I731420

(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 I731420 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：108134732　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/47 (2006.01)*　*C07D215/42 (2006.01)*

C07D215/233 (2006.01)　*A61K31/4406 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)　*A61P37/00 (2006.01)*

A61P27/12 (2006.01)　*A61P25/28 (2006.01)*

A61P25/22 (2006.01)　*A61P25/24 (2006.01)*

(30)優先權：2018/09/27　中國大陸　201811128800.6

(71)申請人：大陸商深圳微芯生物科技股份有限公司 (中國大陸)　(CN)

中國大陸

(72)發明人：余金迪 (CN)；辛利軍 (CN)；山松 (CN)；朱江飛 (CN)；楊林 (CN)；付超 (CN)；李志斌 (CN)；魯　先平 (US)

(74)代理人：蔡清福；蔡馭理

(56)參考文獻：

CN　103547579B　CN　107663159A

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：42 項　圖式數：9　共 104 頁

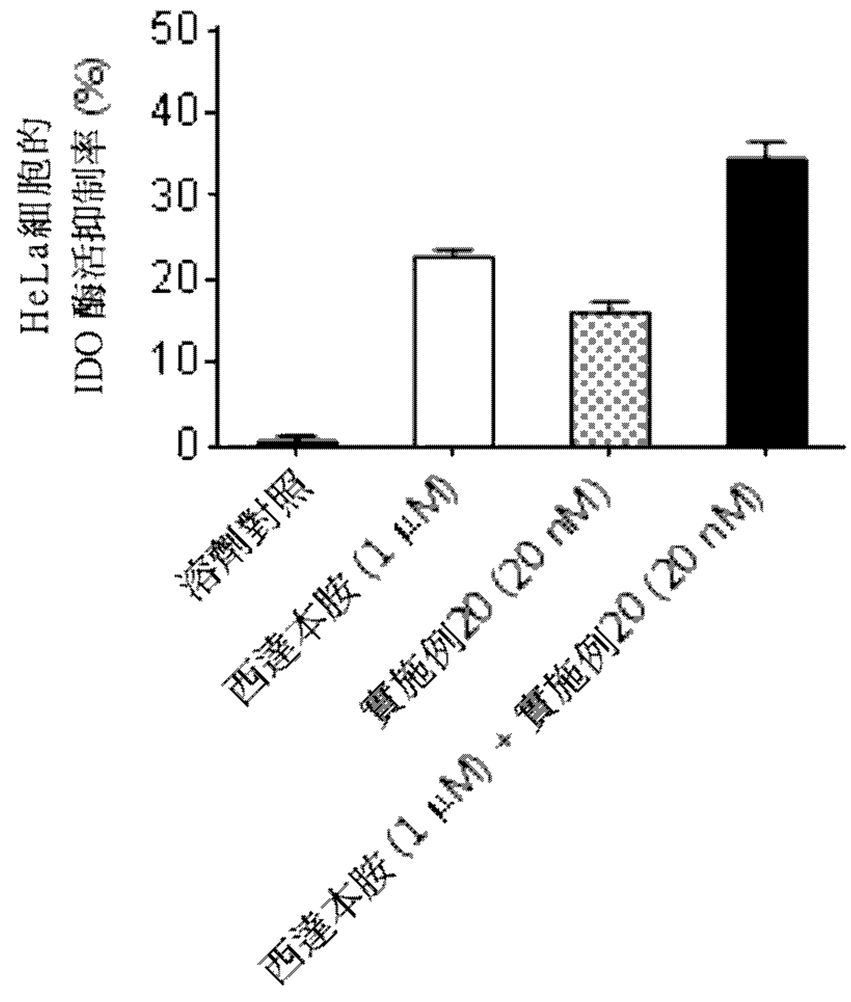
(54)名稱

具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶抑制活性的喹啉衍生物及其製備方法、藥物組合物、聯合用藥物與用途

(57)摘要

本申請提供具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶抑制活性的喹啉衍生物，具體地，本申請提供通式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，其藥物組合物，製備方法和在製備免疫調節及預防和/或治療與 IDO 表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物中的用途。本申請還涉及該喹啉衍生物與 HDAC 抑制劑的聯合用藥及其在製備抗腫瘤藥物中的用途。

指定代表圖：



第 2 圖

符號簡單說明：

IDO:吲哚胺-2,3-雙加氧酶

I731420

【發明摘要】

【中文發明名稱】　具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶抑制活性的喹啉衍生物及其製備方法、藥物組合物、聯合用藥物與用途

【中文】

本申請提供具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶抑制活性的喹啉衍生物，具體地，本申請提供通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，其藥物組合物，製備方法和在製備免疫調節及預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物中的用途。本申請還涉及該喹啉衍生物與HDAC抑制劑的聯合用藥及其在製備抗腫瘤藥物中的用途。

【指定代表圖】　第2圖

【代表圖之符號簡單說明】

IDO…吲哚胺-2,3-雙加氧酶

110年3月2日替換頁

【發明說明書】

【中文發明名稱】　具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶抑制活性的喹啉衍生物及其製備方法、藥物組合物、聯合用藥物與用途

【技術領域】

【0001】本申請是以CN申請號為201811128800.6，申請日為2018年9月27日的申請為基礎，並主張其優先權，該CN申請的揭露內容在此作為整體引入本申請中。

【0002】本申請涉及醫藥領域，具體涉及具有吲哚胺-2,3-雙加氧酶（Indoleamine 2,3-dioxygenase，IDO）抑制活性的喹啉衍生物，或其藥學上可接受的鹽，其藥物組合物，製備方法和在製備免疫調節及預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物中的用途。本申請還涉及該喹啉衍生物與表觀遺傳調控劑的聯合用藥及其在製備抗腫瘤藥物中的用途。

【先前技術】

【0003】色氨酸（Trp）是人體必需的一種氨基酸。從飲食中獲得的色氨酸，一部分用來合成蛋白質、煙酸以及神經遞質5-羥色胺，其餘部分則主要藉由犬尿氨酸途徑（kynurenine pathway）進行代謝（Leklem J. E., Am J Clin Nutr, 1971, 24 (6): 659-672）。IDO是參與這種代謝途徑的關鍵酶。

【0004】IDO是一種細胞內含亞鐵血紅素的酶，於1967年首次在兔的腸道中被發現（Yamaoto S. et al., J Biol Chem, 1967, 242(22): 5260-5266），是肝臟以外唯一可催化色氨酸分子中吲哚環氧化裂解、沿犬尿酸途徑進行分解

代謝的限速酶（MacKenzie, C. R. et al. Current Drug Metabolism, 2007, 8: 237-244）。

【0005】IDO在細胞及組織的表達與各種炎性細胞因數有關，尤其是IFN-γ，其他如IFN-α，IFN-β，TNF-α及LPS等在轉錄水準刺激誘導IDO表達（King N. J. et al., The Int J Biochem Cell Biol, 2007 39(12): 2167-2172）。此外，其他免疫活性分子如前列腺素、細胞表面蛋白細胞毒性T淋巴細胞相關抗原(CTLA-4)、CD40、Toll樣受體等也可調節IDO的表達。

【0006】有研究報導，IDO有兩種，IDO-1和IDO-2，具有免疫抑制功能的主要是IDO-1，而IDO-2在免疫抑制中的作用還不是很清楚。IDO-1參與免疫抑制功能的機制有多個因素，其一是IDO-1高表達造成局部L-色氨酸耗竭，從而被周圍的T淋巴細胞藉由GCN2等機制感受到，引起$CD8^+$細胞毒性T細胞發生細胞週期停滯或凋亡。其二是IDO-1高表達造成色氨酸代謝產物犬尿氨酸（Kyn）的升高，犬尿氨酸形成後可離開細胞進入細胞外基質，然後進入附近的淋巴細胞藉由結合內源性芳香烴受體（AHR）從而對$CD8^+$ T細胞和調節性Treg細胞進行調節，如$CD8^+$細胞毒性T細胞的活性被抑制，而調節性Treg細胞誘導增殖並且被啟動，從而導致免疫活化功能被抑制（Friberg M. et al., Int J Cancer, 2002,101(2): 151-155）。此外，抗原呈遞細胞如巨噬細胞、樹突狀細胞（DC）上的IDO-1均可藉由抑制T細胞增殖來誘導T細胞對腫瘤抗原的免疫耐受（Terness P. et al., Blood, 2005,105(6): 2480-2486）。

【0007】IDO與多種疾病發病機制密切相關，並已被證實是癌症、阿茲海默症、抑鬱症、白內障等重大疾病的標靶（CN101932325B，CN102579452B）。IDO與神經系統疾病密切相關（Roy E. J. et al., Neurosci

Lett, 2005,387(2): 95-99）。它還涉及與年齡相關的核性白內障的發生（Takikawa O. et al. Exp. Eye Res. 2001, 72:271-277)。

