 萃取、過濾、然後乾燥 (MgSO_4)，並且混合物在減壓下被濃縮，產生 0.5 克 (70%) 的中間體 65。

實例 A15

a) 三氟基甲烷磺酸 2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙酯 (中間體 66) 的製備

在硝基甲烷 (30 毫升) 中之 2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙醇 (0.01 莫耳) 及 2,6-二-第三-丁基吡啶 (0.012 莫耳) 的混合物，在 N_2 、 0°C 下攪拌，並且在 0°C 下逐滴添加在硝基甲烷 (10 毫升) 中之三氟甲基磺酸酐 (0.011 莫耳) 的混合物，然後反應混合物被容許達到 RT，並且攪拌 1 小時，產生中間體 66。

b) 4-[2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙氧基]-醋酸 1-丁酯 (中間體 67) 的製備

在硝基甲烷 (10 毫升) 中之 1-乙醯基氧基-4-羥基丁烷 (0.01 莫耳) 的混合物，被逐滴添加中間體 66 中，並且反應混合物在 65°C 下加熱，混合物被冷卻，並且添加水。層被分離，並且水層以 DCM 萃取 2 次。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並蒸發溶劑。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析純化 2 次 (沖提液 1: DCM; 沖提液 2: 己烷/EtOAc 90/10)。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.800 克 (25%) 的中間體 67。

c) 4-[2-(2-胺基-4-氯基苯基)乙氧基]-醋酸 1-丁酯 (中間體 68)

的製備

在二噁烷(40 毫升)中之中間體 67 的混合物，在 40°C 下以 Pt/C(0.300 克)做為催化劑、在噻吩(0.3 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發(真空)，產生中間體 68。

d)4-[[2-[2-(乙醯基氧基)丁氧基]乙基]-5-氯苯基]胺基]-7-甲氧基-6-噻唑啉酯(中間體 69)的製備

在二噁烷(適量)中之 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基噻唑啉(0.00040 莫耳)及中間體 68(0.00035 莫耳)的混合物，在 80°C 下加熱 3 小時，然後溶劑被蒸發，產生中間體 69。

e)4-[[5-氯基-2-[2-(4-羥基丁氧基)乙基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-噻唑啉酯(中間體 70)的製備

在 H₂O(25 毫升)及 EtOH(25 毫升)中之中間體 69(殘量)及 K₂CO₃(0.0144 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌過一個週末，然後添加 H₂O(150 毫升)，並且反應混合物以 DCM 萃取 3 次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾。殘餘物(0.900 克)以 HPLC 純化。產物部份被收集，並且溶液被蒸發，產生 0.300 克的中間體 70。

實例 A16

a)4-氯基-2-硝基苯醛肟(中間體 71)的製備

在吡啶(20 毫升)中之 4-氯基-2-硝基苯醛(0.01077 莫耳)及羥基胺氫氯酸鹽(1:1)(0.01184 莫耳)的混合物，在 80°C 下油浴中加熱 2 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物

以 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{DCM}(10/90)$ 溶解，並且所得混合物以 1 當量濃度 HCl 萃取，然後以 NaHCO_3 溶液及水洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑在減壓下被蒸發乾。殘餘物在 50°C 下乾燥(真空)，產生 1.75 克(81%)的中間體 71。

b) 4-氯基-2-硝基苯醛 O-[8-(乙醯基氧基)辛基]肟(中間體 72) 的製備

在嚴重攪拌下，添加 K_2CO_3 (0.00887 莫耳)到在 DMSO (25 毫升)中之中間體 71(0.00887 莫耳)的溶液，然後添加醋酸 8-溴基辛酯(0.00887 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 4 小時。混合物在 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 下油浴中加熱 1 小時，並且添加 8-溴基辛酯(0.669 克)及 K_2CO_3 (0.369 克)。反應混合物在 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 下攪拌 4 小時並且冷卻。混合物被倒入 $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ，並且以 EtOAc 。 EtOAc 層被乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發(真空)。殘餘物(4 克)在氧化矽膠上的管柱色層分析純化(沖提液： $\text{DCM}/$ 己烷 70/30、80/20、100/0)。產物部份被收集，並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.34 克的中間體 72。

c) 2-胺基-4-氯基-苯醛 O-[8-(乙醯基氧基)辛基]肟(中間體 73) 的製備

在 THF (100 毫升)中之中間體 72(0.0036 莫耳)的混合物，在 H_2 、RT 下、以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化隔夜，並且反應混合物在 50°C 下攪拌隔夜。在 H_2 吸收之後，反應混合物被過濾並且濾液被蒸發。殘餘物被溶解於 THF (100 毫升)中，在 50°C 下、以 Pt/C

5%(0.3 克)做為催化劑、在噻吩(0.1 毫升)存在下氫化隔夜。於 THF(100 毫升)中之此混合物，在 RT 下、以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑再氫化隔夜，在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生中間體 73。

d)2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基-苯醛 O-[8-(乙醯基氧基)辛基]肟(中間體 74)的製備

在 2-丙醇 p.a.(30 毫升)中之 4-氯基-6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉(0.0021 莫耳)及中間體 73(0.0022 莫耳)的混合物，在 80°C 下油浴中加熱 1 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/ CH_3OH 99.5/0.5 至以 CH_3OH 為梯度)純化。純的部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.300 克的中間體 74。

e)2-[[6-(羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯醛 O-[8-(羥基辛基]肟(中間體 75)的製備

在 CH_3OH (10 毫升)中之中間體 74(0.00026 莫耳)的混合物，以在 H_2O (1 毫升)中的 K_2CO_3 (0.019 莫耳)混合物處理，並且反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜。有機溶劑(CH_3OH)被蒸發，並且水性濃縮物以醋酸處理直到 pH: 4-5，然後混合物被攪拌 1 小時，並且過濾。所獲得之固體以 CH_3OH (5 毫升)洗滌，並且在 60°C 的真空烘箱中乾燥，產生 0.199 克的中間體 75。

實例 A17

a)8-(3-硝基苯氧基)醋酸 1-辛酯(中間體 76)的製備

在 2-丙酮(20 毫升)中之 3-硝基酚(0.0144 莫耳)及 K_2CO_3 (0.0144 莫耳)混合物，在 RT 下攪拌 2.5 小時，然後醋酸 8-溴基辛酯(0.0144 莫耳)被添加。反應混合物在 RT 下攪拌 3 小時，然後回流 18 小時。添加額外的醋酸 8-溴基辛酯(0.004 莫耳)，並且所得混合物被攪拌，並且回流 18 小時。混合物被冷卻到 RT，並且過濾殘餘物以 2-丙酮洗滌。濾液被組合並且在減壓下被濃縮。然後濃縮物以管柱色層分析純化(沖提液：己烷/EtOAc 85/15)。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生中間體 76。

b)8-(3-胺基苯氧基)醋酸 1-辛酯(中間體 77)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 76(0.0123 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發(真空)，產生 3.6 克的中間體 77。

c)4-[[3-[[8-(乙醯基氧基)辛基]氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 78)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之中間體 77(0.0123 莫耳)及 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0123 莫耳)的混合物，在 85°C 下加熱，直到完全溶解，然後反應混合物被冷卻到 RT。所得沉澱被過濾掉、以 DIPE 洗滌，並且乾燥(真空)，產生 5.3 克(88%)的中間體 78。

d)4-[[3-[[8-(羥基辛基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉(中間體 79)的製備

在 H_2O (8 毫升)及 CH_3OH (80 毫升)中之中間體 78 (0.00404 莫耳)及 K_2CO_3 (0.00807 莫耳)的混合物，以在 65°C 下加熱 18 小時，並且有機溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物以 H_2O 稀釋，並且所得混合物以 1 當量濃度 HCl 酸化至 pH : 4。沉澱被過濾掉並且乾燥(真空)，產生 1.5 克(90%)的中間體 79。

實例 A18

a) 3-(4-氯基-2-硝基苯基)- N -(3-羥丙基)2-丙烯醯胺(中間體 80)的製備

1,1'-羰基雙-1 H -咪唑(0.009 莫耳)在 RT 下、被添加到在 THF(100 毫升)中之 4-氯基-2-硝基-肉桂酸(0.006 莫耳)的混合物，並且所得混合物在 RT 下攪拌 2 小時，產生混合物(I)。混合物(I)分部份添加到在 THF(100 毫升)中之 3-胺基-1-丙醇(0.06 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時。溶劑被蒸發，並且殘餘物被溶解於水(100 毫升)中。水層以 DCM 萃取 3 次，然後有機層被組合、乾燥並且過濾。溶劑在減壓下被蒸發(需要幾次與甲苯共同蒸發)。殘餘物在甲苯中被攪拌隔夜，並且所得沉澱被過濾掉，然後在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液:DCM/ CH_3OH 100/0 至 97/3)純化。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 1 克(59%)的中間體 80。

b) N-[3-(乙醯基氧基)丙基]-3-(4-氯基-2-硝基苯基)2-丙烯醯胺(中間體 81)的製備

吡啶(0.035 毫升)在 RT 下被逐滴添加到在醋酸酐(20 毫升)之中間體 80(0.0035 莫耳)的混合物，並且反應混合物在 RT 下被攪拌 1 小時。最後，溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.1 克(100%)的中間體 81。

c) N-[3-(乙醯基氧基)丙基]-2-胺基-4-氯基-苯丙醯胺(中間體 82)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 81(0.0033 莫耳)的混合物，在 RT 下以 Pt/C 5%(5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)存在下氫化 10 天。在 H₂ (4 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液在減壓下被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 99.5/0.5 至 95/5)純化。產物部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.8 克(81%)的中間體 82。

d) 2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-N-[3-(乙醯基氧基)丙基]-4-氯基-苯丙醯胺(中間體 83)的製備

在 2-丙醇(50 毫升)中之中間體 82(0.0027 莫耳)及 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0027 莫耳)的混合物，被攪拌並回流 2 小時，並且反應混合物在減壓下被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 99/1 至 90/10)純化。產物部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.91 克(65%)的中間體 83。

e) 4-氯基-2-[(6-(羥基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-N-[3-(羥基丙基)-苯丙醯胺(中間體 84)的製備

在甲醇(20 毫升)及水(2 毫升)中之中間體 83(0.0017 莫

耳)及碳酸鉀(0.0072 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌 1 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在水中被吸收，並且水層以醋酸酸化。所得沉澱被過濾掉並且乾燥，產生 0.46 克 (63%)的中間體 84。

實例 A19

a)4-氯基-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 85)的製備

在 DMF(1 毫升)及硫醯基氯(500 毫升)中之 6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4(1H)-喹唑啉(0.23 莫耳)的混合物，被攪拌並回流 5 小時，然後反應混合物被冷卻到 RT。溶劑在減壓下被蒸發，並且與甲苯共同蒸發。殘餘物被溶解在 DCM 中、並以飽和水性 NaHCO_3 溶液洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在 DIPE 中攪拌，所得沉澱以過濾收集，產生 55.4 克(95%)的中間體 85。

b)4-[(4-氯基-2-羥基苯基)胺基]-7-甲氧基-6-醋酸單氫氯酸 6-喹唑啉酯(中間體 86)的製備

在 2-丙醇(100 毫升)中之中間體 85(0.00696 莫耳)及 2-胺基-5-氯基-酚(0.0027 莫耳)的混合物，在攪拌下被加熱並於 85°C 下回流 4 小時，並且反應混合物被冷卻到 RT，然後所得沉澱被過濾掉，產生中間體 86，以單氫氯酸單離。

c)4-[[4-氯基-2-[(6-羥基己基)氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 87)的製備

在 DMA(20 毫升)中之中間體 86(0.00076 莫耳)溶液在

RT 亞攪拌，並且逐滴添加氫化鈉(0.00091 莫耳)，然後反應混合物被攪拌 30 分鐘，並且逐滴添加在 DMA(20 毫升)中之 5-溴基-1-己醇(0.00091 莫耳)溶液。反應混合物在 RT 下攪拌隔夜，並且添加水性 NH_4Cl 溶液(1 毫升)。反應混合物被倒入冰水中，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 HPLC 純化，然後產物部份被收集，並且溶液被蒸發，產生 0.030 克的中間體 87。

實例 A20

(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19 H -嘓啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-基)-硼酸(中間體 88)的製備

在 DMSO(5 毫升)中之化合物 6(0.0006 莫耳)、4,4,4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼茂(0.00066 莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈹(0.024 克)、碳酸鉀(0.00092 莫耳)及[1,1'-二苯基]-2-基二環己基-膦(0.024 克)的混合物，在 80°C 加熱下攪拌，然後並且反應混合物倒入冰-水中，並且攪拌 1 小時。所得沉澱被過濾掉，然後以管柱色層分析純化(沖提液：DCM/ CH_3OH 98/2 至 90/10)。純的部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.080 克(33%)的中間體 88。

實例 A21

a)5-[[[(4-氯基-5-氟基-2-硝基苯基)甲基]胺基]-1-戊醇(中間

體 89)的製備

在 EtOH(10 毫升)中之 4-氯基-5-氟基-2-硝基-苯醛(0.0098 莫耳)、戊醇胺(0.0098 莫耳)及肆(2-丙酸根)鈦(0.011 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌 1 小時，然後逐滴添加氫基硼酸鈉(0.015 莫耳)，然後反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜，並且添加水。混合物被攪拌 30 分鐘，並且沉澱被過濾掉。濾液被蒸發，並且殘餘物被溶解在 DCM 中、並以 H₂O 洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶液被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上的色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 2.3 克(48%)的中間體 89。

b)[5-(乙醯基氧基)戊基[(4-氯基-5-氟基-2-硝基苯基)甲基]-1,1-二甲基乙酯(中間體 90)的製備

在 DCM(20 毫升)中之中間體 89(0.0079 莫耳)溶液，以第三-丁基-氧基羰基酐溶液(0.082 毫升)處理 30 分鐘，並且反應混合物以 H₂O(2×20 毫升)洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物被溶解在醋酸酐(30 毫升)中，然後溶液以吡啶(5 毫升)處理，並攪拌過一個週末。溶劑被蒸發，並且與甲苯共同蒸發。殘餘物被收集，並且溶劑被蒸發，產生 1.4 克(40.9%)的中間體 90。

c)[5-(乙醯基氧基)戊基[(2-胺基-4-氯基-5-氟基苯基)甲基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 91)的製備

在 DCM(20 毫升)中之中間體 90(0.0016 莫耳)、Fe(0.009 莫耳)、及在甲苯(40 毫升)中之 NH₄Cl(0.0016 莫耳)、CH₃OH(40 毫升)及 H₂O(20 毫升)的混合物，被攪拌並回流

2 小時，然後反應混合物被冷卻，並且在 dicalite 矽藻土上過濾。濾液被蒸發，然後殘餘物以 DCM(50 毫升)稀釋，以 H₂O 洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 0.513 克(80%)的中間體 91。

d)[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基-5-氟基苯基]甲基][5-(乙醯基氧基)戊基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 92)的製備

在 2-丙醇(10 毫升)中之中間體 91(0.000379 莫耳)及 4-氯基-乙醯基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.000379 莫耳)的混合物，在 80°C 下油浴中加熱 3 小時，然後溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上的管柱色層分析純化(沖提液：DCM/CH₃OH 100/0 至 99/1)。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.148 克(63%)的中間體 92。

e)[[4-氯基-5-氟基-2-[(6-(羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]-苯基]甲基][5-羥基戊基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 93)的製備

在 CH₃OH(10 毫升)中之中間體 92(0.000239 莫耳)溶液，以在 H₂O(1 毫升)之 K₂CO₃(0.00051 莫耳)溶液處理。反應混合物被攪拌隔夜，然後混合物以醋酸中和，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 DCM 稀釋，並且以 H₂O 洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 0.120 克(93,7%)的中間體 93。

實例 A22

a) 4-[[2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙基]胺基]-1-丁醇(中間體 94)的製備

1-胺基-4-丁醇(0.0300 莫耳)在 N₂ 中、RT 下被添加到 2-丙醇(30 毫升)及分子篩(8 克)的攪拌懸浮液中，然後逐滴添加在 2-丙醇(10 毫升)中之 4-氯基-2-硝基苯乙醯基醛(0.0100 莫耳)中。混合物被攪拌 90 分鐘，並且逐滴添加三乙醯氧基氫化硼(0.120 莫耳)(產生氣體)。反應混合物被攪拌隔夜，並且以 6 當量濃度 HCl 酸化至 pH<2。添加飽和水性 NaHCO₃ 溶液至 pH 10，並且所得混合物在 dicalite 矽藻土上過濾。殘餘物以 2-丙醇洗滌，並且在熱 EtOAc 中攪拌，然後此混合物在 dicalite 矽藻土上過濾，濾液在減壓下被蒸發。殘餘物在 EtOAc 中吸收，並且此混合物以 1 當量濃度 HCl(250 毫升)萃取，然後層分，產生水層(*)及有機層(1)。

(*)水層被分離、以 K₂CO₃ 中和並且以 EtOA 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發，產生中間體 94(部份 1)。

有機層(1)被乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上的色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生中間體 94(部份 2)。產物部份被收集(100%)。

b) [2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙基](4-羥基丁基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 95)的製備

在 DCM(10 毫升)中之中間體 94(0.0015 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌，並且逐滴添加在 DCM(5 毫升)中之二碳

酸雙(1,1-二甲基乙酯)(0.0015 莫耳)溶液，然後反應混合物被攪拌 1 小時，並添加在 DCM(5 毫升)中之二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(0.0015 莫耳)額外溶液。反應混合物被攪拌 1 小時，並以水洗滌 2 次。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發乾，產生 0.56 克的中間體 95。

c)[4-(乙醯基氧基)丁基][2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 96)的製備

在醋酸酐(10 毫升)中之中間體 95(0.0015 莫耳)及吡啶(0.015 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌 18 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發，並且與甲苯共同蒸發。殘餘物在氧化矽膠上(沖提液： $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 至 98/2)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.2 克(33%)的中間體 96。

d)[4-(乙醯基氧基)丁基][2-(2-胺基-4-氯基苯基)乙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 97)的製備

在 THF(40 毫升)中之中間體 96(0.0005 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(0.1 克)做為催化劑、在噻吩(0.1 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生(全量產率)中間體 97。

e)[4-(乙醯基氧基)丁基][2-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基苯基)乙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 98)的製備

在 2-丙醇(15 毫升)中之中間體 97(0.0005 莫耳)及 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0005 莫耳)的溶液，在 80°C 下攪拌 2 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發。粗製殘餘

物在氧化矽膠上的快速管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 99.8/0.2 至 96/4)純化。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.150 克的中間體 98。

f)2-[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]苯基]乙基](4-羥基丁基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 99)的製備

在甲醇(20 毫升)及 H₂O(2 毫升)中之中間體 98(0.0025 莫耳)及 K₂CO₃(0.0005 莫耳)混合物，在 50°C 下攪拌 18 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。水層以醋酸中和，並且產物以 DCM 萃取。萃取物以水洗滌、乾燥(MgSO₄)，並且濾液被蒸發，產生 0.130 克的中間體 99。