【0008】目前已有三個IDO抑制劑處於不同的臨床研究階段，包括：1）Incyte公司的Epacadostat，處於臨床II期，用於治療骨髓增生異常綜合症、黑色素瘤和女性生殖系統癌症；2）Newlink公司的Indoximod，處於臨床II期，用於治療乳腺癌、前列腺癌、惡性腦瘤、胰腺癌和黑色素瘤；3）羅氏公司的GDC-0919，處於臨床I期，用於治療晚期實體瘤。

【0009】IDO抑制劑作為藥物在醫藥行業具有良好的應用前景，然而，迄今未有合適的IDO抑制劑上市，為了達到更好的疾病治療效果，更好的滿足市場需求，開發出新一代的IDO抑制劑具有重大的理論意義和應用價值。

【0010】表觀遺傳學是目前遺傳學研究的熱點，其主要包括DNA甲基化、組蛋白甲基化、組蛋白乙醯化、磷酸化、泛素化以及參與結合組蛋白修飾位點的轉錄因數活性等，這些表觀遺傳學改變在基因轉錄調節中起著重要作用。組蛋白是人類染色體的基本組成單位，組蛋白的轉錄後修飾在基因表達中起決定性的作用。組蛋白賴氨酸或精氨酸位點的甲基化，尤其是乙醯化是其中重要的修飾方式。大量研究表明，癌細胞中的組蛋白去乙醯化酶（Histone Deacetylase，HDAC）過量表達造成的乙醯化失衡導致了腫瘤的發生，而藉由抑制HDAC可以很好地抑制腫瘤的產生。

【0011】然而目前尚未見到任何有關表觀遺傳調節劑與IDO抑制劑聯合用藥在治療腫瘤或與色氨酸代謝相關疾病中的相關研究與報導。

【發明內容】

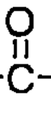
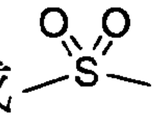
【0012】在一方面，本申請提供了通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

A-X-B-Y-M

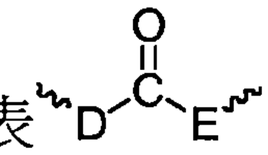
（I）

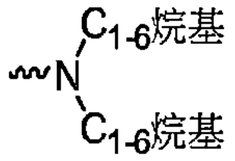
其中，

A代表含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的9-15元稠合雜芳環；任選地，該稠合雜芳環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

X代表共價單鍵、-C(R^1R^2)-、  、-O-、-O-C_{1-6}亞烷基-、-NR^1-、-S-、-S(O)-或  ；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

B代表含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元多環脂雜環；

Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-6}亞烷基，任選地，該C_{1-6}亞烷基被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；E代表共價單鍵、C_{1-6}亞烷基、C_{2-6}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-6}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

M代表6-10元芳環、3-7元脂肪族碳環、含有1-4個選自氮、氧和硫的雜原子的5-10元單環或多環芳雜環、含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的3-7元飽和或部分不飽和的單環脂雜環或6-12元多環脂雜環；任選地，該芳環、碳環、芳雜環、脂雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基、  、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基取代的C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基取代的C_{2-6}烯基。

【0013】在另一方面，本申請提供一種藥物組合物，其含有本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0014】在另一方面，本申請提供一種聯合用藥物，其含有第一活性成分和第二活性成分，以及任選地藥學上可接受的載體或賦形劑；其中，該第一活性成分選自本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽，及其它IDO抑制劑；該第二活性成分選自表觀遺傳調控劑。

【0015】在另一方面，本申請提供所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物在製備免疫調節劑或預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物中的用途。

【0016】在另一方面，本申請提供所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物，其用於調節個體免疫力或預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病。

【0017】在另一方面，本申請提供一種調節免疫的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物。

【0018】在另一方面，本申請提供一種預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物。

【0019】在另一方面，本申請提供所揭露的通式（I）化合物的製備方法，及該製備方法中所涉及的各中間體用於製備通式（I）化合物的用途。

發明詳述

化合物

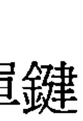
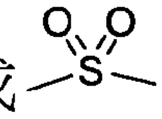
【0020】在一方面，本申請提供通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

A-X-B-Y-M

（I）

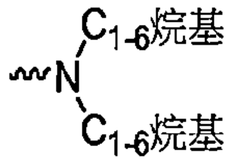
其中，

A代表含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的9-15元稠合雜芳環；任選地，該稠合雜芳環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

X代表共價單鍵、-C(R^1R^2)-、  、-O-、-O-C_{1-6}亞烷基-、-NR^1-、-S-、-S(O)-或  ；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

B代表含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元多環脂雜環；

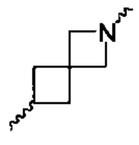
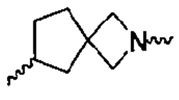
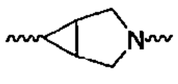
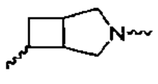
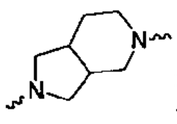
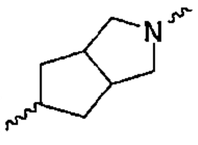
Y代表 ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-6}亞烷基，任選地，該C_{1-6}亞烷基被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；E代表共價單鍵、C_{1-6}亞烷基、C_{2-6}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-6}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

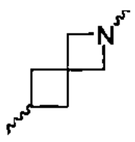
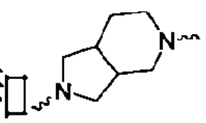
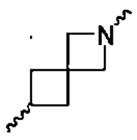
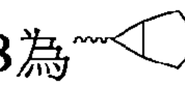
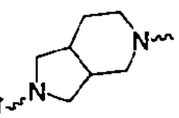
M代表6-10元芳環、3-7元脂肪族碳環、含有1-4個選自氮、氧和硫的雜原子的5-10元單環或多環芳雜環、含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的3-7元飽和或部分不飽和的單環脂雜環或6-12元多環脂雜環；任選地，該芳環、碳環、芳雜環、脂雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基、  、鹵代C_{1-6}烷氧基、羥基取代的C_{1-6}烷氧基和C_{1-6}烷氧基取代的C_{2-6}烯基。

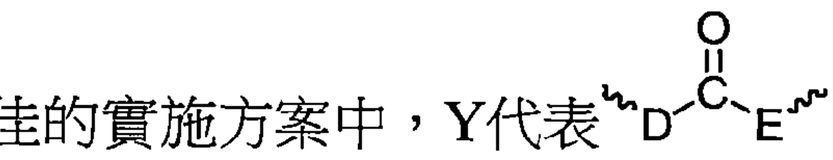
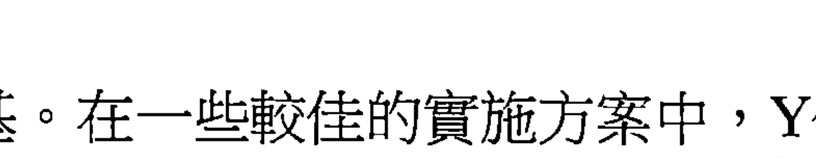
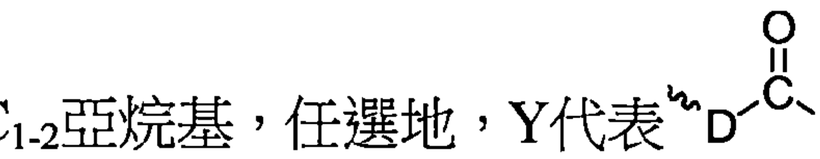
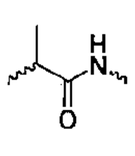
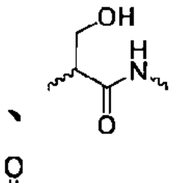
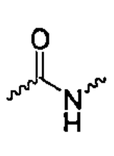
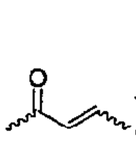
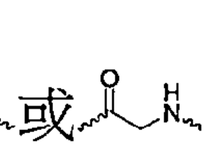
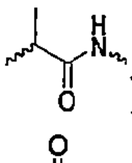
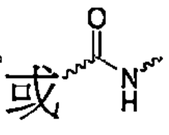
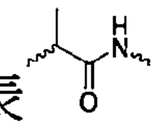
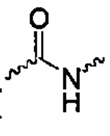
【0021】在一些較佳的實施方案中，A代表含有1-2個選自氮、氧和硫的雜原子的9-10元稠合雜芳環；任選地，該稠合雜芳環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。在一些較佳的實施方案中，A代表含有1-2個氮原子的

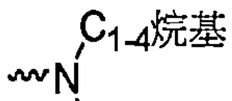
9-10元稠合雜芳環；任選地，該稠合雜芳環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-2}烷基、C_{1-2}烷氧基、鹵代C_{1-2}烷基和羥基取代的C_{1-2}烷基。在一些較佳的實施方案中，A選自任選地被一個或多個鹵素取代的下列基團：苯並咪唑基、咪唑並吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基和萘啶基。在一些較佳的實施方案中，A為6-氟喹啉基。

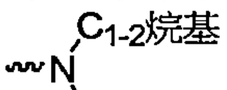
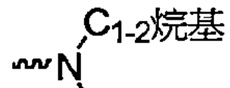
【0022】在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、$-C(R^1R^2)-$、 、$-O-$、$-O-C_{1-4}$亞烷基-、$-NR^1-$、$-S-$、$-S(O)-$或 ；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、$-O-$、$-O-C_{1-2}$亞烷基-或$-NR^1-$；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫和C_{1-2}烷基。在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、$-O-$、$-OCH_{-2}-$、$-NH-$或$-N(CH_3)-$。在一些較佳的實施方案中，X代表$-O-$、$-NH-$或$-N(CH_3)-$。在一些較佳的實施方案中，X代表$-O-$或$-NH-$。在一些較佳的實施方案中，X代表$-O-$。在一些實施方案中，X代表共價單鍵。在一些實施方案中，X代表$-N(CH_3)-$。

【0023】在一些較佳的實施方案中，B代表含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-9元多環脂雜環；較佳地，該雜原子中至少一個為氮。在一些較佳的實施方案中，B代表含有1-3個氮、氧和硫的雜原子的6-9元雙環脂雜環。在一些較佳的實施方案中，該雜原子中至少一個為氮。在一些較佳的實施方案中，B代表含有1-3個氮原子的6-9元螺雜環或6-9元並雜環。在一些較佳的實施方案中，B藉由其環上的氮原子與Y相連。在一些較佳的實施方案中，B選自  、  、  、  、  和  。在一些較佳

的實施方案中，B選自  、 、和  。在一些實施方案中，B為  。在一些實施方案中，B為  。在一些實施方案中，B為  。

【0024】在一些較佳的實施方案中，Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-4}亞烷基，任選地，該C_{1-4}亞烷基被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基；E代表共價單鍵、C_{1-4}亞烷基、C_{2-4}亞烯基、$-NR^3-$或$-C_{1-4}$亞烷基$-NR^3-$，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。在一些較佳的實施方案中，Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-2}亞烷基，任選地，Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-2}亞烷基，任選地，該C_{1-2}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-2}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或$-C_{1-2}$亞烷基-NH-。在一些較佳的實施方案中，Y代表-C(O)-、  、  、  、  或  。在一些實施方案中，Y代表-C(O)-、  或  。在一些實施方案中，Y代表  。在一些實施方案中，Y代表  。

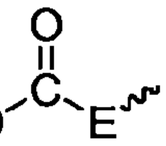
【0025】在一些較佳的實施方案中，M代表6-10元芳環、3-7元脂肪族碳環、含有1-4個選自氮、氧和硫的雜原子的5-6元單環芳雜環或8-10元雙環芳雜環、含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的3-6元單環脂雜環或7-10元雙環脂雜環；任選地，該芳環、碳環、芳雜環、脂雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷胺基、  、鹵代C_{1-4}烷氧基、羥基取代的C_{1-4}烷氧基和C_{1-4}烷氧基取代的C_{2-4}烯基。在一些較佳的實施方案中，M代表苯環、3-7元脂肪族碳環、含有1-2個選自氮、氧和硫的雜原子的5-6元單環芳雜環或8-10元雙環芳雜

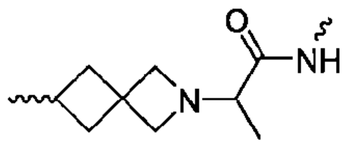
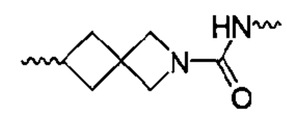
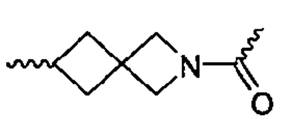
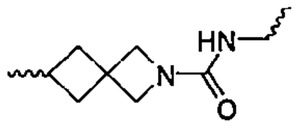
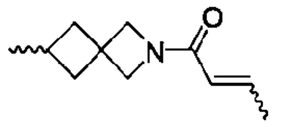
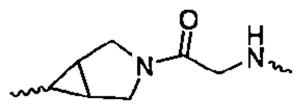
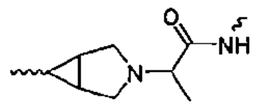
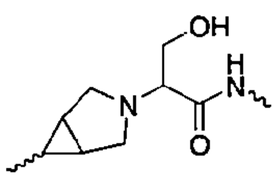
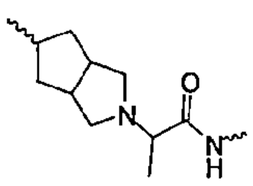
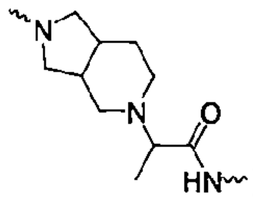
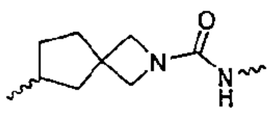
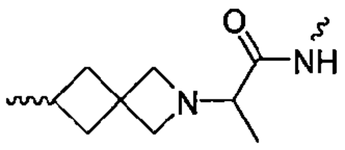
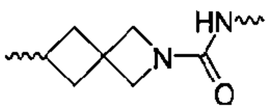
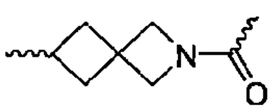
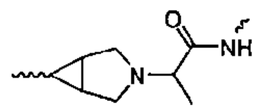
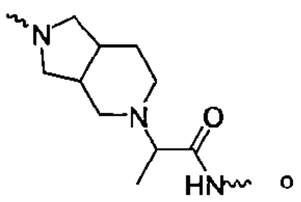
環、含有1-2個選自氮、氧和硫的雜原子的3-6元單環脂雜環；任選地，該苯環、碳環、5-6元單環芳雜環、8-10元雙環芳雜環、3-6元單環脂雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-2}烷基、乙烯基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}烷胺基、  、鹵代C_{1-2}烷氧基、羥基取代的C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧基取代的C_{2-4}烯基。在一些較佳的實施方案中，M代表苯環、3-7元脂肪族碳環、含有1-2個選自氮和氧的雜原子的5-6元單環芳雜環或8-10元雙環芳雜環；任選地，該苯環、碳環、5-6元單環芳雜環或8-10元雙環芳雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、C_{1-2}烷氧基、  和C_{1-2}烷氧基取代的C_{2-4}烯基。在一些較佳的實施方案中，M代表苯環、環已烷環、吡啶環、2,3-二氫苯並呋喃環、苯並[1,3]二氧環戊烯環或2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷環；任選地，該苯環被一個或多個選自下述的取代基取代：氟、氯、甲氧基、二甲氨基和甲氧基取代的丙烯基。在一些實施方案中，M代表苯環、鹵代苯環（例如氯代苯環、氟代苯環）或甲氧基取代的苯環。在一些實施方案中，M代表鹵代苯環。在一些實施方案中，M代表4-氯苯環。

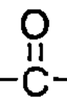
【0026】在一些較佳的實施方案中，B代表含有1-3個氮、氧和硫的雜原子的6-9元雙環脂雜環；

Y代表 ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-4}亞烷基，任選地，該C_{1-4}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-4}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或-C_{1-4}亞烷基-NH-；E代表共價單鍵、C_{1-4}亞烷基、C_{2-4}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-4}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。

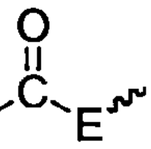
【0027】在一些較佳的實施方案中，B代表含有1-3個氮原子的6-9元螺雜環或6-9元並雜環；

Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-2}亞烷基，任選地，該C_{1-2}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-2}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或-C_{1-2}亞烷基-NH-；並且，B藉由其環上的氮原子與Y相連。

【0028】在一些較佳的實施方案中，-B-Y-選自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。在一些較佳的實施方案中，-B-Y-選自  、  、  、  和  。

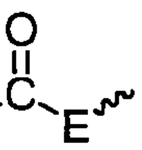
【0029】在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、-C(R^1R^2)-、  、-O-、-O-C_{1-4}亞烷基-、-NR^1-、-S-、-S(O)-或 ；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基；