實例 A23

a)4-氯基-1-(3-氯基丙氧基)-2-硝基苯(中間體 100)的製備

在 RT 下分部份添加碳酸鉀(0.15 莫耳)到 2-丙醇(500 毫升)中之 4-氯基-2-硝基酚(0.1 莫耳)混合物中。混合物被攪拌並且被回流 2 小時。逐滴添加 1-溴基-3-氯基丙烷(0.11 莫耳)，並且反應混合物被攪拌且回流 45 分鐘。添加額外的 1-溴基-3-氯基丙烷(0.44 莫耳)、續以添加碘化鉀(1 克)，並且反應混合物被攪拌且回流隔夜。所得之混合物被過濾，並且過濾殘餘物以 2-丙酮洗滌。濾液在減壓下被蒸發，並且以在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：己烷/EtOAc 80/20)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 17.30 克(69%)的中間體 100。

b)2-[[3-(4-氯基-2-硝基苯氧基)丙基][2-(4-嗎啉基)乙基]胺

基]-乙醇(中間體 101)的製備

在乙腈(150 毫升)中之 2-(2-嗎啉基乙基胺基)-乙醇(0.0083 莫耳)、中間體 100(0.0085 莫耳)及碳酸鈉(0.016 莫耳)的混合物，在回流溫度下攪拌 92 小時，並且反應混合物被過濾掉。濾液在減壓下被蒸發，並且殘餘物在氧化矽膠上(沖提液：DCM/CH₃OH/NH₃)99/1 至 95/5)純化。產物部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.4 克(44%)的中間體 101。

c)2-[[3-(4-氯基-2-硝基苯氧基)丙基][2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]-醋酸乙醇(中間體 102)的製備

吡啶(0.036 莫耳)被添加到在醋酸酐(25 毫升)中之中間體 101(0.0036 莫耳)的混合物中，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.6 克(100%)的中間體 102。

d)2-[[3-(2-胺基-4-氯基苯氧基)丙基][2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]-醋酸乙醇(中間體 103)的製備

在 THF(50 毫升)中之中間體 102(0.0037 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液在減壓下被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上的色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 96/4)純化。產物部份被收集，並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.88 克(60%)的中間體 103。

e)4-[[2-[[3-(2-(乙醯基氧基)乙基)[2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]

胺基]丙氧基]-5-氯基苯基]胺基]-7-甲氧基醋酸 6-喹唑啉酯
(中間體 104)的製備

在 2-丙醇(100 毫升)中之中間體 103(0.0021 莫耳)及 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基喹唑啉(0.0021 莫耳)的混合物，在回流溫度下攪拌 4 小時，並且添加 DIPEA(0.3 毫升)，然後反應混合物被攪拌並回流 2 小時。最後，溶劑在減壓下被蒸發，產生殘餘物。殘餘物(I)(最多 0.0021 莫耳)、參(α -[(1,2- α : 4,5- α)-(1E,4E)-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮])二-鈹(=Pd(DBA)₃)(0.00013 莫耳)、[1,1'-二萘-2,2'-二基雙[二苯基-膦(=BINAP)](0.00026 莫耳)及氧化鈣的混合物在二噁茂(40 毫升)中在 130°C 下攪拌 16 小時，然後反應混合物在 dicalite 矽藻土上過濾。濾液在減壓下被蒸發，並且殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液: DCM/CH₃OH 98/2 至 90/10)純化。產物部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.480 克(37%)的中間體 104。

f)4-[[5-氯基-2-[(2-羥基乙基)[2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]丙氧基]苯基]胺基]-7-甲氧基醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 105)的製備

在甲醇(20 毫升)及水(2 毫升)中之中間體 104(0.00073 莫耳)及碳酸鉀(0.0057 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌 16 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發，並且殘餘物在水中被吸收，並且水層以 DCM 洗滌、以醋酸酸化直到 pH 7，以 DCM 萃取。有機層被乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 0.250 克(64%)的中間體 105。

實例 A24

a) 4-氯基-N-(6-羥基己基)-2-硝基-苯醯胺(中間體 106)的製備

1,1'-羰基雙-1 H -咪唑(0.01 莫耳)在 RT 下、被逐滴添加到在 DCM(40 毫升)中之 4-氯基-2-硝基-苯甲酸(0.01 莫耳)的混合物中，然後在 RT 下逐滴添加 6-羥基己基胺(0.01 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。混合物以水(40 毫升)及 HCl(1 當量濃度、40 毫升)洗滌。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.7 克(57%)的中間體 106。

b) N-[6-(乙醯基氧基)己基]-4-氯基-2-硝基-苯醯胺(中間體 107)的製備

吡啶(0.057 毫升)在 RT 下被逐滴添加到在醋酸酐(26.7 毫升)之中間體 106(0.0057 莫耳)的混合物，並且反應混合物在 RT 下被攪拌 1 小時。最後，溶劑在減壓下被蒸發，並且殘餘物在水中被吸收，然後混合物以甲苯萃取。有機層被分離、被乾燥、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 1.8 克(92%)的中間體 107。

c) N-[6-(乙醯基氧基)己基]-2-胺基-4-氯基-苯醯胺(中間體 108)的製備

在 THF(40 毫升)中之中間體 107(0.023 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)存在下氫化。然後反應混合物被蒸發過濾掉，濾液被過濾

掉並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物再被氫化，在 H_2 (3 當量) 吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液在減壓下被蒸發，產生 1.56 克 (94%) 的中間體 108。

d) N -[6-(乙醯基氧基)己基]-2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-4-氯基-苯醯胺(中間體 109)的製備

在 2-丙醇(100 毫升)中之中間體 108(0.0042 莫耳)及 4-氯基-6-乙醯基氧基-7-甲氧基喹啉(0.0042 莫耳)的混合物，在 50°C 下攪拌 16 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/ CH_3OH 99/1 至 90/10)純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 1.3 克 (59%) 的中間體 109。

e) 4-氯基- N -[6-(乙醯基氧基)己基]-2-[[6-(羥基-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-苯醯胺(中間體 110)的製備

中間體 109(0.0023 莫耳)及碳酸鉀(0.0046 莫耳)在水(2 毫升)及甲醇(20 毫升)攪拌，在 50°C 下攪拌 16 小時，然後反應混合物被濃縮。並且殘餘物以醋酸酸化，並且水層以 DCM 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.99 克 (97%) 的中間體 110。

實例 A25

a) [[(4-溴基-2-硝基苯基)甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸苯基甲酯(中間體 111)的製備

氯基甲酸苯基甲酯(0.033 莫耳)在 RT 下被逐滴添加到中間體 50(最多 0.0022 莫耳)及三乙胺(0.04 莫耳)在

DCM(100 毫升)的混合物中，並且反應混合物在 RT 下攪拌。添加水(100 毫升)，並且混合物在 RT 下攪拌 30 分鐘。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 99.5/0.5)純化。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 6.8 克(68%)的中間體 111。

b)[[2-胺基-4-溴基苯基]甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸苯基甲酯(中間體 112)的製備

在 EtOAc(200 毫升)中之中間體 111(0.015 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(2 克)做為催化劑、在噻吩(3 毫升)存在下氫化 40 小時。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液在減壓下被蒸發，產生 6.3 克的中間體 112。

c)[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-溴基苯基]甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸苯基甲酯.HCl(1:1)(中間體 113)的製備

在 2-丙醇(適量)中之 6-乙醯基氧基-4-氯基-7-甲氧基-4-喹唑啉(0.015 莫耳)溶液，在 60°C 下被添加到在 2-丙醇(適量)中之中間體 112(0.015 莫耳)溶液中，並且反應混合物在 70°C 下攪拌 1 小時。溶劑在減壓下被蒸發，並且所得之殘餘物在己烷中攪拌。所得沉澱被過濾掉並且被乾燥，產生 9.35 克(98%)的中間體 113，以氫氯酸鹽(1:1)單離。

d)[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-溴基苯基]甲基](5-氯基戊基)-胺甲酸苯基甲酯(中間體 114)的製備

甲烷磺醯氯(0.12 莫耳)，在 RT 下被添加到在 1-甲基-2-吡咯酮(50 毫升)中之中間體 113(0.0125 莫耳)溶液中，並且反應混合物在 90°C 下攪拌 1 小時。混合物被例入水(300 毫升)中，並且水層以 EtOAc(3×100 毫升)萃取。有機層被分離、以水(2×100 毫升)洗滌、乾燥、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。所得殘餘物以管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 99.5/0.5 至 94/6)純化。純的部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 3.9 克的中間體 114。

實例 A26

a)N-[(4-氯基-2-硝基苯基)乙醯基]胺基乙酸乙酯(中間體 115)的製備

在 DCM(50 毫升)中之 4-氯基-2-硝基苯醋酸(0.0051 莫耳)及 1-羥基-1H-苯并三唑(0.0051 莫耳)淤漿，以 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.0051 莫耳)處理，然而在 10 分鐘之後，添加 DIPEA(0.0051 莫耳)，續以胺基乙酸乙酯氫氯酸鹽(0.0051 莫耳)。反應混合物被攪拌 2 小時，並且以水(50 毫升)、Na₂CO₃ 溶液(30 毫升)及 1 當量濃度 HCl 洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。添加 DIPE(100 毫升)以獲得殘餘物，並且在攪拌之後，所得固體被收集，產生 1.1 克的中間體 115。

b)N-[(2-胺基-4-氯基苯基)乙醯基]胺基乙酸乙酯(中間體 116)的製備

在 THF(250 毫升)中之中間體 115(0.023 莫耳)的混合

物，以 Pt/C(2 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。所得殘餘物被懸浮於 DIPE 中，然後懸浮液在沸騰溫度下攪拌、冷卻並且所要產物被收集，產生 6.2 克的中間體 116。

c)N-[(2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]-4-氯基苯基]乙醯基]胺基乙酸乙酯(中間體 117)的製備

在 2-丙醇(5 毫升)中之中間體 85(0.00050 莫耳)及中間體 116(0.00050 莫耳)的混合物，在 80°C (油浴溫度)下、壓力管中攪拌 16 小時，然後反應混合物被過濾，並且過濾殘餘物被空氣乾燥，產生 0.165 克的中間體 117。

d)N-[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]苯基]乙醯基]胺基乙酸乙酯(中間體 118)的製備

在 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7 當量濃度)(50 毫升)中之中間體 117(0.0244 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌隔夜，然後溶劑在 RT、減壓下被蒸發，所得之殘餘物在 60°C 下被乾燥(真空)隔夜，產生 8.2 克(75%)的中間體 118。

e)N-[[4-氯基-2-[[6-[3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]苯基]乙醯基]胺基乙酸乙酯(中間體 119)的製備

在 DMA(20 毫升)中之中間體 118(0.00308 莫耳)及碳酸鉍(0.00154 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 1 小時，然後添加 N-(3-溴基丙基)胺甲酸酯(0.00308 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。添加額外的 N-(3-溴基丙基)胺

甲酸酯(0.00308 莫耳)，所得之混合物在 RT 下攪拌隔夜。混合物被過濾並且過濾殘餘物以 DMA 洗滌。濾液被組合並且在減壓下被濃縮。粗製濃縮物以管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 100/0 至 95/5)純化。純的產物部份被收集並且溶劑在減壓下被蒸發，產生中間體 119。

f)N-[[2-[[6-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]氨基]-4-氯基苯基]乙醯基]-氨基乙酸乙酯(中間體 120)的製備

在 TFA(50 毫升)及 DCM(50 毫升)中之中間體 119(0.003 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 1 小時，然後反應混合物在減壓下被濃縮，並且以此濃縮物用於下一個反應步驟中，而無進一步純化，產生中間體 120。

g)N-[[2-[[6-(3-氨基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基]氨基]-4-氯基苯基]乙醯基]-氨基乙酸(中間體 121)的製備

在乙醇(15 毫升)及水(1 毫升)中之中間體 120(0.003 莫耳)的混合物被攪拌 2 小時，然後以此反應混合物用於下一個反應步驟中，而無進一步純化，產生中間體 121。

實例 A27

a)5-[[[(4-溴基-5-氟基-2-硝基苯基)甲基]氨基]1-戊醇(中間體 122)的製備

在 N₂ 反應：在 1,2-二氯-乙烷(150 毫升)中之 4-溴基-5-氟基-2-硝基苯醛(0.0379 莫耳)及 5-氨基-1-戊醇(0.0379 莫耳，97%)的混合物被攪拌 20 分鐘，並且在 RT 下添加

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.0417 莫耳)，然後反應混合物在 RT 下攪拌 (2 小時之後，添加額外的 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (適量)。混合物以飽和 NaHCO_3 溶液洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物以管柱色層分析(沖提液： $\text{DCM}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)90/10$)純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 10.5 克的中間體 122。

b)[(4-溴基-5-氟基-2-硝基苯基)甲基]胺基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 123)的製備

在 DCM (200 毫升)中之二碳酸雙(1,1-二甲基乙基)酯 (0.034 莫耳)的溶液，被逐滴添加到在 DCM (200 毫升)中之中間體 122(0.031 莫耳)的混合物中，並且所得之混合物被反應 4 小時。反應混合物被以水洗滌，並且有機層被分離。然後有機層被乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物以管柱色層分析(沖提液： $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)純化。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，並且與甲苯共同蒸發，產生 9.8 克的中間體 123。

c)[(2-胺基-4-溴基-5-氟基苯基)甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 124)的製備

在 EtOAc (100 毫升)中之中間體 123(0.0022 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(適量)存在下氫化 40 小時。在 H_2 (3 當量)吸收之後，反應混合物在 dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被蒸發。殘餘物以管柱色層分析(沖提液： $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.623 克的中間體 124。

d)[(2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-溴基-5-氟基苯基)甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 125)的製備

在乙腈(3 毫升)中之中間體 85(0.00154 莫耳)的混合物，被加溫到 60°C，並且在 60°C 下逐滴添加在乙腈(3 毫升)中之中間體 124(0.00154 莫耳)的溶液。反應混合物在 60°C 下被攪拌 30 分鐘，然後冷卻至 RT。溶劑被蒸發，並且殘餘物在 Biotge 上管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH)而純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.800 克的中間體 125。

e)[[4-溴基-5-氟基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]甲基](5-羥基戊基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 126)的製備

在水(5 毫升)中之碳酸鉀(0.00105 莫耳)溶液被逐滴添加到在甲醇(50 毫升)中之中間體 125(0.00105 莫耳)的混合物中，然後反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。溶劑被蒸發並且殘餘物以 DCM 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物以在 Biotge 上管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH)純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.590 克的中間體 126。

f)17-溴基-16-氟基-9,10,11,12,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙炔二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因-13(8H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 127)的製備

在乾 THF(70 毫升)中 ADPP(0.00166 莫耳)的混合物，

在 N_2 下在冰浴上冷卻到 5°C ，然後添加三丁基磷(0.00166 莫耳)，並且混合物在 5°C 下攪拌 5 分鐘。在乾 THF(10 毫升)中之中間體 126(0.00055 莫耳)的溶液被緩慢逐滴地添加，並且反應混合物在 5°C 下攪拌 20 分鐘，然後被容許冷卻達到 RT。混合物在 RT 下攪拌 3 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物以管柱色層分析(沖提液：DCM/ CH_3OH)純化。純的產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生中間體 127。

實例 A28

a) N-[[2-[[6-(2-溴基乙氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯苯基]乙醯基]-胺基乙酸乙酯(中間體 128)的製備

在 DMF(120 毫升)中之中間體 118(0.0138 莫耳)及碳酸鉍(0.0690 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 30 分鐘，然後添加 1,2-二溴基-乙烷(0.117 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌隔夜。溶劑在減壓下被濃縮，並且殘餘物與甲苯共同蒸發，所得之殘餘物在 DIPE 中攪拌並且所要產物被過濾掉，產生 6.9 克(91%)的中間體 128。

b) N-[[4-氯基-2-[[7-甲氧基-6-[2-[[2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]乙氧基]-4-喹唑啉基]胺基]苯基]乙醯基]-胺基乙酸乙酯(中間體 129)的製備

在乙醇(20 毫升)中之中間體 128(0.00181 莫耳)及 4-嗎啉乙烷胺(0.00907 莫耳)的混合物，在微波烘箱、 100°C 下加熱 90 分鐘，然後反應混合物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.39 克(36%)的

中間體 129。

c) N-[[4-氯基-2-[[7-甲氧基-6-[2-([[2-(4-嗎啉基)乙基]胺基]乙氧基)-4-喹啉基]胺基]苯基]乙醯基]-胺基乙酸(中間體 130)的製備

在乙醇(20 毫升)及水(20 毫升)中之中間體 129(0.00065 莫耳)及 LiOH.H₂O(0.0032 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 2 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發，產生中間體 130(以此用於下一個反應步驟中，而無進一步純化)。

實例 A29

a) 4-氟基苯甲酸 5-[(4-氟基苄醯基)胺基]-2-硝基苯酯(中間體 131)的製備

在 DCM(100 毫升)中的 5-胺基-2-硝基酚(0.032 莫耳)及三乙胺(0.065 莫耳)溶液，在 RT 下攪拌，然後逐滴添加在 DCM(10 毫升)中的 4-氟基苄醯氯(0.065 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 天。混合物以 1 當量濃度 HCl 洗滌 2 次及水一次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物在乙醇/己烷(50/50)中攪拌、被過濾掉並且被乾燥，產生 5.25 克的中間體 131。

b) 4-氟基-N-(3-羥基-4-硝基苯基)苄醯胺(中間體 132)的製備

在甲醇(80 毫升)中之中間體 131(0.0132 莫耳)的混合物在 RT 下攪拌，然後添加在甲醇(10 毫升)中之 NaOCH₃ 30%(0.0132 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌 30 分鐘，並且有機溶劑在減壓下被蒸發。所得濃縮物在 1 當量濃度 HCl

中攪拌，然後所得沉澱被過濾掉、以水洗滌並且在 60°C 下乾燥(真空)，產生 3.3 克的中間體 132。

c)N-[3-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-4-硝基苯基]-4-氟基苯醯胺(中間體 133)的製備

在 DMA(100 毫升)中之中間體 132(0.011 莫耳)及碳酸鉀(0.012 莫耳)的混合物，在 60°C 下攪拌 1 小時，然後添加醋酸 6-溴基己酯(0.012 莫耳)，並且在 60°C 下攪拌 18 小時。添加額外的 6-溴基己酯(0.300 克)，並且混合物被再攪拌 5 小時。所得混合物被倒入冰水中，並且以 EtOAc 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發，產生 4.6 克的中間體 133。

d)N-[3-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-4-胺基苯基]-4-氟基苯醯胺(中間體 134)的製備

在封閉容器中之甲醇(75 毫升)裡之中間體 133(0.0024 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 10%(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化隔夜。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，產生濾液(I)。在封閉容器中之 THF(75 毫升)裡之中間體 133(0.0024 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 10%(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且產生濾液(II)。濾液(I)及濾液(II)被組合，並且在減壓下被蒸發，產生 1.85 克的中間體 134。

e)N-[3-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-4-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]-4-氟基苯醯胺(中間體 135)

的製備

在 2-丙醇(80 毫升)中之中間體 85(0.0048 莫耳)及中間體 134(0.0048 莫耳)的混合物，在 80°C 下被攪拌 1 小時，然後所得沉澱被過濾掉、洗滌並且乾燥，產生 1.15 克的中間體 135。

f)4-氟基-N-[3-[[6-(乙醯基氧基)己基]氧基]-4-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]-苯醯胺(中間體 136)的製備

在水(4 毫升)及甲醇(40 毫升)中之中間體 135(0.0019 莫耳)及碳酸鉀(0.0038 莫耳)的溶液，在 50°C 下攪拌 1 小時，然後添加在水(2 毫升)中之碳酸鉀(0.26 克)的溶液，並且反應混合物被攪拌 4 小時。溶劑在減壓下被蒸發，並且所得殘餘物被溶解於醋酸(100%)中。在攪拌 30 分鐘之後，溶劑被蒸發，並且粗製殘餘物在 DCM 中攪拌。所形成沉澱被過濾掉、洗滌，並且在水中攪拌。所獲得之沉澱被過濾掉、洗滌並且在 60°C 下乾燥(真空)，產生 0.650 克(66%)的中間體 136。

實例 A30

a)N-[(4-氟基-2-硝基苯基)乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 137)的製備

在 DCM(20 毫升)中之 4-氟基-2-硝基苯醋酸(0.00456 莫耳)、1-羥基-1 H -苯并三唑(0.00456 莫耳)、1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.00456 莫耳)及 DIPEA(0.00456 莫耳)混合物，在

RT 下被攪拌 15 分鐘，然後添加 2-甲基苯胺乙酯(0.00456 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下被攪拌過一個週末、以飽和碳酸鉀溶液洗滌 2 次、1 當量濃度 HCl 洗滌 2 次及水洗一次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生中間體 117。

b)N-[(2-氨基-4-氯基-2-硝基苯基)乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 138)的製備

在乙醇(25 莫耳)及 THF(25 毫升)中之中間體 137(0.000456 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.3 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生 0.65 克的中間體 138。

c)N-[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]氨基-4-氯基苯基]乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 139)的製備

在乙腈(25 毫升)中之中間體 138(0.0022 莫耳)及中間體 85(0.0022 莫耳)的混合物，在 80°C 下被攪拌 2 小時。溶劑被蒸發並且所得殘餘物以快速管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 100/0 至 95/5)純化，然後產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 0.68 克的中間體 139。

d)N-[[4-氯基-2-[[6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]氨基]苯基]乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 140)的製備

在 CH₃OH/NH₃ (7 當量濃度)(10 毫升)及甲醇(10 毫升)中之中間體 139(0.0013 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌 18 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發，產生 0.600 克的中間體

140。

e)N-[[4-氯基-2-[[6-[2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]乙氧基]-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 141)的製備

在 DMA(20 毫升)中之中間體 140(0.0013 莫耳)及碳酸鉍(0.0063 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 45 分鐘，然後添加(2-溴乙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.0014 莫耳)，並且混合物被攪拌 4 小時。添加額外的(2-溴乙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.0014 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜。所得沉澱被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生中間體 141(全量，以此用於下一個反應步驟中)。

f)N-[[2-[[6-(2-胺基乙氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯苯基]乙醯基]-2-甲基苯胺乙酯(中間體 142)的製備

在 TFA(15 毫升)及 DCM(15 毫升)中之中間體 141(0.0013 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌 1 小時，然後溶劑被蒸發，產生 0.670 克的中間體 142。

g)N-[[2-[[6-(2-胺基乙氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯苯基]乙醯基]-2-甲基苯胺(中間體 143)的製備

在乙醇(20 毫升)及水(1 毫升)中之中間體 142(0.0013 莫耳)及 LiOH.H₂O(0.0039 莫耳)的混合物被加熱，並且在 40°C 下攪拌 1 小時，然後添加額外的 LiOH.H₂O(0.01192 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 3 小時。再添加 LiOH.H₂O(0.00477 莫耳)，並且所得之混合物在 40°C 下攪拌 1 小時。最後，溶劑在減壓下被蒸發，產生中間體 143(全量)。

實例 A31

a) N-[(2-胺基-4-氯苯基)甲基]-β-丙胺酸甲酯(中間體 144)的製備

在甲醇(100 毫升)中之 β-丙胺酸甲酯氫氯酸鹽(0.020 莫耳)、4-氯基-2-硝基苯醛(0.010 莫耳)及氟化鉀(0.019 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升、4%在 2-丙醇中)存在下氫化 4 小時。在 H₂(4 當量)吸收之後，反應混合物在 dicalite 矽藻土上過濾，然後濾液以 DCM 洗滌並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物被溶解於甲醇中，並且以此用於下一個反應步驟中，產生中間體 144。

b) N-[(2-胺基-4-氯苯基)甲基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]β-丙胺酸甲酯(中間體 145)的製備

二碳酸第三-丁酯(0.060 莫耳)被添加到中間體 144(0.020 莫耳)中，並且反應混合物被攪拌 1 小時，然後添加 NH₃/CH₃OH，並且混合物被攪拌 1 小時。溶劑被蒸發，並且乾燥的殘餘物在氧化矽膠上過濾、以 DCM 為沖提液。過濾殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 1.206 克(36%)的中間體 145。

c) N-[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯苯基]甲基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]β-丙胺酸甲酯(中間體 146)的製備

在乙腈(40 毫升)中之中間體 145(0.0035 莫耳)的溶液被加熱到 80°C，然後添加中間體 85(0.0035 莫耳)，並且反應

混合物在 80°C 下被攪拌 4 小時。最後，溶劑被蒸發至乾，產生中間體 146(以此用於下一個反應步驟中)。

d)N-[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]甲基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]β-丙胺酸甲酯(中間體 147)的製備

NH₃/CH₃OH(7 當量濃度)(0.035 莫耳)被添加到在甲醇(5 毫升)中之中間體 146(0.0035 莫耳)的溶液中，並且反應混合物在 RT 下被攪拌 30 分鐘。溶劑被蒸發，並且所得之殘餘物被溶解於甲醇中。添加 DIPE，並且所得沉澱被過濾掉並且乾燥，產生 0.9125 克。第二次收穫以添加庚烷到濾液而獲得，產生 0.8794 克(共 93%)的中間體 147。

e)N-[[4-氯基-2-[[6-[3-1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]丙氧基]-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]甲基]-N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]β-丙胺酸甲酯(中間體 148)的製備

碳酸鉍(0.00775 莫耳)被添加到在乾 DMF(15 毫升)中之中間體 147(0.00155 莫耳)溶液裡，並且混合物在 RT 下被攪拌 15 分鐘，然後添加(3-溴丙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.00155 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜。所得殘餘物被溶解於 DCM 中。此溶液被緩慢地過濾，並且濾液以 DCM 洗滌，產生中間體 148(以此用於下一個反應步驟中)。

f)N-[[2-[[6-(3-胺基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]4-氯基苯基]甲基]-β-丙胺酸氫氯酸鹽(1:1)(中間體 149)的製

備

將水(4 毫升)添加到在二噁茂(10 毫升)中之中間體 148(0.00155 莫耳)溶液裡，然後添加氫氯酸(4 毫升，36-38%)，並且反應混合物被攪拌，直到氣體的產生停止。添加額外的氫氯酸(2 毫升，36-38%)，並且反應混合物在封閉容器中攪拌 8 小時。最後，溶劑被蒸發，產生中間體 149(以此用於下一個反應步驟中)。

實例 A32

a) 1-[(4-氯基-2-硝苯基)甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 150)的製備

肆(2-丙酸根)鈦(0.011 莫耳)被添加到在 DCM(30 毫升)中之 D-)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯氫氯酸鹽(0.010 莫耳)及在 DCM(30 毫升)中之(0.010 莫耳)4-氯基-2-硝基苯醛(0.010 莫耳)溶液裡，然後混合物在 RT 下被攪拌 1 小時，然後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.011 莫耳)。反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時，然後添加水。混合物在 P2 玻璃濾器上過濾，並且以 DCM 洗滌，然後有機層被分離，並且水層以 DCM 萃取 2 次。有機層被組合、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生中間體 150(如此地被用於下一個反應步驟)。

b) 1-[(2-胺基-4-氯基-2-硝苯基)甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 151)的製備

在乙醇(100 毫升)及 THF(50 毫升)中之中間體 150(0.01 莫耳)的混合物，以 Pt/C(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升、

4%在 DIPE 中)存在下氫化。在 H_2 (3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且有機溶劑被蒸發。所得濃縮物被過濾掉，並且過濾殘餘物以水洗滌，在烘箱中乾燥，產生 1.0453 克(34%)的中間體 151。濾液以 DCM 洗滌並且水層以 DCM 萃取。然後有機層被乾燥並於碳酸鉀上過濾，產生 0.0480 克的中間體 151。

c)1-[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基苯基]甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 152)的製備

中間體 85(0.001 莫耳)被添加到在 2-丙醇(適量)中之中間體 151(0.001 莫耳)溶液裡，並且反應混合物被攪拌 2 小時，並且溶劑被蒸發。添加額外的中間體 85(0.0185 莫耳)到先前製備的反應混合物中，然後混合物被再攪拌一小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 152。

d)1-[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基]甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 153)的製備

NH_3/CH_3OH (10 毫升)被添加到中間體 152(0.001 莫耳)中，並且反應混合物被搖晃 1 小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 153(如此地被用於下一個反應步驟)。

e)1-[[4-氯基-2-[[6-(3-氰基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]苯基]甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 154)的製備

中間體 153(0.0005 莫耳)、4-溴基-丁烷腈(0.04 毫升)

及碳酸鉍(0.815 克)的混合物，在 RT 下被攪拌隔夜，並且反應混合物在 50°C 下攪拌 30 分鐘。添加額外的 4-溴基-丁烷腈(0.009 毫升)，且反應混合物在 RT 下攪拌 4 小時，且在 50°C 下再 15 分鐘。溶劑被蒸發，並且殘餘物被溶解於 DCM 中。此溶液在 dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被蒸發，產生中間體 154。

f) 1-[[2-[[6-(4-胺基丁氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基)胺基]-4-氯苯基]甲基]-(R)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 155)的製備

在 CH₃OH/NH₃ (40 毫升)中之中間體 154(0.0005 莫耳)在 14°C 下、以雷尼鎳(催化量)做為催化劑、在噻吩(0.1 毫升)存在下氫化。在 H₂(2 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生中間體 155。

g) 1-[[2-[[6-(4-胺基丁氧基)-7-甲氧基-4-喹啉基)胺基]-4-氯苯基]甲基]-(R)脯胺酸.TFA(1:1)(中間體 156)的製備

在 TFA/DCM/TIS(90/8/2)(5 毫升)中之中間體 155(殘餘量)的溶液被攪拌 7-8 小時，然後溶劑被蒸發，並且所得之殘餘物在烘箱中被乾燥隔夜，產生中間體 156，以三氟醋酸鹽單離。

實例 A33

a) 1-[(4-氯基-5-氟基-2-硝苯基)甲基]-(S)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 157)的製備

在 DCM(30 毫升)中之 L-脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(0.010

莫耳)及 4-氯基-5-氟基-2-硝基-苯醛(0.010 莫耳)的溶液，被冷卻到 0°C，並且添加肆(2-丙酸根)鈦(0.010 莫耳)，然後反應混合物在 RT 下被攪拌 1 小時，並且添加 NaBH(OAc)₃ (0.011 莫耳)。反應混合物在 RT 下攪拌 3 小時，並且添加額外的肆(2-丙酸根)鈦(0.010 莫耳)及 NaBH(OAc)₃ (0.010 莫耳)。所得混合物在 RT 下被攪拌 6 小時。添加水，並且混合物被過濾，並且有機層被分離、過濾掉並且溶劑被蒸發。產生中間體 157(如此地被用於下一個反應步驟)。

b) 1-[(2-胺基-4-氯基-5-氟基苯基)甲基]-(S)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 158)的製備

在 EtOAc 醇(150 毫升)中之中間體 157(0.009 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升、4%在 DIPE 中)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且有機溶劑被蒸發。所得濃縮物被過濾掉、以水洗滌並且乾燥，產生 1.1286 克(34%)的中間體 158。

c) 1-[[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基-5-氟基苯基)甲基]-(S)脯胺酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 159)的製備

中間體 85(0.001 莫耳)被添加到在 2-丙醇(適量)中之中間體 158(0.001 莫耳)溶液裡，然後反應混合物被攪拌 2 小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 159(如此地被用於下一個反應步驟)。

d) 1-[[4-氯基-5-氟基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基]甲基]-(S)脯氨酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 160)的製備

$\text{NH}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$ (10 毫升)被添加到中間體 159(0.001 莫耳)中，並且反應混合物被搖晃 1 小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 160(如此地被用於下一個反應步驟)。

e) 1-[[4-氯基-2-[[6-[3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]丙氧基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]-5-氟基苯基]甲基]-(S)脯氨酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 161)的製備

中間體 160(0.0005 莫耳)、(3-溴基丙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.12328 毫升)及碳酸鉍(0.815 克)的混合物，在 RT 下被攪拌隔夜，並且反應混合物在 50°C 下攪拌 30 分鐘。添加額外的(3-溴基丙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.013 克)，且反應混合物在 RT 下攪拌 4 小時，且在 50°C 下再 15 分鐘。溶劑被蒸發，並且殘餘物被溶解於 DCM 中。此溶液在 dicalite 矽藻土上過濾，並且濾液被蒸發，產生中間體 161。

f) 1-[[2-[[6-(3-胺基丙氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]-4-氯基-5-氟苯基]甲基]-(S)脯氨酸.TFA 鹽(1:1)(中間體 162)的製備

在 TFA/DCM/TIS(90/8/2)(25 毫升)中之中間體 161(殘餘量)的溶液被攪拌隔夜，然後溶劑被蒸發，並且所得之殘餘物在 80°C 烘箱中被乾燥隔夜，產生中間體 162，以三氟醋酸鹽單離。

實例 A34

a)N-[(2-胺基-4-氯基苯基)甲基]-5-己醯胺(中間體 163)的製備

在 DCM(100 毫升)中之 5-己酸(0.0075 莫耳)及 PL-DCC 樹脂(0.015 莫耳; Polymer Laboratories: 3417)的混合物, 在 RT 下攪拌 15 分鐘, 然後添加 2-胺基-4-氯基苯甲烷胺(0.01125 莫耳), 並且所得混合物被攪拌 3 小時。添加聚苯乙烯甲基異氰酸酯(0.01125 莫耳; Novabiochem: 01-64-0169)之後, 反應混合物被攪拌 4 小時、過濾然後溶劑被蒸發, 產生 1.43 克(76%)的中間體 163。

b)N-[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基]甲基]-5-己醯胺(中間體 164)的製備

在 2-丙醇(20 毫升)中之中間體 163(0.0057 莫耳)及中間體 85(0.0052 莫耳)的溶液, 在 80°C 下攪拌 5 小時, 然後混合物被冷卻。添加在甲醇(20 毫升)中之 7 當量濃度 NH₃, 並且反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時。最後, 溶劑被蒸發, 產生 1.5 克的中間體 164。

c)N-[[4-氯基-2-[[7-甲氧基-6-(4-戊烯氧基)-4-喹唑啉基)胺基]苯基]甲基]-5-己醯胺(中間體 165)的製備

在 DMF(20 毫升)中之中間體 164(0.0018 莫耳)及碳酸鉀(0.0090 莫耳)的混合物被攪拌 15 分鐘, 然後添加 5-溴基-1-戊烯(0.0021 莫耳), 並且反應混合物在 RT 下攪拌隔夜。添加水及 DCM, 並且層被分離。有機層以 10%檸檬酸溶液及鹽水洗滌, 然後被乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。然

然後殘餘物(0.694 克)以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.270 克的中間體 165。

實例 A35

a)[1-[[[4-氯基-2-硝基苯氧基)甲基]胺基]羰基]-3-丁烯基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 166)的製備

六氟磷酸(1-)-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-苯并三唑鹽 3-氧化物(0.0056 莫耳)，被緩慢添加到在 DMF(25 毫升)中之 2-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-戊酸(0.0046 莫耳)、1-羥基-1H-苯并三唑(0.0056 莫耳)及 DIPEA(0.93 毫升)溶液，然後反應混合物在 RT 下被攪拌 3 小時。混合物以 EtOAc(200 毫升)稀釋，然後以 10%檸檬酸溶液(50 毫升)、水(50 毫升)、以飽和 NaHCO_3 溶液(50 毫升)鹽水(50 毫升)及洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 2.00 克(100%)的中間體 166。

b)[1-[[[2-胺基-4-氯基苯基)甲基]胺基]羰基]-3-丁烯基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 167)的製備

在乙醇(50 毫升)中之中間體 166(0.003 莫耳)及氯化錫(II)二水合物(0.015 莫耳)的混合物在 60°C 下被攪拌 90 分鐘，然後反應混合物被倒入水中，然後以甲苯萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾掉並且溶劑被蒸發(真空)，產生中間體 167。

c)[1-[[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基)甲基]胺基]羰基]-3-丁烯基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中

間體 168)的製備

在 2-丙醇(150 毫升)中之中間體 167(0.003 莫耳)及中間體 85(0.0025 莫耳)的溶液，在 55°C 下攪拌隔夜，然後混合物被冷卻。添加在甲醇(50 毫升)中之 7 當量濃度 NH_3 ，並且反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時。最後，溶劑被蒸發，產生 2.17 克的中間體 168。

d)[1-[[[4-氯基-2-[(7-甲氧基-6-(戊烯基氧基)-4-喹啉基]胺基]苯基]甲基]胺基]羰基]-3-丁烯基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 169)的製備

在 DMF(30 毫升)中之中間體 168(0.0015 莫耳)及碳酸鉍(0.0075 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌 15 分鐘，然後添加 5-溴基-1-戊烯(0.0018 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 24 小時。添加水及 DCM，層被分離。有機層以 10%檸檬酸溶液及鹽水洗滌，然後其被乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發，產生中間體 169。

實例 A36

a)5-[2-(2-胺基-4-氯苯基)乙氧基]醋酸 1-戊酯(中間體 170)的製備

反應(I)：在 1,2-二氯-乙烷(30 毫升)中之 2,6-雙(1,1-二甲基乙基)-吡啶(0.012 莫耳)及 4-氯基-2-硝基苯乙醇(0.01 莫耳)的混合物在 N_2 及 0°C 下被攪拌，然後在 0°C 下逐滴添加在 1,2-二氯-乙烷(10 毫升)中之三氟醋酸酐(0.011 莫耳)的混合物在 RT 下攪拌 1 小時，產生混合物(I)。反應(II)：在 1,2-