B代表含有1-3個氮、氧和硫的雜原子的6-9元雙環脂雜環；

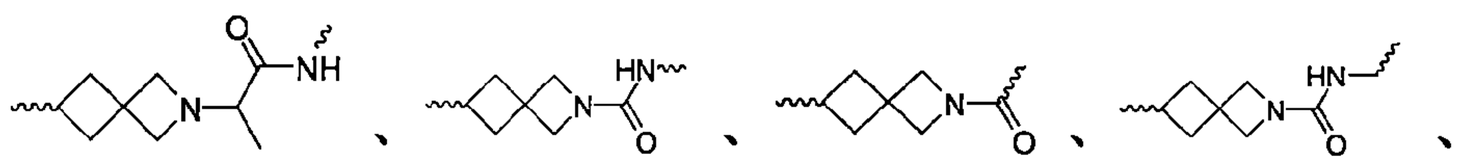
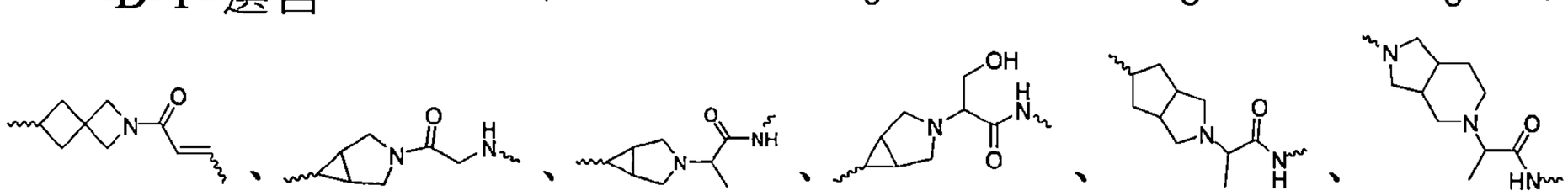
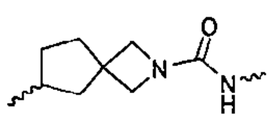
Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-4}亞烷基，任選地，該C_{1-4}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-4}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或-C_{1-4}亞烷基-NH-；E代表共價單鍵、C_{1-4}亞烷基、C_{2-4}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-4}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。

【0030】在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、-O-、-O-C_{1-2}亞烷基-或-NR^1-；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫和C_{1-2}烷基；

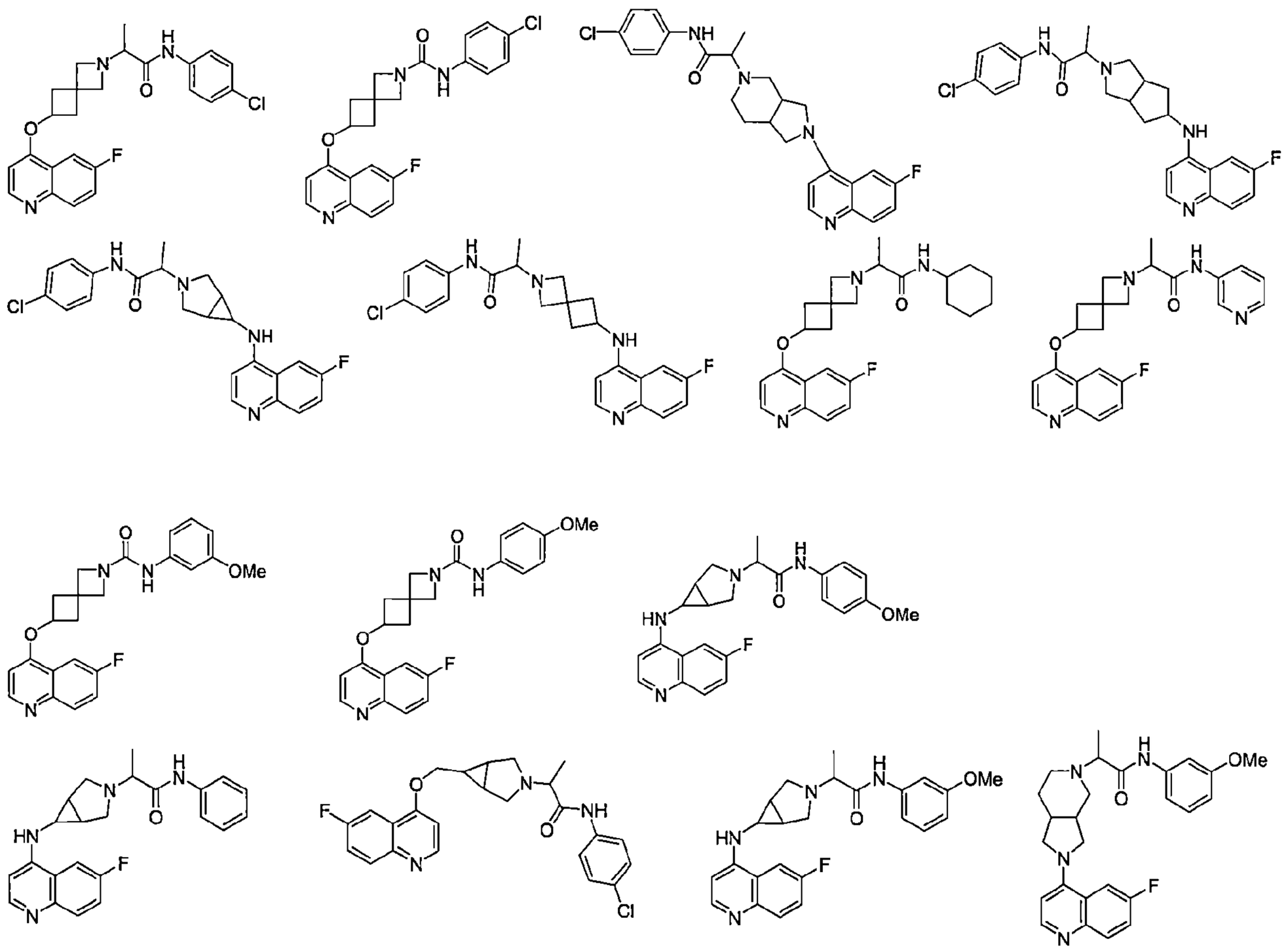
B代表含有1-3個氮原子的6-9元螺雜環或6-9元並雜環；

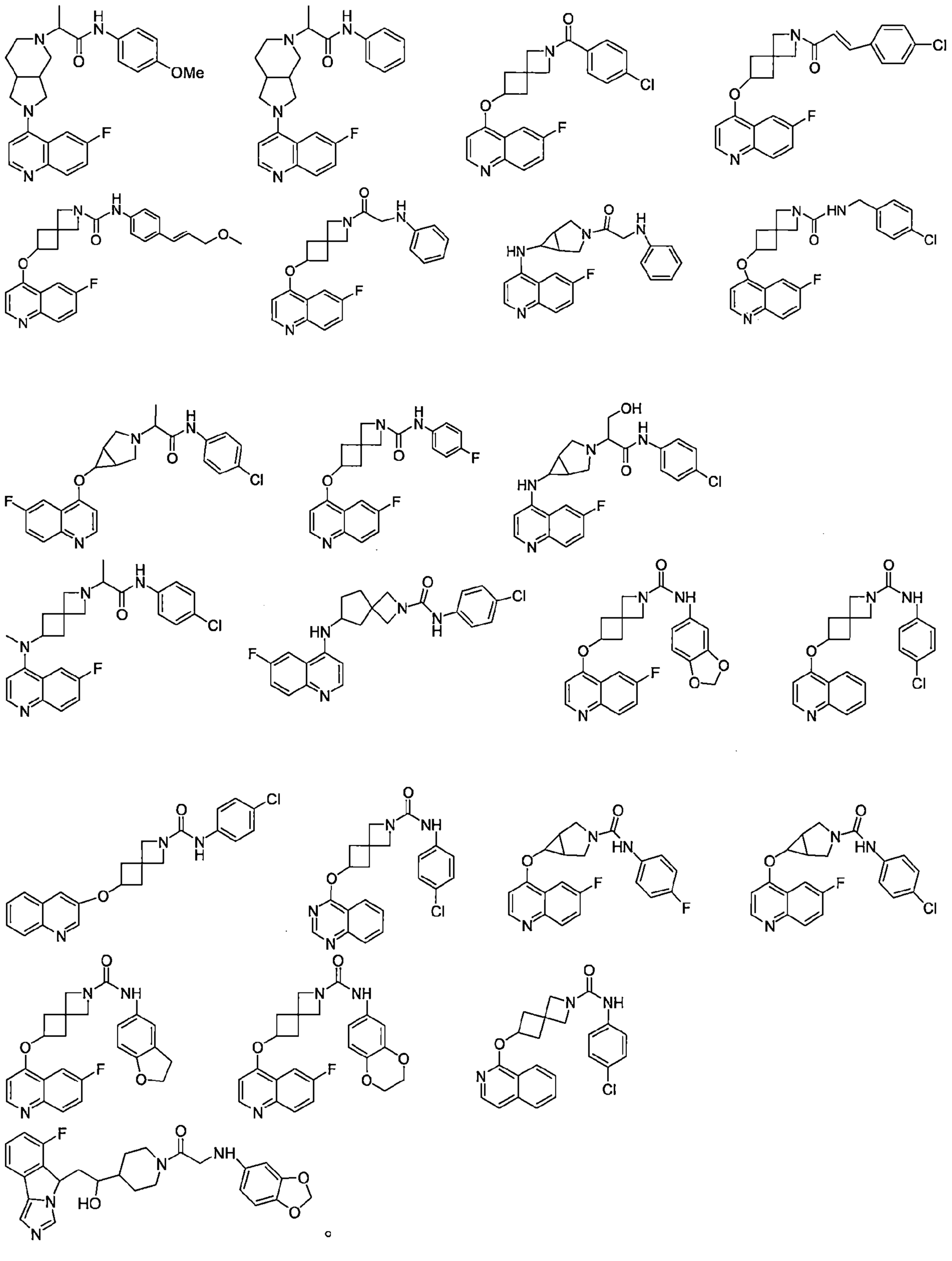
Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-2}亞烷基，任選地，該C_{1-2}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-2}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或-C_{1-2}亞烷基-NH-；並且，B藉由其環上的氮原子與Y相連。