二氯-乙烷(30 毫升)中之單醋酸 1,5-戊烷二酯被逐滴添加到混合物(I)中，所得混合物在 65°C 下再攪拌 1 小時。在冷卻之後，添加水，並且混合物被分佈在乙醇/DCM 之間。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發。所獲得之殘餘物以快速管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 100/0、98/2)純化。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生混合物(II)。混合物(II)在 THF(50 毫升)中的混合物，在 50°C 下以 Pt/C(1 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。所獲得之殘餘物以在 P2 玻璃濾器上的氧化矽膠上純化(沖提液：己烷/EtOAc 80/20、70/30)。產物部份被收集並且溶劑被蒸發，產生 1.5 克的中間體 170。

b)4-[[2-[2-[[5-(乙醯基氧基)戊基]氧基]乙基]-5-氯苯基]胺基]-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 171)的製備

在二噁茂(20 毫升)中之中間體 170(0.005 莫耳)及中間體 85(0.005 莫耳)的混合物，在 80°C 下反應 16 小時，然後溶劑被蒸發，產生中間體 171。

c)4-[[5-氯基-2-[2-[(5-羥基戊基)氧基]乙基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 172)的製備

在水(20 毫升)及甲醇(50 毫升)中之中間體 171(殘餘量)及碳酸鉍(5 克)的混合物，在 RT 下被攪拌隔夜，然後添加水並且混合物以 DCM 萃取。有機層以水洗滌 2 次、然後乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發。添加甲苯，再蒸發溶劑，產生 2 克的中間體 172。

實例 A37

a)[3-(4-氯基-2-硝基苯基)-2-丙炔基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 173)的製備

在三乙胺(300 毫升)中之 1-溴基-4-氯基-2-硝基苯(0.15 莫耳)、二氯雙(三苯基膦基)-鈾(0.0075 莫耳)及碘化銅(I)(0.0075 莫耳)的混合物，在 50°C 下攪拌，並且添加 2-丙炔基-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.375 莫耳)被逐滴添加，然後反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物在水中吸收，並且混合物以 EtOAc 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且蒸發溶劑。殘餘物以以管柱色層分析純化兩次(沖提液：己烷/EtOAc 80/20)。產物部份被收集並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物(31.8 克)在己烷中攪拌，並且所得之沉澱被過濾掉並且被乾燥，產生 31.5 克(67.6%)的中間體 173。

b)[3-(2-胺基-4-氯基苯基)丙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 174)的製備

在 THF(200 毫升)中之中間體 173(0.04 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C(3 克)做為催化劑、在噻吩(1 毫升)(同時，催化劑被更換 2 次)存在下氫化。在 H₂(6 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉並且濾液被蒸發，產生(66%)中間體 174。

c)[3-[2-[[6-(乙醯基氧基)-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基]-4-氯基苯基]丙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 175)的製備

在乙腈(100 毫升)中之中間體 174(0.04 莫耳)及中間體 85(0.035 莫耳)的混合物，在 75°C 下被反應 3 小時，並且反應混合物被冷卻、然後濃縮。添加 DIPE，並且混合物被攪拌 2 小時。所得沉澱被過濾掉並且乾燥，產生 12.2 克(69.6%)的中間體 175。

d)[4-[[4-[[5-氯基-2-[3-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]丙基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基]丁酸乙酯(中間體 176)的製備

在水(1 毫升)及甲醇(1 毫升)中之中間體 175(0.00020 莫耳)及碳酸鉀(0.00072 莫耳)的混合物，在 RT 下攪拌 16 小時，然後溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收，然後混合物以 NaOAc 中和，並且以 DCM 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 0.850 克的中間體 176。

d)[4-[[4-[[2-(3-胺丙基)-5-氯苯基]胺基]7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基]丁酸(中間體 177)的製備

在 THF(10 毫升)/HCl 36%(2 毫升)/水(3 毫升)中之中間體 176(0.010035 莫耳)的混合物，在 RT 下反應 16 小時，然後溶劑被蒸發。所獲得之殘餘物在乙腈中被攪拌，然後所得沉澱被過濾掉並且乾燥，產生 0.200 克的中間體 176。

實例 A38

a)[3-[4-氯基-2-[(6-羥己基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基丙基]-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 178)的製備

在水(250 毫升)及甲醇(200 毫升)中之中間體 175 的氫

氯酸鹽(0.056 莫耳)及碳酸鉀(25 克)的混合物，在 RT 下攪拌 6 小時，然後溶劑被蒸發。殘餘物在小量水中被吸收，然後添加 NaOAc(25 克)，並且以 DCM/CH₃OH 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發。所得殘餘物在 DIPE 中攪拌，並且在過濾之後，過濾殘餘物被乾燥，產生 23.5 克(91.5%)的中間體 178。

b)4-[[2-(3-氨基丙基)-5-氯基苯基]氨基-7-甲氧基-6-喹唑啉醇.HCl(1:1)(中間體 179)的製備

在甲醇(50 毫升)及 HCl/2-丙醇(10 毫升)中之中間體 178(0.015 莫耳)的混合物，在 RT 下被攪拌 16 小時，然後溶劑被蒸發。所獲得之殘餘物在 DIPE 中攪拌，並且在過濾之後，過濾殘餘物被乾燥，產生 6.1 克(94.6%)的中間體 179，以單氫氯酸單離。

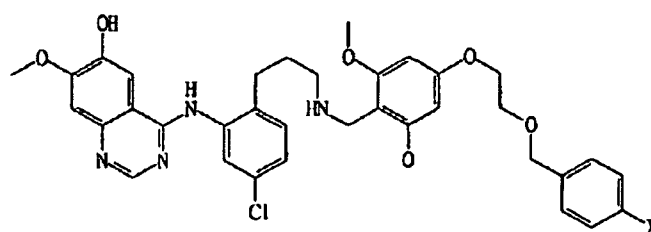
c)N-[3-[4-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]氨基]苯基]丙基]-2-[(2-羥基乙基)氨基]乙醯胺(中間體 180)的製備

中間體 179(0.02 莫耳)、DMF(100 毫升)及 DIPEA(0.1 莫耳)的混合物，在 0-10°C 下被攪拌，然後逐滴添加在 DCM(10 毫升)中之溴基乙醯基氯(0.05 莫耳)混合物，並且反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時，產生混合物(I)。逐滴添加 DMF(20 毫升)中之 2-氨基-乙醇(0.2 莫耳)的混合物到混合物(I)中，並且所得混合物在 60°C 下攪拌 5 小時。溶劑被蒸發，並且所獲得之殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 10.7 克的中間體 180。

d)[2-[3-[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹啉基]胺基]苯基]丙基]胺基]-2 氧代乙基(2-羥基乙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 181)的製備

在 DCM(50 毫升)中之中間體 180(0.0043 莫耳)的混合物被攪拌，並且添加在二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(0.0046 莫耳)，然後反應混合物被攪拌 2 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物在小量水中被吸收，並且混合物以 DCM 萃取。有機層被分離並且溶劑被蒸發。所得殘餘物在甲醇中被吸收，然後添加 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 。殘餘物在玻璃濾器上過濾(沖提液：DCM/ CH_3OH 90/10)。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.500 克的中間體 181。

實例 A39



(中間體 182)的製備

在 DMF(80 毫升)中之中間體 179(0.016 莫耳)的混合物被攪拌，並且添加 DIPEA(0.040 莫耳)，產生溶液(*)。2-(3,5-二甲基-4-甲醯基苯氧基)乙氧基甲基聚苯乙烯(0.00528 莫耳，Novabiochem: 01-64-0261)先以 DCM 洗滌，在 DCM(120

毫升)中攪拌，添加肆(2-丙酸根)鈦(0.016 莫耳)，並且混合物被攪拌。添加溶液(*)，並且所得混合物被攪拌 2 小時。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.016 莫耳)，反應混合物被攪拌 16 小時，並且被過濾掉。過濾殘餘物以 DCM (100 毫升)/ THF (100 毫升)、連續以 DCM (200 毫升)及甲醇(200 毫升)洗滌 3 次、並且最後以 DCM (200 毫升)洗滌。經洗滌之殘餘物在 50°C 下攪拌 16 小時，並且所要之產物被收集，產生 9.46 克(77%)的中間體 182。

實例 A40

a) N -[(2-胺基-4-氯苯基)甲基]- N -甲基-1,3-二氧硼茂烷-2-甲烷胺(中間體 183)的製備

在甲醇(200 毫升)中之 N -甲基-1,3-二氧硼茂烷-2-甲烷胺(0.020 莫耳)及 4-氯基-2-硝基-苯醛(0.010 莫耳)的溶液，在 50°C 下以 Pt/C (催化份量，在 EtOAc 淤漿)做為催化劑、在噻吩溶液(適量，4%在 THF 中)存在下氫化過一個週末。在 H_2 (4 當量)吸收之後，反應混合物在 dicalite 矽藻土上過濾，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且沖提液之有機組份溶劑被蒸發。沉澱被過濾掉，產生 0.7879 克(31%)的中間體 183。

b) 4-[[5-氯基-2-[(1,3-二氧硼茂烷-2-基甲基)甲基胺基]甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基醋酸 6-喹啉酯(中間體 184)的製備

在乙腈(15 毫升)中之中間體 85(0.00156 莫耳)及中間體 183(0.00156 莫耳)的溶液，在 80°C 下被攪拌 3 小時，並且

反應混合物被容許冷卻隔夜。混合物在 80°C 下再攪拌一小時，並添加 3 滴的冰醋酸。所得混合物在 80°C 下攪拌，並再添加 3 滴的冰醋酸。在 80°C 下攪拌隔夜之後，混合物被容許冷卻到 RT，並且所得沉澱被過濾掉。濾液被蒸發，並且殘餘物在烘箱中乾燥，產生中間體 184(以此用於下一個反應步驟中)。

c) 4-[[5-氯基-2-[[[(1,3-二氧硼茂烷-2-基甲基)甲基胺基]甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基 6-喹唑啉醇(中間體 185)的製備

在 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (適量)中之中間體 184(0.00156 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌 1 小時，然後反應混合物被過濾，產生過濾殘餘物及濾液。濾液以乙腈研磨，然後所要的產物被收集，產生 0.1350 克的中間體 185。

d) [3-[[4-[[5-氯基-2-[[[(1,3-二氧硼茂烷-2-基甲基)甲基胺基]甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基 6-喹唑啉基]氧基]丙基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 186)的製備

碳酸鉍(0.00464 莫耳)被添加到在 DMF(9 毫升)中之中間體 185(0.00093 莫耳)溶液裡，並且混合物在 RT 下被攪拌 1 小時。添加(3-溴丙基)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.00093 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下被攪拌隔夜，然後溶劑被蒸發，並且殘餘物被溶解於 DCM 中。此溶液在 dicalite 矽藻土上過濾掉，並且濾液被蒸發至乾，產生中間體 186(以此用於下一個反應步驟中)。

實例 A41

a)4-氯基-N-甲基-2-硝基-N-2-丙烯基-苯甲烷胺(中間體 187)的製備

在 DCM(適量)中之 4-氯基-2-硝基苯醛(0.010 莫耳)及 N-甲基-2-丙烯基-1-胺(0.010 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌 15 小時，然後添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.011 莫耳)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 3.5 小時。添加額外的 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.002 莫耳)，並且混合物在氧化矽膠上過濾(沖提液：DCM)。第二部份以在氧化矽膠上的快速管柱色層分析再純化，並且與先前獲得之第一部份組合，然後溶劑被蒸發，產生 2.0689 克(86%)的中間體 187。

b)2-胺基-4-氯基-N-甲基-N-2-丙烯基-苯甲烷胺(中間體 188)的製備

氯化錫(II)二水合物(0.043 莫耳)被添加到在乙醇(40 毫升)中之中間體 187(0.0086 莫耳)溶液中，並且反應混合物在 50°C 下被攪拌 90 分鐘。添加飽和水性 NaHCO_3 溶液、續以添加 DCM，然後層被分離，經分離之有機層被過濾。水層以 DCM 萃取 3 次，並且經分離之有機層被再過濾。過濾殘餘物以 DCM 洗滌 3 次，並且濾液之有機層被分離、然後乾燥，並且溶劑被蒸發，產生 1.3772 克(76%)的中間體 188。

c)4-[[5-氯基-2-[(甲基-2-丙烯基胺基)甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-醋酸 6-喹唑啉酯(中間體 189)的製備

中間體 85(0.0016 莫耳)被添加到在 2-丙醇(20 毫升)中之中間體 188(0.0016 莫耳)的溶液中，然後在 80°C 下攪拌 3 小時，並且所要的產物被收集，產生中間體 189。

d)4-[[5-氯基-2-[(甲基-2-丙烯基胺基)甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 190)的製備

在 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (10 毫升)中之中間體 189(0.0016 莫耳)的溶液被搖晃 1 小時，然後溶液被蒸發至乾，產生中間體 190。

e)6-(3-丁烯基氧基)-N-[5-氯基-2-[(甲基-2-丙烯基胺基)甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉醇(中間體 191)的製備

在 DMF(適量)中之中間體 190(0.00042 莫耳)、4-溴基-1-丁烯(0.0005 莫耳)及碳酸鉍(適量)的混合物，在 RT 下被攪拌隔夜，然後溶劑被蒸發。乾燥的殘餘物被溶解於 DCM 中，並且所得之溶液在 dicalite 矽藻土上過濾，然後所要之產物被收集，產生中間體 191。

實例 A42

a)2-[2-(4-氯基-2-硝基苯基)乙基]-1H-異吲哚(中間體 192)的製備

在 DMF(100 毫升)中之 4-氯基-1-(2-氯基乙基)-2-硝基-苯(0.37 莫耳)及 1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮鉀鹽(0.55 莫耳)的混合物，在 90°C 下反應 2 小時，然後反應混合物被冷卻，並且被倒入冰-水中。所得混合物在 RT 下攪拌 30 分鐘，並且沉澱被過濾掉。過濾殘餘物與 MgSO_4 被溶解於 DCM 中，並且過濾之後，濾液被蒸發。產率：118 克(96%)的中間體 192。

b)4-氯基-2-硝基苯乙烷胺(中間體 193)的製備

聯氨單水合物(2.05 莫耳)被緩慢地逐滴添加到在甲醇(1000 毫升)中之中間體 192(0.37 莫耳)的混合物裡，然後反應混合物在 55°C 下攪拌 6 小時。在過濾之後，濾液被蒸發，並且添加水以獲得殘餘物。混合物以甲苯萃取 3 次，然後有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發，產生 61.5 克的中間體 193。

c) 2-胺基-4-氯基-苯乙烷胺(中間體 194)的製備

在 THF(500 毫升)中之中間體 193(0.225 莫耳)的混合物，以 Pt/C 5%(5 克)做為催化劑、在噻吩(5 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。所獲得之殘餘物被溶解於甲苯及 1 當量濃度 HCl(600 毫升)中，然後此溶液在 60°C 下攪拌 1 小時，並且在冷卻之後，添加氫氧化鈉直到 pH: 9。有機層被分離，並且水層以甲苯萃取 2 次。有機層被組合、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並將溶劑蒸發，產生 30 克的中間體 194。

d) [2-[[2-(2-胺基-4-氯基苯基)乙基]胺基]-1-甲基-2-氧代乙基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 195)的製備

在 DCM(20 毫升)中之 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-丙胺酸(0.0015 莫耳)及 PL-DCC 樹脂(0.0030 莫耳; Polymer Laboratories: PartNo3417)的混合物，在 RT 下攪拌 30 分鐘。添加在小量 DMF(5 毫升)中的六氟磷酸(1-)-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-H-苯并三唑鹽 3-氧化物(0.0015 莫耳)。添加在 DCM(2 毫升)中之中間體 194(0.00225 莫耳)的混合物，並且反應混合物被攪拌 5 小時，然後添加聚苯乙烯甲基異氰酸

酯(0.00225 莫耳; Novabiochem No 01-64-0169)[並且另外，二碳酸(聚苯乙烯甲基)三甲基銨(0.00450 莫耳; Novabiochem No 01-64-0419)。在 4 小時之後，反應混合物被過濾然後溶劑被蒸發，產生中間體 195。

e)[2-[[2-(4-氯基-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基]胺基)苯基]乙基]胺基]-1-甲基-2-氧代乙基]-(S)胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 196)的製備

在 2-丙醇(20 毫升)中之中間體 195(0.00110 莫耳)及中間體 85(0.00100 莫耳)的混合物，在 50°C 下攪拌 5 小時，然後混合物被冷卻，並且添加 NH₃ 7 當量濃度(10 毫升)。反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發，產生中間體 196。

f)[[4-[[2-[2-[(2-胺基-1-氧代丙基)胺基]乙基]-5-氯苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基]-(S)醋酸.HCl(中間體 197)的製備

步驟 1「以氯基醋酸的烷化」：在乾乙腈(20 毫升)中之中間體 196(0.001 莫耳)、氯基醋酸甲酯(0.002 莫耳)及碳酸鉀(0.003 莫耳)的溶液，在 75°C 下攪拌 3 小時，然後添加水(2 毫升)及 DCM(10 毫升)，並且反應混合物在 RT 下攪拌 5 分鐘。混合物經由 Isolute HM-N 匣過濾，續以 DCM 沖提，並且溶劑被蒸發，產生殘餘物(I)。步驟 II「脫保護」：在 HCl(2.5 毫升)及二噁茂(5.0 毫升)中之殘餘物(I)的溶液，在 60°C 下攪拌 24 小時，然後溶劑被蒸發，產生中間體 197，以單氫氯酸單離。

實例 A43

a)[4-[[[4-氯基-2-硝基苯基]甲基]胺基]-4-氧代丁基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 198)的製備

N'-(乙基羰亞醯胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙烷二胺(0.0049 莫耳)，在 RT 下被分部份添加到在 DMF(30 毫升)中之 4-[[[1,1-二甲基乙氧基]羰基]胺基]-丁酸(0.0049 莫耳)、4-氯基-2-硝基苯甲胺(0.0041 莫耳)及 DIPEA(0.0049 莫耳)的混合物，並且反應混合物在 RT 下被攪拌 3 小時。混合物以 EtOAc(150 毫升)稀釋，以 10%檸檬酸溶液、水、水性 NaHCO₃ 溶液及然後鹽水洗滌。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發，產生 1.225 克的中間體 198。

b)[4-[[[2-胺基-4-氯基苯基]甲基]胺基]-4-氧代丁基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 199)的製備

在 THF(25 毫升)及在甲醇(25 毫升)中之中間體 199(0.003 莫耳)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C5%(0.5 克)做為催化劑、在噻吩(0.5 毫升)存在下氫化。在 H₂(3 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發(真空)，產生中間體 199。

c)[4-[[[4-氯基-2-[(6-羥基-7-甲氧基-4-喹唑啉基)胺基]苯基]甲基]胺基]-4-氧代丁基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(中間體 120)的製備

在 2-丙醇(100 毫升)中之中間體 199(0.0033 莫耳)及中間體 85(0.00257 莫耳)的溶液，在 50°C 下攪拌 3 小時，並且

在冷卻之後，添加在甲醇(50 毫升)中之 NH_3 7 當量濃度。反應混合物被攪拌 2 小時，並且溶劑被蒸發，產生中間體 120。

d)[[4-[[5-氯基-2[[[4-(1,1-二甲基乙基)羰基]胺基]-1-氧代丁基]胺基]甲基]苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基-醋酸甲酯(中間體 121)的製備

在乙腈(10 毫升)中之中間體 120(0.003 莫耳)、碳酸鉀(0.003 莫耳)及氯基醋酸甲酯(0.003 莫耳)的混合物，在 75°C 下攪拌 3 小時，然後反應混合物在氧化矽膠上被過濾，並且過濾殘餘物以 2-丙酮洗滌。最後，濾液在真空下被蒸發隔夜，產生中間體 121。

e)[[4-[[2-[[[4-胺基-1-氧代丁基]胺基]甲基]-5-氯苯基]胺基]-7-甲氧基-6-喹唑啉基]氧基-醋酸(中間體 122)的製備

在濃 HCl (3 毫升)、THF(6 毫升)及水(3 毫升)中之中間體 121(0.001 莫耳)溶液，在 60°C 下攪拌 24 小時，然後溶劑被蒸發，產生中間體 122。

B. 製備化合物

實例 B1

製備 10,11,12,13-四氫-20-甲氧基-15-甲基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜十五因-8(9H)-酮(化合物 1)

中間體 5(0.00008 莫耳)溶液、 N' -(乙基羰亞醯胺基)- N,N -二甲基-1,3-丙烷二胺(0.00024 莫耳)及 DMC(5 毫

升)，在 RT 下被攪拌，然後添加 N'-(乙基羰亞醯胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙烷二胺單氫氯酸鹽(0.0008 莫耳)。反應混合物在 RT 下被攪拌過一個週末。反應完成，並且混合物以 H₂O(150 毫升)洗滌 2 次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發至乾。殘餘物以在 RP-18(NormalPhase)上 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，溶劑被蒸發，並且殘餘物在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.009 克的化合物 1。

實例 B2

製備 15-氯基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 2)

在乾 THF(100 毫升)中之中間體 9(0.0024 莫耳)及三苯基膦(0.0036 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌，然後逐滴添加在 THF(10 毫升)中之雙(1-甲基乙基)偶氮二甲酸二乙酯(0.0036 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌 6 小時，並且添加在 THF(10 毫升)中之雙(1-甲基乙基)偶氮二甲酸二乙酯(0.0036 莫耳)的溶液。混合物被攪拌隔夜並且濃縮。殘餘物以在氧化矽膠上的管柱色層分析純化(沖提液：DCM/CH₃OH/THF90/5/5)。產物部份被收集，並且以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集並且濃縮。水性濃縮物被過濾，並且所留下的固體被洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.065 克的化合物 2，熔點 255.5-260.2°C。

實例 B3

製備 17-氯基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 3)

在 THF(乾燥)(50 毫升)中之中間體 13(0.0012 莫耳)及三丁基膦(0.0018 莫耳)的溶液，在 RT、N₂ 條件下被攪拌，然後逐滴添加在 THF(乾燥)(10 毫升)中之 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0018 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌隔夜，並且添加額外的三丁基膦(0.30 毫升)。混合物再被攪拌 4 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，並且產物部份被收集並且濃縮，水性濃縮物被過濾，並且所留下的固體被洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.040 克的化合物 3，熔點 241.5-242.7°C。

實例 B4

製備 16-氯基-9,10,11,12-四氫-19-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H,18H-嘧啶并[4,5-b][6,12,1]苯并二氧雜氮雜環十四因(化合物 4)

在 THF(40 毫升)中之中間體 17(0.001 莫耳)及三丁基膦(0.0012 莫耳)的溶液，在 RT、N₂ 下被攪拌，然後逐滴添加在 THF(10 毫升)中之 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0012 莫耳)的溶液。反應混合物被攪拌 4 小時，然後添加額外份量的三丁基膦(1 毫升)及 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(1

克)。所得之混合物被攪拌隔夜，並且溶劑在減壓下被濃縮。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，有機溶劑被蒸發。所得沉澱被過濾、洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.065 克的化合物 4，熔點 213.5-221.2 °C。

實例 B5

製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 5)

在 THF(50 毫升)中之中間體 21(0.0013 莫耳)及三丁基膦(0.002 莫耳)的溶液，在 RT 下被攪拌，然後添加在 THF(5 毫升)中之 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.002 莫耳)的溶液。在添加之後，反應混合物被攪拌 6 小時，並且反應完成。溶劑被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且有機溶劑被蒸發。水性濃縮物被過濾，並且所留下的固體被洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.100 克的化合物 5，熔點 243.3-251.2°C。

實例 B6

製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 6)

在乾燥 THF(50 毫升)中之中間體 25(0.00079 莫耳)及三丁基膦(0.00316 莫耳)的溶液，在 RT、N₂-氣壓下被攪拌，然後添加在乾燥 THF(10 毫升)中之 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-

哌啶(0.00316 莫耳)的溶液，並且反應混合物在 RT、N₂-氣壓下攪拌 12 小時。溶劑被蒸發，殘餘物在 DIPE 中攪拌，並且混合物被過濾。濾液並組合殘餘物，並且以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集並且濃縮，產生 0.180 克(51%)的化合物 6，熔點 2228.6-234.8°C。

實例 B7

製備 18-氯基-9,10,11,12,13,14-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H,20H-嘧啶并[4,5-b][6,14,1]苯并二氧雜氮雜環十六因(化合物 7)

三丁基膦(0.0017 莫耳)及 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0017 莫耳)被添加到在 THF(80 毫升)中之中間體 29(0.0012 莫耳)的溶液，並且反應混合物被攪拌 2 小時。溶劑在減壓下被蒸發，並且殘餘物在沸騰的 DIPE/CH₃CN(20 毫升/5 毫升)中攪拌。此混合物被過濾、所留下的固體以 CH₃CN 洗滌並且以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集並且有機溶劑被蒸發。水性濃縮物被過濾，並且所留下的固體被洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.145 克(30%)的化合物 7，熔點 240.6-243.7°C。

實例 B8

製備 19-氯基-8,9,10,11,12,13,14,17-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-21H-嘧啶并[4,5-b][6,15,1]苯并二氧雜氮雜環十七因(化合物 8)

在 THF(200 毫升)中之中間體 33(0.0045 莫耳)在 RT 下攪拌，並且添加三丁基膦(0.0047 莫耳)、然後 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0047 莫耳)。反應混合物被攪拌 4 小時，並且溶劑被蒸發直到 2/3 的起初體積。混合物被過濾，並且殘餘物以小量的 THF 洗滌。濾液被濃縮，並且此殘餘物被懸浮於 H₂O 中並且攪拌。所得之沉澱以過濾收集、以水洗滌並且以沸騰的 2-丙醇處理。混合物被冷卻並且過濾，所留下的固體以 2-丙醇及 DIPE 洗滌，並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 1.4 克(74%)的化合物 8，熔點 147.7-151.1°C。

實例 B9

製備 20-氯基-9,10,11,12,13,14,15,16-八氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H,22H-嘧啶并[4,5-b][6,16,1]苯并二氧雜氮雜環十八因(化合物 9)

在 THF(100 毫升)中之中間體 37(0.0022 莫耳)在 RT 下攪拌，並且添加三丁基膦(0.0023 莫耳)、然後 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0023 莫耳)。反應混合物被攪拌 4 小時，並且溶劑被蒸發直到 2/3 的起初體積。沉澱被過濾，並且以小量的 THF 洗滌。濾液被濃縮，並且殘餘物被懸浮於 H₂O 中。所得之沉澱以過濾收集、以水洗滌並且以沸騰的 2-丙醇處理。混合物被冷卻並且過濾，然後所留下的固體以 2-丙醇及 DIPE 洗滌，並且在 60°C 下乾燥(真空)，產生 0.6 克(63%)的化合物 9，熔點 177.4-183.8°C。

實例 B10

a) 製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-羧酸甲酯(化合物 10)

在甲醇(適量、乾燥)中之化合物 6(0.0005 莫耳)、Pd(OAc)₂(0.022 克)、1,3-丙烷二基雙[二苯基-膦](0.088 克)及醋酸鉀(0.100 克)的混合物，在 125°C 下、CO-氣體中反應。溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收，並且此混合物以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在 X-Terra 上的 HPLC(以沖提液：CH₃CN/CH₃OH/NH₄OAc 梯度沖提)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收、以 K₂CO₃ 鹼化、然後以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發，產生 0.057 克的化合物 10。

b) 製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-羧酸(化合物 11)

在 THF(3 毫升)中之化合物 10(0.0002 莫耳)、甲醇(3 毫升)、NaOH 1 當量濃度(1 毫升)及 H₂O(2 毫升)的混合物，在 50°C 下攪拌 3 小時。溶劑被蒸發。添加水(2 毫升)。添加 HCl(1 當量濃度，1 毫升)，並且混合物被攪拌一會兒。過濾沉澱、以水洗滌、然後再過濾，並在 THF 中攪拌，然後過濾並且乾燥，產生 0.036 克的化合物 11。

實例 B11

製備 1-[(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-基)羰基]吡咯啉(化合物 12)

在 THF(適量、乾燥)中之化合物 6(0.0004 莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.011 克)、1,3-丙烷二基雙[二苯基-膦](0.044 克)及吡咯啉(0.100 克)的混合物，在 125°C 、CO-氣體(30 大氣壓)下反應。溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收，並且此混合物以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在 X-Terra 上的 HPLC(以沖提液： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ 梯度沖提)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收、以 K_2CO_3 鹼化、然後以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發，產生 0.051 克的化合物 12。

實例 B12

製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-羰腈(化合物 13)

在(2-氧代-1-吡咯啉基)-甲基(2 毫升)中之化合物 6(0.0002 莫耳)、參[μ -[(1,2- η : 4,5- η)-(1E,4E)-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮(0.011 克)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵(0.013 克)、Zn(0.005 克)及 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.045 克)的混合物，在微波烘箱中、 150°C 下反應 30 分鐘。添加水(4 毫升)，並且

此混合物以醋酸乙酯萃取三次。經組合之有機層以水洗滌(2x)、乾燥、過濾並蒸發溶劑。殘餘物以在 X-Terra 上的反相 HPLC 純化(以沖提液： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ 梯度沖提)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收、然後以 K_2CO_3 鹼化。此混合物以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發，產生 0.063 克(81%)的化合物 13。

實例 B13

製備 4-[(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-基)羰基]-嗎啉(化合物 14)

在 THF(適量、乾燥)中之化合物 6(0.0002 莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.022 克)、1,3-丙烷二基雙[二苯基-膦](0.088 克)及嗎啉(0.200 克)的混合物，在 125°C 、CO-氣體(30 大氣壓)下反應 24 小時。溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收，並且此混合物以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在 X-Terra 上的 HPLC(以沖提液： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ 梯度沖提)純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收、以 K_2CO_3 鹼化、然後以 DCM 萃取。經分離之有機層被乾燥、過濾並且溶劑被蒸發，產生 0.005 克的化合物 14。

實例 B14

a) 製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-(苯基甲氧基)-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 15)

在 THF(140 毫升)中之中間體 47(0.0026 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌，添加三丁基膦(0.0035 莫耳)，然後添加 ADPP(0.0035 莫耳)。反應混合物被攪拌 6 小時，並且添加額外的 ADPP(0.0035 莫耳)及三丁基膦(0.0035 莫耳)。所得之混合物被攪拌 12 小時。移除所形成沉澱並且溶劑在減壓下蒸發。殘餘物被溶解於有分子篩的 THF(100 毫升)中。添加額外的 ADPP(0.0035 莫耳)及三丁基膦(0.0035 莫耳)，並且混合物被攪拌 2 小時。過濾所得之沉澱並將溶劑在減壓下蒸發。殘餘物在氧化矽膠上過濾(沖提液：DCM/CH₃OH 98/2)。產物部份被收集並且溶劑被蒸發至乾，產生 0.600 克的化合物 15。

b) 製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13-六氫-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-20-醇(化合物 16)

在三氟醋酸(6 毫升)中之化合物 15(0.0006 莫耳)及(甲基硫基)-苯(0.006 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌 3 天，然後溶劑被蒸發。殘餘物以 H₂O 中止反應，並且水層以 DCM 萃取。在兩層之間的沉澱被過濾掉、洗滌並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生化合物 16。

實例 B15

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-醋酸 4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 17)

在 DMA(2 毫升)中之化合物 16(0.000065 莫耳)及 K_2CO_3 (0.00013 莫耳)的混合物，在 60°C 下攪拌 30 分鐘，然後添加 4-(3-氯基-丙氧基)-嗎啉(0.000065 莫耳)，並且反應混合物在 60°C 下攪拌 1 天。添加額外的 4-(3-氯基-丙氧基)-嗎啉(0.000065 莫耳)，並且混合物被攪拌 1 天。在起始物被消耗之後，反應混合物以 RP 高效液態色層分析純化。收集產物部份，並蒸發有機溶劑。水層以 DCM/CH₃OH(98/2)萃取，並且有機層被乾燥(MgSO₄)、過濾、然後溶劑被蒸發乾，產生 0.004 克(36%)的化合物 17。

實例 B16

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13-六氫-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 18)

在 THF(50 毫升)中之中間體 49(0.0012 莫耳)的溶液在 N₂、RT 下被攪拌，並且添加三丁基膦(0.0017 莫耳)、然後添加 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0017 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 1 小時。溶劑被蒸發直到 1/3 的起初體積，並且所形成沉澱被過濾掉、然後洗滌。濾液被蒸發，並且殘餘物以 H₂O 中止反應。混合物以 1 當量濃度以 HCl 酸化，並且以 DCM/CH₃OH(99/1)萃取。有機層被乾燥(MgSO₄)、過濾、然後溶劑被蒸發乾。殘餘物以快速管柱色層分析(沖

提液：DCM/CH₃OH 99/1)純化。收集產物部份並且溶劑被蒸發至乾。殘餘物以沸騰的 2-丙醇攪拌，然後過濾所得之沉澱、以 2-丙醇及 DIPE 洗滌，並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.111 克的化合物 18。

實例 B17

a)製備 17-溴基-9,10,11,12,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因-13(8H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯(化合物 19)

在 THF(乾燥)(120 毫升)中之中間體 55(0.0021 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，並且添加三丁基膦(0.0032 莫耳)、然後添加 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0032 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 3 小時。溶劑被蒸發直到 1/3 的起初體積。過濾所形成沉澱並且洗滌。濾液被蒸發，並且以此用於下一個反應步驟中。一部份的殘餘物(0.200 克)以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且蒸發有機溶劑。水性濃縮物以 DCM 萃取，並且有機層被乾燥(MgSO₄)、過濾掉、然後溶劑被蒸發乾，產生 0.005 克的化合物 19。

b)製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因(化合物 20)

在單(三氟醋酸酯)(20 毫升)中之化合物 19(0.00092 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌 1 小時，然後溶劑在減壓下蒸發，並且與甲苯共同蒸發。殘餘物以沸騰的 2-丙醇攪拌，然後

過濾所得之沉澱、洗滌並且乾燥。濾液被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。收集產物部份被，並且蒸發有機溶劑。將水性濃縮物濾掉並且在 70°C 下乾燥(真空)，產生 0.040 克(5%)的化合物 20。

實例 B18

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1]苯并氧雜氮雜環十五因(化合物 21)

在乾燥 THF(50 毫升)中之中間體 60(0.0011 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，並且添加三丁基膦(0.0016 莫耳)、然後添加 1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0016 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 4 小時。溶劑被蒸發直到 1/3 的起初體積。所得之沉澱被過濾掉並且洗滌。濾液被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且有機溶劑被蒸發。水性濃縮物被過濾掉、以 H₂O 洗滌，並且在 65°C 下乾燥(真空)，產生 0.037 克(7.5%)的化合物 21。

實例 B19

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因(化合物 22)

在 THF(50 毫升)中之中間體 65(0.0011 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，並且添加三丁基膦(0.0016 莫耳)、然後添加

1,1'-(偶氮基二羰基)雙-哌啶(0.0016 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 2 小時。溶劑被蒸發直到 1/3 的起初體積。所得之沉澱被過濾掉並且洗滌。濾液被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並蒸發有機溶劑。過濾水性濃縮物。溶劑被蒸發至乾，並且殘餘物在 50 °C 下乾燥(真空)，產生 0.004 克(0.8%)的化合物 22。

實例 B20

製備 17-氯基-8,9,10,11,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-13H-嘧啶并[4,5-b][6,11,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 23)

在 THF(50 毫升)中之中間體 70(0.0007 莫耳)的混合物被攪拌直到溶解，並且添加三丁基膦(0.0014 莫耳)，然後混合物被攪拌，並且添加 ADPP(0.0014 莫耳)。反應混合物在 RT 下被攪拌，並且添加額外的 ADPP(適量)及三丁基膦(適量)。所得之混合物在 60°C 下被攪拌 10 小時，並且再添加額外的 ADPP(適量)及三丁基膦(適量)，混合物在 100°C 下被攪拌 16 小時。溶劑被蒸發，並且殘餘物以 HPLC 純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.017 克的化合物 23。

實例 B21

製備 21-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15-八氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-23H-嘧啶并[4,5-b][6,15,1,16]苯并二氧雜二氮雜

環十九因(化合物 24)

在分子篩上乾燥的 THF(20 毫升)及 DMFp.a.中之中間體 75(0.000355 莫耳)及三丁基膦(0.000356 莫耳)的溶液，以 ADPP(0.000353 莫耳)處理，並且反應混合物在 RT 下被攪拌，然後添加額外的 ADPP(適量)及三丁基膦(適量)，並且反應混合物在 RT 下攪拌。溶劑被蒸發，並且殘餘物以 HPLC 純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.0274 克(17%)的化合物 24，熔點 127.2-132.2°C。

實例 B22

製備 8,9,10,11,12,13,14,15-八氫-24-甲氧基-22H-4,6-乙烷二叉基-21,17-亞甲嘧啶并[5,4-d][1,12,6]二氧雜氮雜環二十因(化合物 25)

在 THF(75 毫升)之中間體 79(0.0012 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，並且添加 ADPP(0.0018 莫耳)及三丁基膦(0.0018 莫耳)。反應混合物被攪拌 3 小時，並且添加額外的 ADPP(0.0018 莫耳)及三丁基膦(0.0018 莫耳)。所得之混合物被攪拌 2 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在 2-丙醇中攪拌、過濾，然後濾液被蒸發，並且殘餘物以 HPLC 純化。收集產物部份，並且溶劑被蒸發，產生 0.0027 克(72%)的化合物 25。

實例 B23

a)製備 17-氯基-8,9,10,11,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二

叉基-[4,5-b][6,1,10]苯并氧雜二氮雜環十五因-12(13H)-酮
(化合物 26)