【0031】在一些較佳的實施方案中，X代表共價單鍵、-O-、-OCH_2-、-NH-或-$N(CH_3)$-；

-B-Y-選自  、  和  。

【0032】在一些較佳的實施方案中，本申請該化合物選自：





【0033】在本文中，對於通式（I）化合物中如“X”、“B”、“Y”、“D”或“E”所定義的二價結構，其兩端均可與相鄰結構連接，較佳按照撰寫格式與相鄰結構連接，即左側端與左側結構相連，右側端與右側結構相連。在一些

實施方案中，當E為-C_{1-6}亞烷基-NR^3-時，其可藉由左側的C_{1-6}亞烷基與Y中羰基相連，也可藉由右側-NR^3-與Y中羰基相連。

藥物組合物

【0034】當作為藥物施用時，該化合物可以藥物組合物的形式進行給藥。因此，在另一個方面，本申請提供含有該化合物或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑的藥物組合物。

【0035】所用術語“組合物”意指含有本申請中所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽作為特定活性成分的產品，以及任意其它直接或間接與該活性成分聯合的產品。

【0036】通常該藥物組合物中至少含有一種藥學上可接受的載體或賦形劑。術語“藥學上可接受的”意指該載體或賦形劑與配方中其它成分相容且對受試者無害。這裡該的載體是指用於提高藥物在遞送過程中的選擇性、有效性和/或安全性的物質。該載體主要用於控制藥物釋放，也可用於提高藥物的藥代動力學特性，特別是生物利用度。該賦形劑是指在藥物製劑中除活性成分外的其它物質，主要用於長期穩定性，填充固體製劑（因此，也常被用於特指“填充劑”）或增強產品療效（例如促進吸收、降低黏度或提高溶解度等）。

【0037】在一些實施方案中，該藥物組合物中還含有其它IDO抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該IDO抑制劑可為色氨酸類似物（例如Indoximod）或IDO1抑制劑（例如Epacadostat、NLG919）。在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物中還含有表觀遺傳調控劑。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）、組蛋白去乙醯化酶（Histone

Deacetylase，HDAC）抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。

【0038】在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物中含有2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑；任選地，其還含有一種或多種其他治療劑。在一些較佳的實施方案中，該其他治療劑可以為其它IDO抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該IDO抑制劑可為色氨酸類似物（例如Indoximod）或IDO1抑制劑（例如Epacadostat、NLG919）。在一些較佳的實施方案中，該其他治療劑可以為表觀遺傳調控劑。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）、組蛋白去乙醯化酶（Histone Deacetylase，HDAC）抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物中含有2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽和西達本胺以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【0039】在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物中含有N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、N-(苯並[d][1,3]

二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺、2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺或2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑；任選地，其還含有一種或多種其他治療劑。在一些較佳的實施方案中，該其他治療劑可以為其它IDO抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該IDO抑制劑可為色氨酸類似物（例如Indoximod）或IDO1抑制劑（例如Epacadostat、NLG919）。在一些較佳的實施方案中，該其他治療劑可以為表觀遺傳調控劑。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）、組蛋白去乙醯化酶（Histone Deacetylase，HDAC）抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物中含有N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺、2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺或2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽，以及西達本胺和至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

聯合用藥

【0040】表觀遺傳學是目前遺傳學研究的熱點，其主要包括 DNA 甲基化、組蛋白甲基化、組蛋白乙醯化、磷酸化、泛素化以及參與結合組蛋白修飾位點的轉錄因數活性等，這些表觀遺傳學改變在基因轉錄調節中起著重要作用。DNA 甲基化主要發生於基因組中的 CpG 二核苷酸位點上，由 DNA 甲基轉移酶催化產生。通常，DNA 甲基化與基因的表達呈負相關關係。研究表明，DNA 甲基化異常可藉由影響染色質結構以及癌基因和抑癌基因的表達而參與腫瘤的形成。臨床常用的 DNA 甲基轉移酶抑制劑有阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine）等。組蛋白是人類染色體的基本組成單位，組蛋白的轉錄後修飾在基因表達中起決定性的作用。組蛋白賴氨酸或精氨酸位點的甲基化，尤其是乙醯化是其中重要的修飾方式。大量研究表明，癌細胞中的 HDAC 過量表達造成的乙醯化失衡導致了腫瘤的發生，而藉由抑制 HDAC 可以很好地抑制腫瘤的產生。而目前進入臨床試驗研究階段的組蛋白甲基化酶抑制劑有 EZH2 抑制劑，組蛋白去甲基化酶抑制劑有 LSD 抑制劑等。HDAC 抑制劑有苯甲醯胺類 HDAC 抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類 HDAC 抑制劑（例如 Vorinostat）、環肽類 HDAC 抑制劑（例如 Romidepsin）及短鏈脂肪酸 HDAC 抑制劑（如丙戊酸）。此外，與組蛋白修飾化位點結合的轉錄因數如含溴結合域的 BET 蛋白家族成員，也參與細胞週期蛋白表達、染色質塑，甚至作為增強子直接促進癌基因如 Myc 的異常表達而誘導腫瘤發生。目前已有一些 BET 抑制劑進入臨床研究階段。本發明人意外發現，在 Balb/c 小鼠接種 CT-26 結腸癌細胞構建的腫瘤模型中，具有 IDO 抑制活性的化合物與 HDAC 抑制劑顯示出優異的協同作用，其抗腫瘤活性顯著優於單靶點 IDO 抑制劑或 HDAC 抑制劑。因此，本申請的另一方面提供一種聯合用藥物，其含有第一活性成分和第二活性

成分，以及任選地藥學上可接受的載體或賦形劑；其中，該第一活性成分選自本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽，及其它 IDO 抑制劑；該第二活性成分選自表觀遺傳調控劑。

【0041】在一些較佳的實施方案中，該IDO抑制劑選自色氨酸類似物（例如Indoximod）和IDO1抑制劑（例如Epacadostat、NLG919）。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）和HDAC抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分和第二活性成分在同一製劑單元中。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分和第二活性成分在不同的製劑單元中。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分和第二活性成分同時、分別或依次給藥。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分為N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、或其藥學上可接受的鹽，該第二活性成分為西達本胺。

【0042】在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分為2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽；該第二活性成分選自表觀遺傳調控劑。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）、組蛋白去乙醯化酶（Histone Deacetylase，HDAC）抑制劑。

在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分為2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽；該第二活性成分為西達本胺。

【0043】在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分選自N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺、2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺和2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽；該第二活性成分選自表觀遺傳調控劑。在一些較佳的實施方案中，該表觀遺傳調控劑選自DNA甲基化酶抑制劑（例如阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine））、組蛋白甲基化酶抑制劑（例如EZH2抑制劑）、組蛋白去甲基化酶抑制劑（例如LSD抑制劑）、組蛋白去乙醯化酶（Histone Deacetylase，HDAC）抑制劑。在一些較佳的實施方案中，該HDAC抑制劑選自苯甲醯胺類HDAC抑制劑（例如西達本胺）、異羥肟酸類HDAC抑制劑（例如Vorinostat）、環肽類HDAC抑制劑（例如Romidepsin）及短鏈脂肪酸HDAC抑制劑（如丙戊酸）。在一些較佳的實施方案中，該第一活性成分為2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮或其藥學上可接受的鹽；該第二活性成分為西達本胺。

用途

【0044】如前文中所述，IDO1 具有免疫抑制功能，並且與多種疾病發病機制密切相關，例如其是癌症、阿茲海默症、抑鬱症、白內障等重大疾病的標靶。此外，它還涉及與年齡相關的核性白內障的發生。在活性實驗部分，本申請所揭露的化合物對 hIDO1 顯示出顯著的抑制活性。