ADPP(0.00034 莫耳)在 RT 下被添加到在 THF(20 毫升)及 DMF(20 毫升)中之中間體 84(0.00023 莫耳)及三丁基磷(0.00042 莫耳)的溶液裡，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。在 RT 下添加額外的 ADPP 及三丁基磷，並且所得之混合物在 RT 下攪拌 1 小時。溶劑被過濾掉，並且再添加額外的 ADPP 及三丁基磷。混合物被加溫到 100°C，並且在 100°C 下攪拌 18 小時，然後溶劑在減壓下被蒸發，並且殘餘物以 HPLC 純化。收集產物部份，並且溶劑被蒸發，產生 0.0094 克(10%)的化合物 26。

b)製備 17-氯基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因-14(19H)-酮(化合物 27)

化合物 27 以類似於化合物 26 的方式製成。

實例 B24

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-(2-甲氧基乙氧基)-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 28)

在 DMA(10 毫升)中之化合物 16(0.00023 莫耳)、1-溴基-2-甲氧基-乙烷(0.0046 莫耳)及 K₂CO₃(0.00046 莫耳)的混合物，在 60°C 下攪拌 60 分鐘，然後反應混合物以冰-水中

止反應。沉澱被過濾掉、洗滌並且在 2-丙醇中攪拌。所得之沉澱被過濾掉、洗滌並且在 53°C 下乾燥(真空), 產生 0.030 克(74%)的化合物 28。

實例 B25

a) 製備 17-氯基-16-氟基-9,10,11,12,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因-13(8H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯(化合物 29)

三丁基膦(0.00044 莫耳)被添加到在 THF(30 毫升)中之中間體 93(0.00022 莫耳)及 ADPP(0.00044 莫耳)的溶液裡, 並且添加額外的 ADPP(0.00044 莫耳)及三丁基膦(0.00044 莫耳)。反應混合物攪拌一個週末, 並且溶劑被蒸發。添加 CH₃OH(5 毫升), 並且所得之混合物被攪拌, 然後過濾並且濾液被蒸發。殘餘物以反相 HPLC 純化。產物部份被收集, 並且溶劑被蒸發, 產生 0.04 克(35.2%)的化合物 29。

b) 製備 17-氯基-16-氟基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因(化合物 30)

在 CH₃OH(5 毫升)中之化合物 29(0.000077 莫耳)以 HCl/2-丙醇(6 當量濃度)(1 毫升)的溶液, 然後反應混合物在 RT 下攪拌隔夜。溶劑被蒸發, 並且殘餘物以 DCM/NaHCO₃ 稀釋。在攪拌 1 小時之後, 有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發, 產生 0.0089 克(27.7%)的化合物 39, 熔點 265.9-261.3°C。

實例 B26

a) 製備 17-氯基-8,9,10,11,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,11]苯并氧雜二氮雜環十五因-12(13H)-羧酸 1,1-二甲基乙酯(化合物 31)

在 THF(20 毫升)之中間體 99(0.00025 莫耳)、ADPP(0.000375 莫耳)及三丁基膦(0.000375 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌 4 小時，然後溶劑被蒸發直到 1/3 的起初體積。所得之沉澱被過濾掉並且洗滌，然後濾液被蒸發，並且殘餘物以反相 HPLC 純化。收集產物部份，並且溶劑被蒸發，產生 0.02 克的化合物 31。

b) 製備 17-氯基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,11]苯并氧雜二氮雜環十五因(化合物 32)

在 TFA(5 毫升)中之化合物 31(0.00004 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌 4 小時，並且溶劑在 40°C 下被移除。殘餘物以 HPLC 純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.0037 克(69%)的化合物 32。

實例 B27

製備 17-氯基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-10-[2-(4-嗎啉基)乙基]-4,6-亞乙-19H-嘧啶并[4,5-k][1,8,5,13]苯并二氧雜二氮雜環十五因(化合物 33)

ADPP(0.00068 莫耳)及三丁基膦(0.00085 莫耳)在 RT

下被添加到在 THF(30 毫升)中之中間體 105(0.00047 莫耳)的溶液裡，然後反應混合物在 RT 下攪拌 2 小時。溶劑在減壓下被蒸發。並且殘餘物以在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH/NH₃ 99/1 至 80/20)純化。純的產物部份被收集，並且溶劑在減壓下被蒸發。然後殘餘物以 HPLC 純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.0055 克的化合物 33。

實例 B28

a) 製備 8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-17-苯基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因 e(化合物 34)

在 DMSO(2 毫升)中之中間體 88(0.0001 莫耳)、碘基-苯(0.0002 莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈀(催化份量，5%)、在水中 2 莫耳濃度碳酸鈉(0.003 莫耳)的混合物，在 80°C 加熱下攪拌 3 小時，然後反應混合物倒入冰-水中，並且水層以 DCM 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上的管柱色層分析(沖提液：DCM/CH₃OH 98/2)純化。收集產物部份，並且溶劑被蒸發，產生 0.016 克(36%)的化合物 34。

b) 製備 3-(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-17-基)苯腈(化合物 35)

因此，化合物 35 以化合物 34 的相同方式製成。

實例 B29

製備 18-氯基-9,10,11,12,13,14-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,13]苯并氧雜二氮雜環十六因-15(20H)-酮(化合物 36)

ADPP(0.0016 莫耳)被添加到在 THF(50 毫升)中之中間體 110(0.0011 莫耳)及三丁基膦(0.0020 莫耳)的混合物，然後反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。溶劑在減壓下被蒸發，然後殘餘物被混合物，並且在甲醇(80 毫升)中回流。所得之沉澱被過濾掉並且被溶解在 DCM(50 毫升)中。溶液再於減壓下被濃縮，並且殘餘物在甲醇中攪拌。最後，所得之沉澱被過濾掉並且乾燥，產生 0.242 克(52%)的化合物 36。

實例 B30

製備 16-氯基-8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘧啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因(化合物 37)

在 THF(3 毫升)之中間體 87(0.00007 莫耳)的溶液在 RT 下被攪拌，然後添加 ADPP(0.0001 莫耳)及三丁基膦(0.0001 莫耳)。反應混合物被攪拌 18 小時，並且添加額外的 ADPP(0.0001 莫耳)及三丁基膦(0.0001 莫耳)。所得之混合物被攪拌 18 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 HPLC 純化，並且收集產物部份，然後溶劑被蒸發，並且在 50°C 下乾燥(真空)，產生 0.002 克的中間體 37。

實例 B31

製備 18-氯基-9,10,11,12,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二又基-8H,14H-嘧啶并[4,5-b][6,12,1]苯并二氧雜氮雜環十六因(化合物 38)

在 THF(400 毫升)之中間體 172(0.00007 莫耳)的混合物在 RT 下被攪拌，然後添加三丁基膦(0.0092 莫耳)、續以 ADPP(0.0092 莫耳)，並且反應混合物被攪拌 2 小時。溶劑被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析(Hypersil)(沖提液：(在水中之 0.5%NH₄OAc)/CH₃CN 90/10)。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物在水中被吸收、以 K₂CO₃ 鹼化，並以 DCM 萃取。有機層被分離、乾燥、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物(1.1 克)在 DIPE 中攪拌並且沉澱被過濾掉然後乾燥，產生 0.9765 克的化合物 38。

因此，化合物 39 以化合物 38 的相同方式製成。

18-氯基-8,9,11,12,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二又基-14H-嘧啶并[4,5-b][6,9,12,1]苯并三氧雜氮雜環十六因(化合物 39)

實例 B32

製備 18-氯基-9,10,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二又基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,11]苯并氧雜二氮雜環十六因(化合物 40)

中間體 177(0.00045 莫耳)、PyBOP(0.00135 莫耳)及三

乙胺(0.00135 莫耳)的混合物中，在 60°C 下攪拌 3 小時，並且溶劑被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.008 克的化合物 40。

實例 B33

a) 製備 19-氯基-8,9,12,13,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-12-氧代-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-10(11H)-羧酸(化合物 41)

THFp.a.(150 毫升)及三丁基膦(0.003 莫耳)在 N₂、60°C 下被攪拌，並且添加 ADPP(0.003 莫耳)，然後添加在 THFp.a.(15 毫升)中之中間體 181(0.0009 莫耳)的混合物，並且反應混合物在 60°C 下被攪拌 2 小時。添加額外的三丁基膦(0.003 莫耳)及 ADPP(0.003 莫耳)，並且所得之混合物在 60°C 下被攪拌 2 小時。最後，溶劑被蒸發，產生的化合物 41(以此用於下一個反應步驟中)。

b) 製備 19-氯基-8,9,12,13,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮(化合物 42)

在甲醇(50 毫升)及 2-丙醇/HCl(5 毫升)中之化合物 41(殘餘量)的混合物，在 RT 下被攪拌 72 小時，然後溶劑被蒸發。殘餘物在水中被吸收，並且以 DCM 洗滌 3 次。水層以 K₂CO₃ 鹼化，並且以 DCM 萃取。然後粗製混合物在玻璃濾器上(沖提液：DCM(CH₃OH/NH₃)90/10)純化。產物

部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.322 克的化合物 42。
c)製備 19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-10-[[[(2-羥乙基)甲基氨基]乙醯基]-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮(化合物 43)

化合物 42(0.000045 莫耳)、DMA(2 毫升)及 DIPEA(0.00013 莫耳)被攪拌，並且逐滴添加溴基-乙醯基氯(0.00011 莫耳)，然後添加 2-(甲基氨基)-乙醇(0.00044 莫耳)，並且反應混合物在 60°C 下被攪拌 16 小時，產生 0.013 克的化合物 43。

因此，下列化合物被製成：

化合物 號碼	名稱
44	19- 氯 基 - 8,9,10,11,14,15,16,21- 八 氫 -10-[[[2- 羥基)-1-(羥甲基)乙基]胺基]乙醯基]-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12 (13H)-酮
45	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-10-[[2-(羥甲基)-4-嗎啉基]乙醯基]-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12 (13H)-

	酮
46	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氢-22-甲氧基 -10-[[[2-(4-吡啶基)乙基]胺基]乙酯基]-4,6-乙烷二叉基 嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧杂三氮杂环十七因 -12(13H)-酮
47	19-氯基-10-[[[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基]乙酯 基]-8,9,10,11,14,16,21-八氢-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉 基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧杂三氮杂环十七因 -12(13H)-酮
48	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氢-22-甲氧基-10-[(2- 甲氧基乙基)胺基]乙酯基]-4,6-乙烷二叉基嘧啶并 [4,5-b][6,1,9,12]苯并氧杂三氮杂环十七因-12(13H)-酮
49	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氢-22-甲氧基-10-[(3- 甲氧基丙基)胺基]乙酯基]-4,6-乙烷二叉基嘧啶并 [4,5-b][6,1,9,12]苯并氧杂三氮杂环十七因-12(13H)-酮
50	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氢-22-甲氧基-10-(4- 吗啉基乙酯基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12] 苯并氧杂三氮杂环十七因-12(13H)-酮
51	19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氢-22-甲氧基-10-[(4- 甲基-1-哌啶)乙酯基]-4,6-乙烷二叉基嘧啶并

	[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13 <i>H</i>)- 酮,
--	--

實例 B34

製備 19-氯基-8,9,12,13,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-10-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十七因-12(13*H*)-酮(化合物 52)

4-步驟反應製程：步驟(I)：中間體 182(0.0002 莫耳)、DIPEA(0.0008 莫耳)及 DCM(7 毫升)被搖晃，並且添加溴基-乙醯基氯(0.0008 莫耳)，然後反應混合物被攪拌 3 小時，並以 DCM 洗滌 3 次，產生樹脂-(I)。步驟(II)：樹脂-(I)、2-(甲基胺基)-乙醇(0.0020 莫耳)及 1-甲基-2-四氫吡咯酮(6 毫升)在 60°C 下被搖晃 6 小時，然後反應混合物以[DMF 洗滌 3 次及 DCM 洗滌 3 次]×2，產生樹脂 4-(II)。步驟-(III)：樹脂(II)、三丁基磷(0.0020 莫耳)、ADPP(0.0020 莫耳)及 1-甲基-2-四氫吡咯酮(8 毫升)在 60°C 下被搖晃 6 小時，然後反應混合物以 DMF 洗滌 3 次及 DCM 洗滌 3 次，產生樹脂(III)。步驟(IV)：樹脂(III)及 DCM/TFA/三異丙基矽烷(7 毫升)被搖晃 16 小時並且過濾，然後過濾殘餘物被洗滌，並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。所要之產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.001 克的化合物 52。

因此，下列化合物以化合物 52 的相同方式製成：

化合物 號碼	名稱
53	19- 氯 基 -10- 乙 基 -8,9,10,11,14,15,16,21- 八 氫 -22- 甲 氧 基 -4,6- 乙 烷 二 叉 基 嘧 啶 并 [4,5-b][6,1,9,12] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 十 七 因 -12(13 <i>H</i>)- 酮
54	7- 氯 基 -10,11,12,13,18,19,19a,20- 八 氫 -24- 甲 氧 基 -1,22- 乙 烷 二 叉 基 -5 <i>H</i> ,17 <i>H</i> - 嘧 啶 并 [4,5-b][2,1- <i>h</i>][6,1,9,12] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 十 七 因 -14(15 <i>H</i>)- 酮
55	20- 氯 基 -9,10,11,12,15,16,17,22- 八 氫 -23- 甲 氧 基 -4,6- 乙 烷 二 叉 基 -8 <i>H</i> - 嘧 啶 并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 十 八 因 -13(14 <i>H</i>)- 酮
56	22- 氯 基 -9,10,11,12,17,18,19,24- 八 氫 -26- 甲 氧 基 -14 <i>H</i> -4,6- 乙 烷 二 叉 基 -9,13- 亞 甲 -8 <i>H</i> - 嘧 啶 并 [4,5-b][6,1,12,15] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 二 十 因 -15(16 <i>H</i>)- 酮
57	21- 氯 基 -8,9,10,11,16,17,18,23- 八 氫 -26- 甲 氧 基 -13 <i>H</i> -4,6- 乙 烷 二 叉 基 -9,12- 亞 乙 嘧 啶 并 [4,5-b][6,1,11,14] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 十 九 因 -14(15 <i>H</i>)- 酮

58	22- 氯基 -9,10,11,12,17,18,19,24- 八 氫 -27- 甲 氧 基 -14H-4,6- 乙 烷 二 叉 基 -10,13- 亞 乙 -8H- 嘧 啶 并 [4,5-b][6,1,12,15] 苯 并 氧 雜 三 氮 雜 環 二 十 因 -15(16 <i>H</i>)-酮
----	---

實例 B35

製備 17-溴基-9,10,11,12,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二
叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜三氮雜環十五因
-13(8H)-羧酸苯基甲酯(化合物 59)

在 DMA(25 毫升)及水(25 毫升)中之中間體 114(0.005
莫耳)及 K_2CO_3 (0.025 莫耳)混合物，在微波條件、150°C 下
攪拌 30 分鐘，並且溶劑在減壓下被蒸發。所得之殘餘物在
EtOAc 中攪拌，並且沉澱被過濾掉。濾液在減壓下被蒸發，
並且殘餘物以管柱色層分析(沖提液：DCM/ CH_3OH 98/2)純
化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發。所得之殘餘物(1.1
克-38%)從 CH_3CN 中結晶。所得之沉澱被過濾並且乾燥。
此部份的一部份被另外乾燥，產生化合物 59。

實例 B36

製備 19-氯基-8,9,10,11,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙
烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十七
因-12,15-二酮(化合物 60)

在 DMF(300 毫升)中之中間體 121(0.00308 莫耳)的混

合物，被隔夜地逐滴添加到在 DMF(300 毫升)中之 PyBOP(0.00616 莫耳)及 DIPEA(0.0154 莫耳)的混合物裡，然後添加額外的 PyBOP(0.00616 莫耳)及 DIPEA(0.0154 莫耳)，並且反應混合物被攪拌過一個週末。溶劑在減壓下被蒸發，並且殘餘物被溶解於在 DCM 中的 10% 甲醇溶液，然後以水洗滌。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。純的產物部份被收集，然後濃縮直到沉澱發生，產生化合物 60。

實例 B37

製備 17-溴基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-4,6-乙炔并嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因 (化合物 61)

TFA(2 毫升)被添加到在 DCM(10 毫升)中之中間體 127(0.00055 莫耳)的混合物裡，然後反應混合物在 RT 下攪拌 3 小時，並且以 NaOH 溶液中和。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發。殘餘物以股管柱色層分析純化(梯度沖提液：DCM/CH₃OH)。純的產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.042 克的化合物 61。

實例 B38

製備 19-氯基-9,10,12,15,20-六氫-21-甲氧基-10-[2-(4-嗎啉基)乙基]-4,6-乙烷二氧基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并

氧雜三氮雜環十六因-11,14-二酮(化合物 62)

HBTU(0.001952 莫耳)在 RT 下被添加到在 DMA(250 毫升)中之中間體 130(0.00069 莫耳)及 DIPEA(0.00324 莫耳)的攪拌溶液裡，然後反應混合物被攪拌 3 小時，並且溶劑在減壓下與甲苯共同蒸發。所得殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化(沖提液 1：NH₄OAc；沖提液 2：NH₄HCO₃)。純的產物部份被收集，並且溶劑在減壓下被蒸發。所得之殘餘物(0.030 克)從 2-丙醇中結晶，然後所得之沉澱被過濾掉並且乾燥(真空)，產生 0.0165 克的化合物 62。

因此，下列化合物 63 被製成：

18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-(2-甲氧基乙基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘓啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-11,14-二酮(化合物 63)

實例 B39

製備 4-氟基-N-(8,9,10,11,12,13-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-19H-嘓啶并[4,5-b][6,13,1]苯并二氧雜氮雜環十五因-16-基)-苯醯胺(化合物 64)

在 THF(20 毫升)中之中間體 136(0.0002 莫耳)的溶液在 RT 下攪拌，然後添加 ADPP(0.0003 莫耳)及三丁基磷(0.0003 莫耳)。反應混合物在 RT 下被攪拌 6 小時，並且額度添加 ADPP(0.0003 莫耳)及三丁基磷(0.0003 莫耳)。所得之混合物被攪拌 1 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物在甲醇中攪拌並且過濾。濾液殘餘物在沸騰的 2-丙醇中攪拌，

然後所得沉澱被過濾掉並且在 CH₃OH/HCl(1 當量濃度)/H₂O 中攪拌。過濾之後，濾液殘餘物在 CH₃OH/NH₃ 溶液中攪拌，且所得沉澱被過濾掉並且在 60℃ 下乾燥(真空)，產生 0.015 克的化合物 64。

實例 B40

製備 18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-12,12-二甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-11,14-二酮(化合物 65)