【0045】因此，在另一方面，本申請提供該化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物在製備免疫調節劑或預防和/或治療與 IDO 表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物中的用途。在一些較佳的實施方案中，該疾病選自腫瘤、自身免疫性疾病、白內障、阿茲海默症、抑鬱障礙和焦慮障礙。

【0046】本申請還提供該化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物，其用於調節個體免疫力或預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病。在一些較佳的實施方案中，該疾病選自腫瘤、自身免疫性疾病、白內障、阿茲海默症、抑鬱障礙和焦慮障礙。

【0047】本申請還提供一種調節免疫的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物。

【0048】本申請還提供一種預防和/或治療與IDO表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的方法，其包括向有此需要的受試者施用有效量的本申請所揭露的化合物或其藥學上可接受的鹽、藥物組合物或聯合用藥物。在一些較佳的實施方案中，該疾病選自腫瘤、自身免疫性疾病、白內障、阿茲海默症、抑鬱障礙和焦慮障礙。

【0049】如本文所使用的，術語“受試者”或“個體”是指動物，包括但不限於靈長類動物（例如人），牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠

或小鼠。“個體”和“患者”在本文中可互換使用，例如，參考哺乳動物受試者，例如人受試者。在一些實施方案中，受試者是人。

【0050】如本文所使用的，術語“治療”意在包括緩解或消除病狀、病症或疾病，或與病狀、病症或疾病相關的一種或多種症狀；或緩解或消除造成病狀、病症或疾病本身的原因。

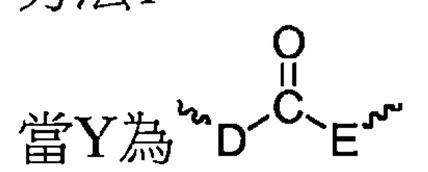
【0051】如本文所使用的，術語“預防”意在包括緩解和/或排除病狀、病症或疾病，和/或其伴隨症狀發作的方法；防止個體獲得病狀、病症或疾病；或降低個體罹患病狀、病症或疾病的風險。

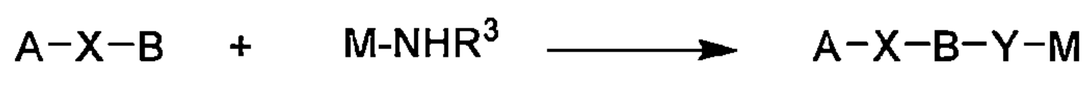
【0052】術語“有效量”是指，足以獲得或至少部分獲得期望的效果的量。例如，預防有效量是指，足以預防、阻止，或延遲疾病的發生的量；治療有效量是指，足以治癒或至少部分阻止已患有疾病的患者的疾病和其併發症的量。測定這樣的有效量完全在本領域技術人員的能力範圍之內。例如，對於治療用途有效的量將取決於待治療的疾病的嚴重度，患者自己的免疫系統的總體狀態，患者的一般情況例如年齡、體重和性別，藥物的施用方式，以及同時施用的其他治療等等。

製備方法

【0053】在另一方面，本申請提供了該通式（I）化合物的製備方法，其選自以下方法：

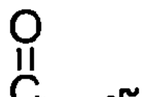
方法1：

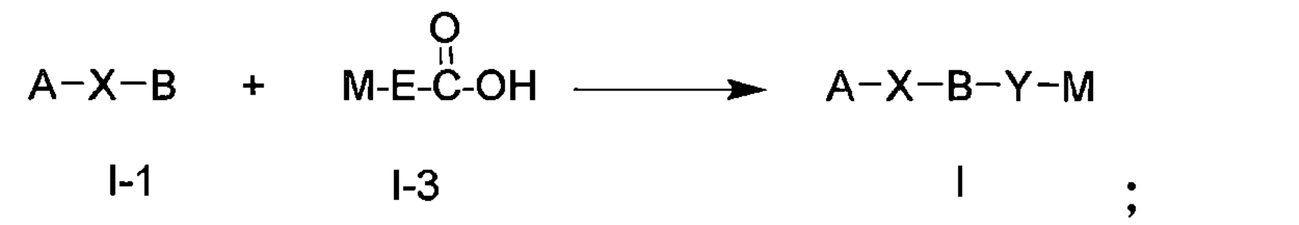
當Y為  ，D為共價單鍵，E為-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：在有機溶劑中，在鹼的存在下，使式I-1化合物、式I-2化合物以及脲化試劑反應產生通式（I）化合物，



I-1　　I-2　　I　　；

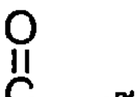
方法2：

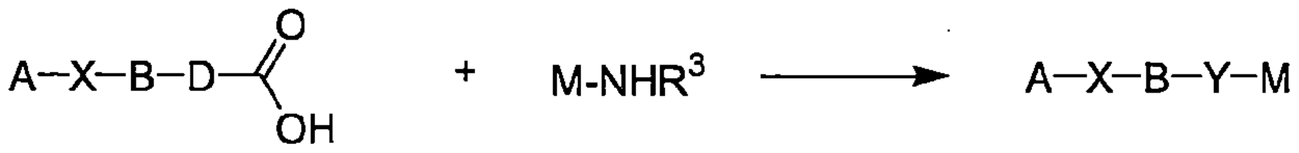
當Y為  ，D為共價單鍵，E為共價單鍵、C_{1-6}亞烷基、C_{2-6}亞烯基或-C_{1-6}亞烷基-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：式I-1化合物與式I-3化合物經偶聯反應產生通式（I）化合物；



I-1　　I-3　　I　　；

方法3：

當 Y 為  ，D 為取代或未取代的 C_{1-6}亞烷基，E 為-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：式 I-4 化合物和式 I-2 化合物經偶聯反應產生通式（I）化合物，



I-4　　I-2　　I

其中，A、X、B、R^3和M如前面所定義。

【0054】在一些較佳的實施方案中，該通式（I）化合物中B代表含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元雜多環烷基，並且，該雜原子中至少一個為氮，B藉由其環上的氮原子與Y相連。

【0055】在一些較佳的實施方案中，在方法1（1）中，該有機溶劑可為二氯甲烷、THF、甲苯、乙酸乙酯或苯等。在一些較佳的實施方案中，在方法1（1）中，該鹼為三乙胺、吡啶、DIPEA或NaOH。在一些較佳的實施方案中，在方法1（1）中，該脲化試劑選自異氰酸酯、三光氣、光氣、雙光氣、氯甲醯胺、羰基二咪唑（CDI）和異氰酸鉀。

【0056】在一些較佳的實施方案中，在方法2和/或方法3中，該偶聯反應以肽縮合劑為催化劑，例如1-羥基苯並三唑（HOBt）、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺(EDC)、N, N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、N,N'-羰基二咪唑

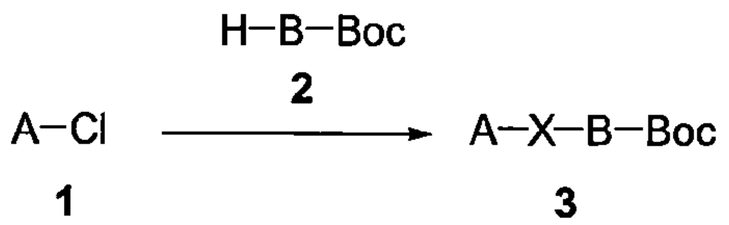
(CDI)、O-(7-氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)等。在一些較佳的實施方案中，在方法2和/或方法3中，該偶聯反應溫度為0~60°C。在一些較佳的實施方案中，在方法2和/或方法3中，該偶聯反應時間為2~72小時。在一些較佳的實施方案中，在方法2和/或方法3中，該偶聯反應所用溶劑選自苯、甲苯、四氫呋喃、二氧六環、二氯甲烷、氯仿和N, N'-二甲基甲醯胺等。在一些較佳的實施方案中，在方法1（2）和/或方法2中，在必要時，該偶聯反應中也可以加入鹼，如氫氧化鈉、三乙胺、DMAP或吡啶等。

【0057】通式（I）化合物可以採用常見的分離方法進行純化，如萃取、重結晶、柱層析等。

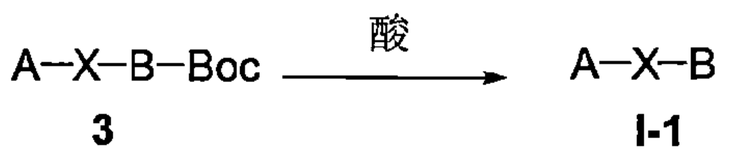
式I-1化合物的製備

【0058】此外，本申請進一步提供了該式I-1化合物的製備方法，其包括步驟(a)-(b)：

（a）在鹼的作用下，化合物1與化合物2進行親核取代反應得到化合物3：



（b）在酸的作用下，化合物3脫保護得到式I-1：



其中，A、X和B如前文所定義。

【0059】在一些較佳的實施方案中，步驟(a)中該親核取代反應以KHMDS、NaH、NaOH、Na_2CO_3或K_2CO_3等鹼為去酸劑。在一些較佳的實施方案中，步驟（a）中反應溫度為25~140°C。在一些較佳的實施方案中，步驟（a）中反應時間為2~72小時。在一些較佳的實施方案中，步驟（a）中該親核取

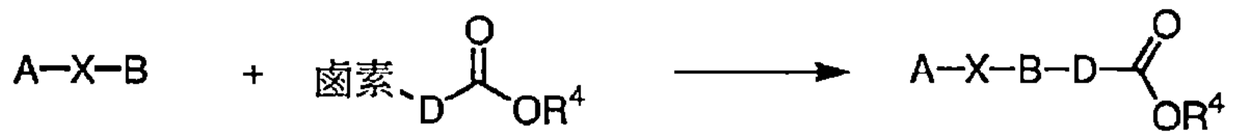
代反應所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO等。

【0060】在一些較佳的實施方案中，步驟（b）中該酸選自三氟醋酸和氯化氫溶液。在一些較佳的實施方案中，步驟（b）中該鹼為NaOH。在一些較佳的實施方案中，步驟（b）中反應溫度為25~140°C。在一些較佳的實施方案中，步驟（b）中反應時間為2~72小時。在一些較佳的實施方案中，步驟（b）中所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO等。

式I-4化合物的製備

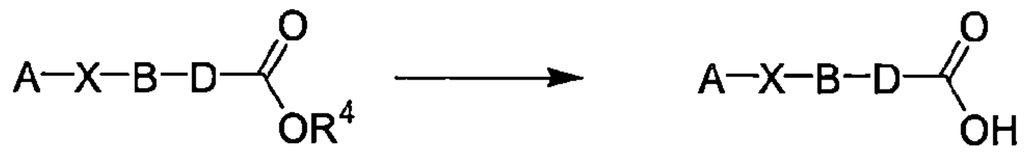
【0061】此外，本申請進一步提供了製備式I-4化合物的方法，其包括步驟（c）-（d）：

（c）式I-1化合物與鹵代羧酸酯4（例如氯甲酸酯、2-溴乙酸酯、2-溴丙酸酯、1-羥基-2-溴丙酸酯）在鹼的作用下經親核取代反應產生化合物5；



I-1　　4　　5

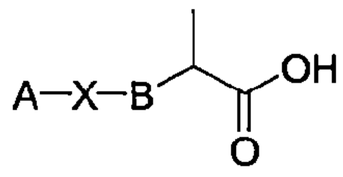
（d）化合物5在鹼性條件下水解得到式I-4化合物；



5　　I-4

其中，R^4代表C_{1-6}烷基，A、X、B和D如前文所定義。

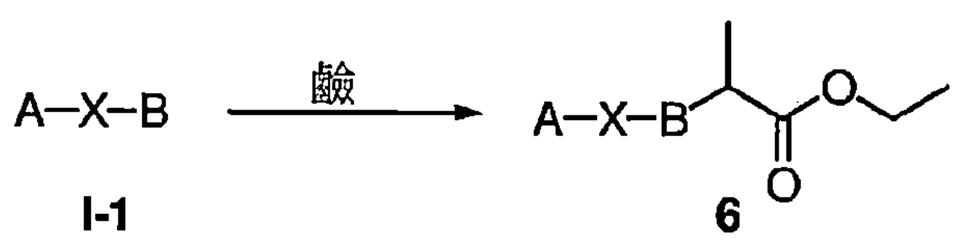
【0062】特別地，當步驟（c）中該鹵代羧酸酯為2-鹵代丙酸酯時，式I-4化合物具有式F所示的結構：



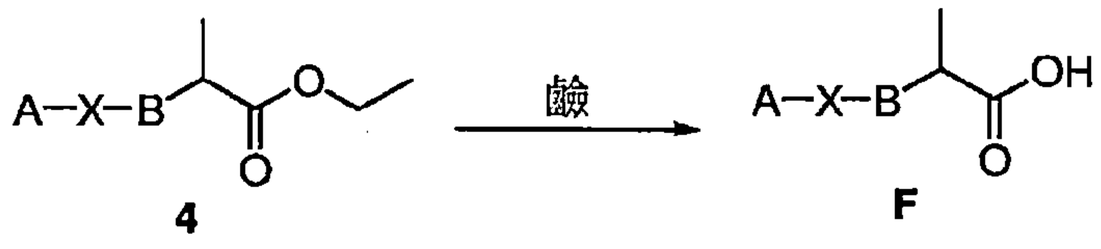
F

【0063】因此，本申請進一步提供了製備上述式F化合物的方法，其包括步驟（e）-（f）：

（e）在鹼的作用下，式I-1化合物與2-鹵代丙酸酯（例如2-溴代丙酸乙酯）進行親核取代反應得到化合物6；



（f）化合物4在鹼性條件下水解反應得到式F化合物；



。

【0064】在一些較佳的實施方案中，步驟（c）和/或（e）中該親核取代反應以NaOH、Na_2CO_3、K_2CO_3等鹼為去酸劑。在一些較佳的實施方案中，步驟（c）和/或（e）中該反應溫度為25~140°C。在一些較佳的實施方案中，步驟（c）和/或（e）中反應時間為2~72小時。在一些較佳的實施方案中，步驟（c）和/或（e）中反應所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO等。

【0065】在一些較佳的實施方案中，步驟（d）和/或（f）中該水解反應以NaOH、LiOH等為鹼。在一些較佳的實施方案中，步驟（d）和/或（f）中該反應溫度為0~60°C。在一些較佳的實施方案中，步驟（d）和/或（f）中該反應時間為0.5~2小時。在一些較佳的實施方案中，步驟（d）和/或（f）中所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、四氫呋喃和N, N'-二甲基甲醯胺等。

【0066】特別地，本申請還提供了上述製備方法中各中間體（例如式I-1化合物、式I-4化合物、式F化合物）用於製備本申請該通式（I）化合物的用途。

【0067】在本申請中，除非另有說明，否則本文中使用的科學和技術名詞具有本領域技術人員所通常理解的含義。並且，本文中所用的細胞培養、分子遺傳學、核酸化學、免疫學實驗室操作步驟均為相應領域內廣泛使用的常規步驟。同時，為了更好地理解本揭露，下面提供相關術語的定義和解釋。

【0068】在本文中，術語“藥學上可接受的鹽”是指，（1）本申請所揭露化合物中存在的酸性官能團（例如-COOH、-OH、-SO_3H等）與適當的無機或者有機陽離子（鹼）形成的鹽，例如本申請所揭露化合物與鹼金屬或鹼土金屬形成的鹽、本申請所揭露化合物的銨鹽，和本申請所揭露化合物與含氮有機鹼形成的鹽；以及（2）本申請所揭露化合物中存在的鹼性官能團（例如-NH_2等）與適當的無機或者有機陰離子（酸）形成的鹽，例如本申請所揭露化合物與無機酸或有機羧酸形成的鹽。

【0069】在本文中，術語“鹵素”包括氟、氯、溴、碘。

【0070】在本文中，術語“烷基”表示直鏈或支鏈飽和烴基。包括例如“C_{1-6}烷基”、“C_{1-4}烷基”、“C_{1-3}烷基”、“C_{1-2}烷基”等，具體實例包括但不限於：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。

【0071】在本文中，術語“亞烷基”是指直鏈或支鏈烷烴中失去兩個氫原子後得到的基團，例如C_{1-6}亞烷基、C_{1-4}亞烷基、C_{1-2}亞烷基。具體實例包括但不限於亞甲基、1，2-亞乙基1，2-亞乙基、1，3-亞丙基，1，4-亞丁基等。

【0072】在本文中，術語“烷氧基”是指烷基-O-結構的基團，其中烷基如上文所定義。包括例如“C_{1-6}烷氧基”、“C_{1-4}烷氧基”、“C_{1-3}烷氧基”、“C_{1-2}烷氧基”等。具體實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

【0073】在本文中，術語“鹵代C_{1-6}烷基”是指如前文所述的C_{1-6}烷基中至少一個氫原子（例如1個、2個或3個）被鹵素原子（例如氟或氯）取代後得到的基團。具體的實例包括但不限於氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基等。

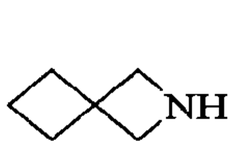
【0074】在本文中，術語“烯基”是指含有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈烯基，包括例如“C_{2-6}烯基”、“C_{2-4}烯基”等。具體實例包括但不限於：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1,4-己二烯基、環戊烯基、1,3-環戊二烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基等。