在 DMA(70 毫升)中之 PyBOP(0.0013 莫耳)及 DIPEA(0.0065 莫耳)的溶液在 RT 下攪拌，然後逐滴添加在 DMA(70 毫升)中之中間體 143(0.0013 莫耳)的溶液。反應混合物在 RT 下攪拌 18 小時，並且溶劑在減壓下被蒸發。殘餘物被溶解於在 DCM 中，並且以飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌 2 次及以水洗滌 2 次。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾掉並且溶劑被蒸發。乾燥的殘餘物在沸騰的 2-丙醇中攪拌，然後所形成之沉澱被過濾掉、洗滌並且在 60℃ 下乾燥(真空)，產生 0.133 克的化合物 65，熔點 285℃。

下列化合物根據化合物 65 的合成被製成：

化合物 號碼	名稱
66	18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-12-(1-甲基乙基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并

	氮雜三氮雜環十六因-11,14-二酮，熔點 335°C
67	18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-12-(2-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氮雜三氮雜環十六因-11,14-二酮
68	19-氯基-8,9,10,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-13-(2-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氮雜三氮雜環十七因-12,15-二酮
69	18-氯基-9,10,12,13,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氮雜三氮雜環十六因-11,14-二酮，熔點 292°C

實例 B41

製備 19-氯基-8,9,10,11,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,10,14]苯并氮雜三氮雜環十七因-12(13H)-酮(化合物 70)

DIPEA(0.00930 莫耳)被添加到在 DMF(10 毫升)中之中間體 149(0.00155 莫耳)溶液裡，並且混合物被攪拌 15 分鐘，然後此溶液被緩慢地插管到在 DMF(40 毫升)中之 HBTU(0.00465 莫耳)裡，並且反應混合物被攪拌 30 分鐘。溶劑被蒸發。殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.258 克的化合物 70，熔點 236.4-237.3°C。

因此，下列化合物被製成：

化合物 號碼	名稱
71	19-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-k][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 261.2-265°C
72	17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-13-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 288.5-290.5°C
73	17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 294.2-295.2°C
74	18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十五因-12-酮，熔點 240.0-240.3°C
75	18-氯基-9,10,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三偶氮環十六因-11(12H)-酮，熔點 288.5-290.5 °C
76	20-氯基-9,10,11,12a,13,17,22-七氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-l][6,1,10,13]

	苯并氧雜三氮雜環十六因-12,15(14H)二酮，熔點 350.5-352.5°C
77	20-氯基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘓啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔點 129.8-132.8°C
78	19-氯基-18-氟基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-二酮，熔點 261.4-264.0°C
79	17-氯基-16-氟基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-13-甲基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 306.3-307.4°C
80	18-氯基-17-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘓啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔點 260.4-261.1°C
81	17-氯基-16-氟基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 304.2-304.4°C

82	18-氯基-17-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔點 311.0-311.9°C
83	19-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 262.0-262.8°C
84	20-氯基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十五因-12-酮，熔點 231.9-232.8°C
85	19-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-13-經基-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 279.4-280.7°C
86	20-氯基-9,10,14,15,17,22-六氫-25-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-13,16-亞乙基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12,15]苯并氧雜四氮雜環十八因-11(12H)-酮，熔點 296.4-297.0°C
87	19-氯基-9,10,13,14,16,21-六氫-24-甲氧基-8H-4,6-乙

	烷二叉基-12,15-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜 三氮雜環十五因-11(12H)-酮，熔點 246.6-248.2°C
88	20-氯基-9,10,13,14,15,17,22-八氫-24-甲氧基-4,6-乙 烷二叉基-12,16-亞甲基-6H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,15] 苯并氧雜三氮雜環十八因-11(8H)-酮，熔點 160-170°C
89	17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-12,13-二甲 基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜 三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 265°C
90	17-氯基-13-乙基-9,10,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基 -4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三 氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 261.1-262°C
91	17-氯基-9,10,12,13,14,19-六氫-12-(經甲基)-20-甲氧 基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜 三氮雜環十五因-11(8H)-酮，熔點 276.3-277.4°C
92	20-氯基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-14-羥基 -23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡啶 并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12- 酮，熔點 267.8-268.5°C
93	21-氯基-8,9,10,11,15,16,18,23-八氫-26-甲氧基-4,6-乙

	烷二叉基-14,17-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13,16]苯并 氧雜四氮雜環十九因-12(13H)-酮，熔點 286.8-287.6°C
94	20-氯基-8,9,10,11,14,15,17,22-八氫-25-甲氧基-4,6-乙 烷二叉基-13,16-亞乙基-6H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,15] 苯并氧雜三氮雜環十八因-12(13H)-酮，熔點 253.1-255.9°C
95	21-氯基-8,9,10,11,13,14,15,16,18,23-十氫-25-甲氧基 -12H-4,6-乙烷二叉基-13,17-亞甲嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-12-酮，熔 點 240.1-242.8°C
96	18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-13,14- 二甲基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔 點 241.9-243.0°C
97	18-氯基-14-乙基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-21-甲氧 基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯 并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔點 212.8-214.0°C
98	18-氯基-8,9,10,11,13,14,15,20-八氫-13-(羥甲基)-21- 甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘧啶并

	[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三偶氣環十六因-12-酮，熔點 287.6-288.3°C
99	18-氯基-8,9,10,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-12H-嘓啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮，熔點 304.6-304.8°C
166	19-氯基-15-乙基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，熔點 246.6-248.2°C
167	19-氯基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-14,15-二甲基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮，熔點 246.6-248.2°C

實例 B42

製備 21-氯基-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-十氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘓啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-m][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮(化合物 100)

中間體 156(0.00056 莫耳)及 DIPEA(0.0154 莫耳)的溶液，被添加到在乾燥 DMF(125 毫升)中之 HBTU(0.0015 莫耳)及 1-羥基-1H-苯并三唑(0.001 莫耳)的溶液，然後反應混合物反應 1 小時。溶劑被蒸發，並且乾燥殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並添加碳酸鈉，並

且有機溶劑被蒸發。添加 DCM 到水性濃縮物，並且所得混合物以 DCM 萃取 3 次，然後有機萃取物被乾燥並且收集，產生 0.0394 克(16%)的中間體 100，熔點 226.3-227.7°C。

因此，下列化合物被製成：

19-氯基-9,10,11,12,14,15,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮(化合物 101)

熔點 286.7-287.2°C

21-氯基-20-氟基-9,10,11,12,13a,14,15,16,18,23-十氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-m][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-13(8H)-酮(化合物 102)

熔點 234.7-236.8°C

實例 B43

製備 20-氯基-19-氟基-8,9,10,11,12a,13,14,15,17,22-十氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二又基-12H-嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-l][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-12-酮(化合物 103)

在 DMF(20 毫升)中之中間體 162(0.001 莫耳)及 DIPEA(1.034 毫升)的溶液，被添加到在 DMF(200 毫升)中之 PyBOP(0.003 莫耳)及 1-羥基-1H-苯并三唑(0.001 莫耳)的溶液，然後反應混合物以 RP 高效液態色層分析純化(CH₃CN/NH₃OAc 緩衝液)。產物部份被收集，並添加碳酸鈉，並且有機溶劑被蒸發(沉澱)。水性濃縮物在冰箱中冷

卻，然後過濾並且以水洗滌，產生 0.2087 克(43%)的中間體 103，熔點 241.6-242.6°C。

因此，下列化合物被製成：

19-氯基-18-氯基-9,10,11a,12,13,14,16,21-八氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡啶并[2,1-k][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-11(8H)-硫酮(化合物 104)

熔點 222.3-212.7°C

實例 B44

a)製備 21-氯基-8,9,10,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜二氮雜環十九因-16(17H)-酮(B)(化合物 105)及

21-氯基-8,9,10,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜二氮雜環十九因-16(16H)-酮(A)(化合物 106)

在 DCM(200 毫升；脫氣)中之中間體 165(0.000424 莫耳)及 GrubbsII 催化劑(0.000042 莫耳)的混合物，在 RT 及 N₂ 下攪拌 6 小時，然後溶劑被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。兩個產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.046 克(23.3%)的化合物 106(A)及 0.078 克(39.5%)的化合物 105(B)。

b)製備 21-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15,18,23-十氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,16]苯并氧雜二氮雜環十九因-16(17H)-酮(化合物 107)

在 THF(15 毫升)中之化合物 105(0.00064 莫耳)及甲醇(15 毫升)的混合物，在 50°C 下以 Pt/C 5%(0.03 克)做為催化劑氫化。在 H₂(1 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發，產生化合物 107。

因此，下列化合物被製成：

20-氯基-9,12,13,14,17,22-六氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-15(16H)-酮(化合物 108)

實例 B45

a)製備(20-氯基-9,10,13,14,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-14-基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(A)(化合物 109)及

製備(20-氯基-9,10,13,14,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-14-基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(B)(化合物 110)

在 DCM(150 毫升)中之中間體 169(0.0015 莫耳)及 GrubbsII 催化劑(0.00015 莫耳)的溶液，在 RT 下攪拌隔夜，然後溶劑被蒸發，並且殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。兩個產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.110 克的化合物 109(A)及 0.064 克的化合物 105(B)。

b)製備(20-氯基-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-十氫-23-甲氧基-15-氧代-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,15]苯并

氧雜二氮雜環十八因-14-基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(化合物 111)

在 THF(15 毫升)中之化合物 109(0.00025 莫耳)及甲醇(15 毫升)的混合物，以 Pt/C 5%(0.1 克)做為催化劑氫化 3 小時。在 H_2 (1 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。殘餘物以 DCM/ CH_3OH (10/1)在氧化矽膠上過濾，並且濾液被蒸發，然後所得之殘餘物從甲醇中結晶，並且所得固體被收集，產生化合物 111。

因此，下列化合物被製成：

(18-氯基-11,12,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-13-酮基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘓啶并[4,5-b][6,1,13]苯并氧雜二氮雜環十六因-12-基)-胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(化合物 165)

c)製備 14-胺基-20-氯基-9,10,11,12,13,14,17,22-十氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘓啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-15(16H)-酮.HCl(1:2)(化合物 112)

在 2-丙醇(5 毫升)中之 6 當量濃度 HCl 被添加到在 THF(適量)中之化合物 111(0.000088 莫耳)的溶液中，並且反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時，然後溶劑被蒸發，產生 0.050 克的化合物 112，以氫氯酸鹽單離。

d)製備 20-氯基-14-(二甲基胺基)-9,10,11,12,13,14,17,22-十氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘓啶并[4,5-b][6,1,15]苯并氧雜二氮雜環十八因-15(16H)-酮(化合物 113)

在甲醇(20 毫升)中之化合物 112(0.000085 莫耳)及甲醛(0.00052 克)的混合物，以 Pt/C 5%(0.04 克)做為催化劑、在

噻吩(0.04 毫升)存在下氫化。在 H₂(2 當量)吸收之後，催化劑被過濾掉，並且濾液被蒸發。所得之殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生化合物 113。

實例 B46

製備 18-氯基-9,10,11,12,13,14,15,20-八氫-21-甲氧基-14-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧雜三氮雜環十六因(化合物 114)

在二噁茂(40 毫升)中之中間體 186(0.00095 莫耳)、水(5 毫升)及濃 HCl(5 毫升)的溶液，在 50°C 下被攪拌 27 小時，然後反應混合物被倒入飽和水性 NaHCO₃ 溶液中，並且以 DCM 萃取。然後有機萃取物被乾燥並且在碳酸鉀上過濾。立刻添加 NaBH(OAc)₃(0.00095 莫耳)。反應混合物在 RT 下攪拌 1 小時。混合物以 RP 高效液態色層分析純化，然後產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.0576 克的化合物 114，熔點 202.8-203.6°C。

因此，下列化合物被製成：

化合物 號碼	名稱
115	19-氯基-8,9,10,11,12,13,14,15,16,21-十氫-22-甲氧基-15-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯

	并氧雜三氮雜環十七因，熔點 196.9-197.8°C
116	17-氯基-8,9,10,11,12,13,14,19-八氫-20-甲氧基-13-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因，熔點 195.5-196.6°C
117	20-氯基-9,10,11,12,13,14,15,16,17,22-十氫-23-甲氧基-16-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因 e

實例 B47

製備 17-氯基-8,9,12,13,14,19-六氫-20-甲氧基-13-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧雜二氮雜環十五因 (化合物 118)

GrubbsII 催化劑(共 0.0012 莫耳)分幾個部份被添加到在 DCM(100 毫升)中之中間體 191(0.0016 莫耳)的溶液，並且反應混合物被攪拌，並且回流 4 天。所得之混合物以 RP 高效液態色層分析純化 2 次。產物部份被收集，並且溶劑被蒸發，產生 0.0116 克的化合物 118。

實例 B48

製備 18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮(化合物 119)

在乾燥 DMF(50 毫升)中之中間體 197(0.0010 莫耳)及 DIPEA(0.0010 莫耳)的混合物，在 RT 下被緩慢添加到在乾燥 DMF(200 毫升)中之六氟磷酸(1-)-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-H-苯并三唑鹽 3-氧化物(0.0025 莫耳)溶液裡，然後反應混合物以水(5 毫升)中止反應，並且溶劑被蒸發，所得殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份被收集，並且有機溶劑被蒸發，產生 0.024 克的化合物 119。

因此，下列化合物被製成：

化合物 號碼	名稱
120	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
121	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11-甲基-(1-甲基乙基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
122	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11-(苯基甲基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
123	10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因

	-9,12(8H,13H)-二酮
124	10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11-甲基-(1-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并嗎基三氮雜環十五因-9,12(SH,13H)-二酮
125	16,17,18,18a,20,21-六氫-22-甲氧基-9,11-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三偶氣環十五因-14,19(8H,13H)-二酮
126	3-氯基-16,17,18,18a,20,21-六氫-22-甲氧基-9,11-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-14,19(8H,13H)-二酮
127	17-氯基-10,11,14,19-四氫-11-(1-輕基乙基)-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
128	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-(1-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮
129	17-氯基-10,11,14,19-四氫-11-(輕基甲基)-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
130	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-13-(輕基甲基)-22-甲

	氧基-4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧 雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15)-二酮
131	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-13-甲基 -4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三 氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮
132	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-11,11-二甲基 -4,6-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三 氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
133	3-氯基-16,17,18,18a,20,21-六氫-17-經基-22-甲氧基 -9,11-乙烷二又基嘧啶并[4,5-b]吡咯并 [2,1-1][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因 -14,19(8H,13H)-二酮
134	22-氯基-9,10,11,14,15,16,16a,19,24-九氫-25-甲氧基 -4,6-乙烷二又基-8H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并 [2,1-1][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因 -12,17(18H)-二酮
135	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11,11-二 甲基-4,6-乙烷二又基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯 并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮
136	20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-(2-

	甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮
137	20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14,14-二甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮
138	20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-(苯基甲基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮
139	20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-14-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-12,15(16H)-二酮
140	7-氯基-10,11,12,13a,14,15,16-七氫-23-甲氧基-1,21-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b]吡咯并[2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-13,18(19H)-二酮
141	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-11-(2-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮
142	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-11-(1-經甲基)-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯

	并氧杂三氮杂环十六因-9,12-二酮
143	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氢-22-甲氧基-13-(2-甲基丙基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧杂三氮杂环十七因-11,14(8H,15H)-二酮
144	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氢-22-甲氧基-13,13-二甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧杂三氮杂环十七因-11,14(8H,15H)-二酮
145	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氢-22-甲氧基-13-(苯基甲基)-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧杂三氮杂环十七因-11,14(8H,15H)-二酮
146	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氢-13-(1-羟乙基)-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧杂三氮杂环十七因-11,14(8H,15H)-二酮
147	20-氯基-9,10,12,13,14,17,22-七氢-14-(1-羟乙基)-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧杂三氮杂环十八因-12,15(16H)-二酮
148	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氢-11-(羟甲基)-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧杂三氮杂环十六因-9,12-二酮
149	7-氯基-10,11,12,13a,14,15,16-七氢-15-羟基-23-甲氧

	基-1,21-乙烷二叉基-5H-嘓啖并[4,5-b]吡咯并 [2,1-i][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因 -13,18(19H)-二酮
--	---

實例 B49

製備 19-氯基-10,11,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二
叉基嘓啖并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十七因
-9,14(8H,15H)-二酮(化合物 150)

中間體 122(0.001 莫耳)及 DIPEA(0.004 莫耳)被添加到
在 DMF(250 毫升)中之 PyBOP(0.003 莫耳)的混合物裡，並
且反應混合物被攪拌 2 小時，然後添加水，並且溶劑被蒸
發。所得之殘餘物以 RP 高效液態色層分析純化。產物部份
被收集，並且有機溶劑被蒸發。水性濃縮物被容許在冰箱
中隔夜沉澱，然後所得之固體被過濾掉，產生 0.093 克(20%)
的化合物 150。

因此，下列化合物被製成：

化合物 號碼	名稱
151	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-4,6-亞乙嘓啖并 [4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因 -9,12(8H,13H)-二酮
152	18-氯基-11,12,15,20-四氫-21-甲氧基-4,6-亞乙基-8H-

	嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,13(10H,14H)-二酮
153	19-氯基-9,10,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,11,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-11,14(8H,15H)-二酮
154	21-氯基-9,10,12,13,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-4,6-亞乙嘧啶并[4,5-b][6,1,11,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-11,16(8H,17H)-二酮
155	20-氯基-9,10,13,14,15,17,22-六氫-23-甲氧基-4,6-亞乙基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,11,15]苯并氧雜三氮雜環十八因-11,15(12H,16H)-二酮
156	10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
157	11,12,15,20-四氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,13]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,13(10H,14H)-二酮
158	10,11,12,13,16,21-六氫-22-甲氧基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十七因-9,14(8H,15H)-二酮

159	17-氯基-10,11,14,19-四氫-20-甲氧基-10-甲基-4,6-乙烷二叉基嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十五因-9,12(8H,13H)-二酮
160	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-9,12-二酮
161	20-氯基-10,11,12,13,15,16,17,22-八氫-23-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,14]苯并氧雜三氮雜環十八因-9,14-二酮
162	21-氯基-8,9,10,11,14,15,18,23-八氫-24-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,16]苯并氧雜三氮雜環十九因-9,14-二酮
163	21-氯基-9,10,11,13,14,15,16,19,24-九氫-25-甲氧基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,17]苯并氧雜三氮雜環二十因-9,14-二酮
164	18-氯基-10,11,13,14,15,20-六氫-21-甲氧基-10-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,9,12]苯并氧雜三氮雜環十六因-12,15-二酮
168	20-氯基-9,10,11,13,14,17,22-七氫-23-甲氧基-13-甲基-4,6-乙烷二叉基-8H-嘧啶并[4,5-b][6,1,12,15]苯并氧

雜三氮雜環十八因-12,15-二酮

化合物鑑別

化合物以 LC/MS 鑑別，在反相 HPLC 上使用梯度沖提系統。化合物以其特定的留滯時間、及其質子化分子離子 MH⁺峰被鑑別。HPLC 梯度是由 WatersAllianceHT2790 系統供應，管柱加熱器設定在 40°C。來自管柱的流被分裂到 Waters996 光二極陣列(PDA)偵測器及 Waters-MicromassZQ 質譜上，其有電子噴霧離子來源，操作在正及負離子模式。反相 HPLC 在 XterraMSC18 管柱(3.5 微米，4.6×100 毫微米)上進行，流速為 1.6 毫升/分鐘。使用三個流動相(流動相 A：95%的 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；流動相 B：乙腈；流動相 C：甲醇)，進行一個梯度條件，在 6.5 分鐘內從 100%A 至 50%B 及 50%C、在 1 分鐘至 100%B、100%B1 分鐘，並且以 100%A 再平衡 1.5 分鐘。使用注射體積 10 微升。

質譜在 1 秒內從 100 至 1000 掃瞄而獲得，使用停滯時間為 0.1 秒。毛細針的伏特為 3 千伏特，並且來源溫度維持在 140°C。氮氣被用做噴霧氣體。用於正離子模式的圓椎伏特為 10 伏特，並且用於負離子模式的圓椎伏特為 20 伏特。資料獲得是以 Waters-MicromassMassLynx-Openlynx 資料系統上進行。

表：留滯時間(RT，以分鐘計)，並且分子量為 MH^+

化合物 號碼	RT	MH^+
64	6.38	503
38	6.64	414
150	3.84	454
153	3.89	546
120	3.77	442
121	4.32	470
122	4.84	518

化合物 號碼	RT	MH^+
40	4.93	427
71	5.66	454
133	3.63	484
108	6.09	453
117	5.95	456
63	4.75	500
162	4	484

60	4.53	456
123	3.05	408
124	4.08	450
125	3.56	434
156	2.83	394
157	3.01	408
158	3.3	422
126	4.33	468
159	4.02	442
127	3.62	472
128	5.34	512
129	3.47	458
130	3.93	486
131	4.34	470
160	4.04	442
161	3.86	470
106	8.73	467
105	9.6	467
132	3.74	456
148	3.92	472
149	4.45	498

163	3.91	498
134	4.51	510
135	4.56	470
168	4.17	484
136	4.62	526
137	4.18	498
138	4.62	560
139	3.88	456
119	4.5	456
140	5.03	482
164	4.74	456
141	5.41	498
142	4.17	486
143	5.16	512
144	4.42	484
145	5.18	546
147	4.3	514
110	6.2	568
109	6.14	568
111	6.26	570
165	5.82	540

C.藥理實例：

實例 C.1：使用閃爍親和分析方法(Scintillant Proximity Assay)的 EGFR 活體外抑制

在目前的 EGFR SPA 激酶反應分析方法中，激酶基質

是由生物素化的聚(L-胺基戊二酸-L-酪胺酸)(聚(GT)生物素)組成，與前述的蛋白質在(^{33}P)輻射標示 ATP 的存在下培養。基質之(^{33}P)磷酸化接著以所發散之光能量被測量，使用鏈酶親和素(streptavidin)塗覆的 SPA 珠(Amersham Pharmacia Biotech)，藉著捕捉及定量生物素標示及輻射標示之基質的鍵結。

詳細敘述

EGFR SPA 激酶反應在 30°C 下、96 孔微滴定板中進行 60 分鐘。對於各測試化合物，進行全劑量反應 1.10^{-6} 莫耳濃度至 1.10^{-10} 莫耳濃度。IRESSA®及 TarcevaTM(erlotinib)被用做參考化合物。100 微升反應體積包含 54.5 毫莫耳濃度 TrisHCl pH 8.0、10 毫莫耳濃度 MgCl_2 、100 微莫耳濃度 Na_3VO_4 、5.0 微莫耳濃度未標示 ATP、1 毫莫耳濃度 DTT、0.009% BSA、0.8 微居里 ^{33}P -ATP、0.35 微克/孔(GT)生物素及 0.5 微克 EGFR-激酶區域/孔。反應以添加 100 微升的鏈酶親和素珠(在 PBS+100 毫莫耳濃度 EDTA+100 微莫耳濃度 ATP 中的 10 毫克/毫升)到各孔而停止。然後該板以每分鐘 300 轉搖晃 30 分鐘，以容許生物素化的基質對鏈酶親和素塗覆珠的鍵結。然後珠子被容許置在該板的底部 30 分鐘。微滴定板在每分鐘 800 轉下離心 10 分鐘，並且磷酸化(^{33}P)聚(GT)生物素的份量以在微滴定板閃爍計數器中的計數(30 秒/孔)來測量。

實例 C.2：EGFR 的活體外抑制

EGFR 的活體外抑制是使用 FlashPlate 技術或玻璃纖維過濾技術來評估，如：Davies, S.P. 等人之 BiochemJ. (2000), 351；95-105 頁所敘述的。FlashPlate 技術一般性由 B.A. Brown 等人在 High Throughput Screening (1997), 317-328 頁中所敘述的，編輯者：Devlin, John P.，出版者：Dekker, New York, N.Y.。

在 FlashPlate EGFR 激酶反應分析方法中，激酶基質是由生物素化的聚(L-胺基戊二酸-L-酪胺酸)(聚(GT)生物素)組成，與前述的蛋白質在(^{33}P)輻射標示 ATP 的存在下培養。基質之(^{33}P)磷酸化接著以所發散之光能量被測量，使用鏈酶親和素塗覆的 FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences)，藉著捕捉及定量生物素標示及輻射標示之基質的鍵結。

詳細敘述

EGFR 激酶反應在 30°C 下、96 孔微滴定 FlashPlate (PerkinElmer Life Sciences) 中進行 60 分鐘。對於各測試化合物，進行全劑量反應 1.10⁻⁶ 莫耳濃度至 1.10⁻¹⁰ 莫耳濃度。IRESSA® 及 TarcevaTM (erlotinib) 被用做參考化合物。100 微升反應體積包含 54.5 毫莫耳濃度 TrisHCl pH 8.0、10 毫莫耳濃度 MgCl₂、100 微莫耳濃度 Na₃VO₄、5.0 微莫耳濃度未標示 ATP、1 毫莫耳濃度 DTT、0.009% BSA、0.8 微居里 AT³³P、0.35 微克/孔(GT)生物素及 0.5 微克 EGFR-

激酶區域/孔。

反應以對反應混合物送氣、並且以 200 微升的洗滌/停止緩衝液(PBS+100 毫莫耳濃度 EDTA)洗滌該板 3×而停止。在最後洗滌步驟之後，200 微升的洗滌/停止緩衝液被添加到各孔中，並且磷酸化(^{33}P)聚(GT)生物素的份量以在微滴定板閃爍計數器中的計數(30 秒/孔)來測量。

在玻璃纖維過濾技術 EGFR 激酶反應分析方法中，激酶基質是由聚(L-胺基戊二酸-L-酪胺酸)(聚(GT)生物素)組成，與前述的蛋白質在(^{33}P)輻射標示 ATP 的存在下培養。基質之(^{33}P)磷酸化接著以鍵結在玻璃纖維上的輻射活性測量。

詳細敘述

EGFR 激酶反應在 25°C 下、96 孔微滴定板中進行 10 分鐘。對於各測試化合物，進行全劑量反應 1.10-6 莫耳濃度至 1.10-10 莫耳濃度。IRESSA®及 TarcevaTM(erlotinib)被用做參考化合物。25 微升反應體積包含 60 毫莫耳濃度 TrisHCl pH 7.5、3 毫莫耳濃度 MgCl_2 、3 毫莫耳濃度 MnCl_2 、3 微莫耳濃度 Na_3VO_4 、50 微克/毫升 PEG20000、5.0 微莫耳濃度未標示 ATP、1 毫莫耳濃度 DTT、0.1 微居里 AT^{33}P 、62.5 毫微克/孔聚(GT)及 0.5 微克 EGFR-激酶。

反應以添加 5 微升的 3%磷酸溶液而停止。然後反應混合物被滴在 Filtermat A 濾器上(Wallac)，並且在乾燥之前，75 毫莫耳濃度磷酸中洗滌 3 次、5 分鐘，並且在甲醇中洗滌 1 次、5 分鐘，並且在 Typhoon(Amersham)上、使用 LE

phosphorage 儲存網定量。

實例 C.3：卵巢癌 SKOV3 細胞之缺乏血清的增生分析方法

卵巢癌細胞株(SKOV3)被用於表皮生長因子刺激細胞增生的分析方法中，來評估在整個細胞中化合物在 EGF 上的抑制效果。

在第一個步驟中，SKOV3 細胞在 10% FCS 血清的存在下培養 24 小時。在第二個步驟中，細胞與被測試之化合物在無血清條件(37°C 及 5%(體積/體積)的 CO₂)下培養，並且接著以最終濃度 100 毫微克/毫升的 EGF 刺激 24 小時。化合物之 EGF 刺激的效果最後在標準 MTT 細胞存活分析方法中評估。

另外，SKOV3 細胞在 10% FCS 血清的存在下培養 24 小時。在第二個步驟中，細胞與被測試之化合物培養 72 小時，並且化合物在細胞增生上的效果最後在標準 MTT 細胞存活分析方法中評估。

實例 C.4：EGFR 酪胺酸激酶活性的 ELISA 分析方法

EGFR ELISA 一般性地由 Yang, E.B. 等人敘述於 Biochemicaet Biophysica Acta, 1550; 144。

對於 EGFR 酪胺酸激酶活性的測量，在 PBS 中的 100 微升的 0.4 微克/毫升聚(Glu,Tyr)在 37°C 下被塗覆於 96 孔微板的各孔中隔夜。接著，非特定鍵結位置在室溫下以 200 微升 BSA 稀釋液(在 PBS 中 10 毫克/毫升)培養 30 分鐘來阻斷。在以 PBS 洗滌三次之後，該板被立刻使用，或儲存在

4°C 下。在測量 EGFR 酪胺酸激酶活性之前，經塗覆的板以 PBS 洗滌兩次。下一步，對各孔添加 88 微升的 ATP 稀釋液(50 毫莫耳濃度 TrisHCl pH 8.0、10 毫莫耳濃度 MgCl_2 、100 微莫耳濃度 Na_3VO_4 、1 毫莫耳濃度 DTT、5.0 微莫耳濃度 ATP)及 2 微升之不同濃度的被測試化合物。EGFR 酪胺酸激酶催化的反應以添加 10 微升之經稀釋 EGFR(稀釋→每孔 0.05 微克酵素，稀釋於 50 毫莫耳濃度 TrisHCl pH 8.0+0.1%BSA)開始。在室溫下培養 10 分鐘之後，反應以 PBS 及 0.1% Tween 20 洗滌五次而停止。接著，添加在 BSA 中之 100 毫升重組抗磷基酪胺酸辣根過氧化酶共軛(1：2500)(在 PBS 中 10 毫克/毫升)。在室溫下培養 1 小時之後，微板以 PBS/Tween 20 洗滌五次。在微板以 100 微升的 TMB-ELISA(1-步驟的 Ultra TMB-ELISA, Pierce)培養直到發展出顏色之後，添加 100 微升的 0.5 莫耳濃度 H_2SO_4 而停止反應，並且其在 450-655 毫微米下在微板讀數器上被讀出。

實例 C.5：鱗狀癌細胞株 A431 細胞上的增生分析方法

鱗狀癌細胞株(A431)被用於細胞增生分析方法中，來評估在整個細胞中化合物的抑制效果。

在第一個步驟中，A431 細胞在 10% FCS 血清的存在下培養 24 小時。在第二個步驟中，細胞與被測試之化合物在最終濃度 100 毫微克/毫升下培養 72 小時。化合物在細胞增生上的效果最後在標準 MTT 細胞存活分析方法中評

估。

下列表格提供根據本發明之化合物的 IC50 值，使用上述激酶分析方法而獲得。

化合物號碼	EGFR SPA(C1): IC50, 毫微莫耳濃度	激酶活性 (C2): pIC50	SKOV3 細胞 (C3): pIC50	A431 細胞 (C5): pIC50	EGFR ELISA (C4): IC50 毫微莫耳濃度
1	>100	<5.0	<5.7	<6.0	>1000
2	>100	7.0	<5.7	<6.0	>1000
3	3.61	7.8	5.87	<6.0	>1000
4	32.58	7.3	5.54	NT	556
5	81.10	6.4	5.32	NT	>1000
6	4.40	7.6	5.74	NT	359
7	6.64	7.1	<5	NT	>1000
8	3.97	7.5	<5	NT	329
9	6.79	7.4	NT	NT	>1000
16	NT	5.6	NT	NT	>1000
18	NT	7.1	<5	NT	>1000

17	NT	7.4	5.08	5.6	269
10	NT	7.3	<5	<5.5	>1000
12	NT	<5	<5	<5.5	>1000
14	NT	<5	<5	<5.5	>1000
11	NT	<5	<5	<5.5	>1000
13	NT	6.5	<5	<5.5	>1000
20	NT	7.6	6.64	5.9	NT
19	NT	7.2	5.3	<5.5	NT
21	NT	8.0	6.09	<5.5	158
22	NT	7.8	6.59	5.8	38.4
23	NT	8.0	7.22	6.3	NT
24	NT	7.7	5.5	<5.5	NT
25	NT	6.2	<5	<5.5	NT
26	NT	8.6	6.92	5.7	NT
28	NT	7.6	5.84	5.8	NT
29	NT	6.1	<5	<5.5	NT
30	NT	7.5	5.99	<6.0	NT
32	NT	8.4	6.54	NT	NT
33	NT	7.6	5.76	5.8	NT
34	NT	7.2	<5	<5.5	NT
35	NT	5.4	<5	<5.5	NT
36	NT	7.8	6.78	<5.5	NT
37	NT	<5	<5	<5.5	NT
38	NT	7.7	6.9	5.9	NT

39	NT	7.7	6.7	5.8	NT
40	NT	7.5	7.3	6.2	NT

化合物 號碼	激酶 活性 (C2): pIC50	SKO V3 細胞 (C3): pIC50	實 例 號 碼
64	6.0	6.4	B39
71	7.5	5.5	B41
72	6.8	5.0	B41
73	7.4	5.4	B41
74	7.6	6.0	B41
75	7.2	5.2	B41
70	8.0	5.5	B41
151	5.5	5.0	B49
76	7.6	6.7	B41
77	7.8	6.1	B41
65	7.9	7.7	B40
67	7.0	6.3	B40
68	7.9	8.2	B40
69	7.3	7.2	B40
60	7.8	8.7	B36
123	5.2	5.0	B48

化 合 物 號 碼	激酶 活性 (C2): pIC50	SKO V3 細胞 (C3): pIC50	實 例 號 碼
150	7.7	5.1	B49
152	7.5	5.0	B49
153	7.8	6.1	B49
154	7.4	5.6	B49
155	6.5	6.0	B49
61	7.8	6.4	B39
120	5.7	6.0	B48
121	5.6	5.0	B48
122	6.4	5.0	B48
66	7.1	8.0	B40
158	5.3	5.0	B49
78	7.5	6.5	B41
114	8.0	7.4	B46
79	6.2	5.0	B41
80	7.7	7.2	B41
81	6.6	6.6	B41

124	5.0	5.0	B48
125	5.1	5.0	B48
156	5.0	5.0	B49
157	5.0	5.0	B49
127	6.6	5.8	B48
128	8.0	6.7	B48
129	5.8	5.4	B48
130	7.6	6.9	B48
131	7.6	7.0	B48
160	7.2	6.2	B49
161	7.2	5.9	B49
83	6.3	6.1	B41
84	6.2	6.5	B41
103	7.2	7.3	B43
42	6.3	7.2	B33
43	7.1	6.3	B33
46	6.7	5.1	B33
47	6.9	5.8	B33
48	6.5	5.8	B33
49	6.4	6.1	B33
50	7.1	6.8	B33
51		6.4	B33
100	8.1	6.9	B42
102	6.7	7.3	B42

82	7.7	7.1	B41
99	7.6	6.7	B41
126	5.7	5.6	B48
159	6.5	5.7	B49
101	6.6	7.5	B42
52	7.1	7	B34
53	6.7	6.3	B34
54	6.9	5.9	B34
55	6.3	6.7	B34
56	5.8	5.0	B34
57	5.2	6.4	B34
58	5.7	5.7	B34
44	6.2	5.1	B33
45	6.8	5.0	B33
106	7.0	7.2	B44
105	6.8	7.6	B44
104	6.0	6.5	B43
115	8.2	6.9	B46
116	6.7	7.2	B46
132	5.0	5.0	B48
133	5.8	5.1	B48
108	6.4	6.8	B44
117	6.7	5.4	B46
63	6.9	5.7	B38

162	6.8	7.3	B49
163	7.0	6.4	B49
134	6.4	6.1	B48
135	5.4	6.0	B48
136	6.2	6.6	B48
137	6.6	6.6	B48
138	5.7	6.2	B48
139	6.4	6.8	B48
119	6.0	5.8	B48
140	6.7	6.7	B48
109	5.7	6.5	B45
148	6.6	5.0	B48
149	6.9	5.8	B48

164	6.3	6.8	B49
141	6.1	5.8	B48
142	7.0	6.2	B48
143	6.3	6.7	B48
144	6.8	6.9	B48
145	6.7	6.6	B48
146	6.7	6.2	B48
147	6.9	6.6	B48
62	6.4	5.3	B48
110	5.4	5.0	B45
111	5.8	5.0	B45

D.組成物實例

下列調配物示範適於根據本發明之對動物及人類病患系統施用的醫藥組成物。

被用於貫穿這些實例的「活性原料」(A.I.)，係關於式(I)化合物或醫藥可接受加成鹽。

實例 D.1：薄膜塗覆之藥片

藥片核心的製備

A.I.(100 克)、乳糖(570 克)及澱粉(200 克)的混合物被良好地混合，並且之後以在 200 毫升水中之十二烷基硫酸鈉(5 克)及聚乙烷基四氫吡咯酮(10 克)濕潤。濕潤的粉末混

合物過篩、乾燥並且再過篩。然後添加微結晶纖維素(100 克)及氫化蔬菜油(15 克)。整個被良好地混合，並且壓縮成藥片，產生 10,000 克藥片，各包含 10 毫克的活性原料。

塗覆

對在變性乙醇(75 毫升)中的甲基纖維素(10 克)溶液添加在 DCM(150 毫升)中之乙基纖維素(5 克)溶液。然後添加 DCM(75 毫升)及 1,2,3-丙三醇(2.5 毫升)。聚乙二醇(10 克)被熔化，並且溶解於二氯甲烷(75 毫升)中。後者溶液被添加到前者，然後添加十八烷酸鎂(2.5 克)、聚乙烷基四氫吡咯酮(5 克)及經濃縮的顏色懸浮液(30 毫升)，並且整個被均化。藥片核心以因此獲得之混合物在塗覆裝置上塗覆。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

其 *N*-氧化物形式、醫藥可接受加成鹽類及立體異構形式，其中

m 代表 2；

X^2 代表 $-NR^{12}-C_{1-2}$ 伸烷基-；

Y^3 代表 C_{1-5} 伸烷基-CO-；

R^1 代表鹵基；

R^2 代表氫

R^3 代表氫；

R^{12} 代表氫；

R^{23} 代表 C_{1-4} 烷基。