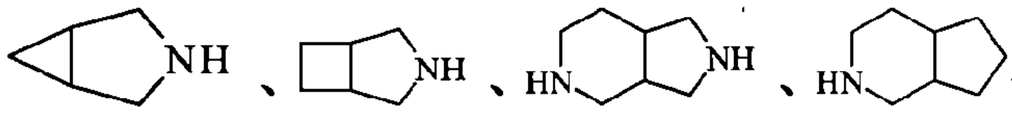
【0075】在本文中，術語“亞烯基”是指直鏈或支鏈烯烴中失去兩個氫原子後得到的基團，例如C_{2-6}亞烯基、C_{2-4}亞烯基。具體實例包括但不限於亞乙烯基、1，3-亞丙烯基等。

【0076】在本文中，術語“碳環”是指所有環成員均為碳原子的環狀結構，包括脂肪族碳環和芳環。其中該脂肪族碳環是指不具有芳香特徵的飽和或部分不飽和的環狀結構。例如，3-7元脂肪族碳環，3-6元脂肪族碳環、4-6元脂肪族碳環、5-6元脂肪族碳環等。具體實例包括但不限於：環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、環己烷環、環庚烷環、環辛烷環等。

【0077】在本文中，術語“脂雜環”是指至少一個環原子為雜原子的不具有芳香特徵的環狀基團，其中，該雜原子選自氮原子、氧原子和硫原子。該脂雜環包括單環或多環脂雜環。其中，該單環脂雜環可以為含有1-5個（例

如1-2個）選自氮、氧和硫的雜原子的3-7元（例如3-6元、5-6元、3、4、5、6或7元）飽和或部分不飽和的單環脂雜環。具體的實例包括但不限於環氧乙烷基、氧代環丁烷基、吡咯烷基、四氫呋喃基、呱啶基、呱嗪基、四氫吡喃基、高呱嗪基等。

【0078】該多環脂雜環例如可以是含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元多環脂雜環，可以是含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-9元多環脂雜環，也可以是含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元雙環脂雜環，含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的7-10元雙環脂雜環，或者含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-9元雙環脂雜環。該雙環脂雜環可以為螺雜環、橋雜環或並雜環。其中該螺雜環是由兩個環彼此共用一個碳原子所形成的，例如含有1-3個（例如1-2個）氮、氧和硫的雜原子的6-9元螺雜環。具體實例包括但不僅限於：  、、、

【0080】該並雜環是由兩個或兩個以上環彼此共用兩個相鄰的原子所形成的，例如含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-9元並雜環。具體的實例包括但不限於：  等。

【0081】在本文中，術語“芳雜環”是指環原子中含有至少一個選自氮、氧和硫的雜原子的具有芳香性的環狀基團，包括單環芳雜環和多環芳雜環(例如雙環芳雜環）。例如含有1-5個選自氮、氧和硫的雜原子的5-10元雜芳環，含有1-4個（例如1-2個）選自氮、氧和硫的雜原子的5-6元單環雜芳環，含有1-4個（例如1-2個）選自氮、氧和硫的雜原子的8-10元雙環雜芳環，較佳地，該雜原子為氮。具體實例包括但不僅限呋喃環、噻吩環、吡咯環、噻唑環、異噻唑環、噻二唑環、噁唑環、異噁唑環、噁二唑環、咪唑環、吡唑環、1,2,3-三唑環、1,2,4-三唑環、1,2,3-噁二唑環、1,2,4-噁二唑環、1,2,5-噁二唑環、1,3,4-噁二唑環、吡啶環、嘧啶環、噠嗪環、吡嗪環、1,2,3-三嗪環、1,3,5-三嗪環、1,2,4,5-四嗪環、苯並咪唑基、咪唑並吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基和萘啶基等。

【0082】在本文中，術語“芳基”是指具有芳香性的單環或多環烴基，例如6-10元芳基等。具體的實例包括但不限於苯基、萘基、蒽基、菲基等。

【圖式簡單說明】

【0083】

第1圖係顯示西達本胺協同實施例3對HeLa細胞的IDO酶活抑制。

第2圖係顯示西達本胺協同實施例20對HeLa細胞的IDO酶活抑制。

第3圖係顯示西達本胺協同實施例72對HeLa細胞的IDO酶活抑制。

第4圖係顯示西達本胺協同實施例87對HeLa細胞的IDO酶活抑制。

第5圖係顯示西達本胺與實施例3聯合用藥對小鼠CT-26腫瘤生長的抑制曲線。

第6圖係顯示西達本胺與實施例3聯合用藥對小鼠CT-26腫瘤重量的抑制。

第7圖係顯示西達本胺與實施例20聯合用藥對小鼠CT-26腫瘤生長的抑制曲線。

第8圖係顯示西達本胺與實施例72聯合用藥對小鼠CT-26腫瘤生長的抑制曲線。

第9圖係顯示西達本胺與實施例87聯合用藥對小鼠CT-26腫瘤生長的抑制曲線。

【實施方式】

【0084】下面將結合實施例對本發明的實施方案進行詳細描述，但是本領域技術人員將會理解，下列實施例僅用於說明本發明，而不應視為限定本發明的範圍。在下文中，如果未特別說明，本發明所用材料和操作方法是本領域公知的。實施例中未注明具體條件者，按照常規條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未注明生產廠商者，均為可以藉由市購獲得的常規產品。

【0085】實施例中所使用的試劑縮寫所代表的完整名稱如下：

KHMDS　六甲基二矽基胺鉀

HATU　2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

DIPEA　二異丙基乙基胺

HOBt　1-羥基苯並三唑

EDCI.HCl　1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺鹽酸鹽

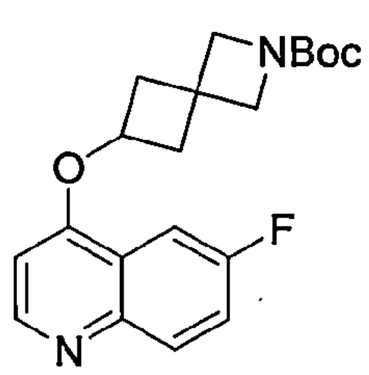
DMF　N, N-二甲基甲醯胺

THF　　四氫呋喃

EA　　乙酸乙酯

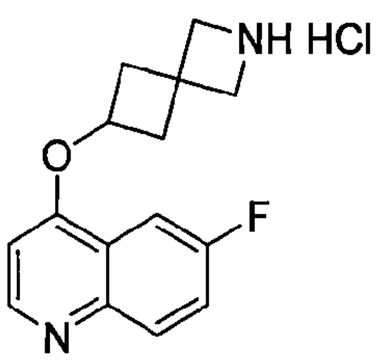
DCM　　二氯甲烷

實施例1　6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯的製備



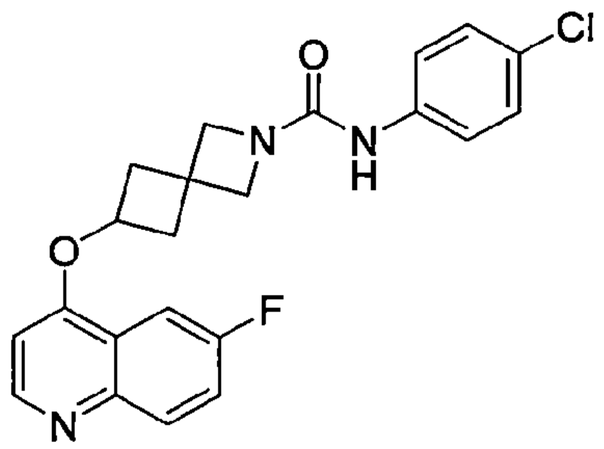
【0086】6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（2.04 g，9.6 mmol）溶於二氧六環（16 mL）中於室溫攪拌，加入KHMDS（9.6 mL，9.6 mmol），室溫攪拌5分鐘，然後加入4-氯-6-氟喹啉（1.46 g,8.0 mmol）的二氧六環（5 mL）溶液。該反應液在60℃下攪拌30分鐘，停止加熱，降溫至室溫攪拌15小時。然後倒入水中，用$NaHCO_3$水溶液調pH值至8-10。乙酸乙酯萃取，合併有機相乾燥，過濾，減壓蒸餾得到殘留物，然後柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=3/2]，獲得淡黃色黏稠油狀物6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（1.3 g，收率：45%），LC-MS (m/z) 359 (M+1)。

實施例2　4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽的製備



【0087】6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（1.3 g，3.6 mmol）溶於20 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(1 mL)。該反應液在室溫下攪拌16小時後直接濃縮獲得灰白色固體4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（1.0 g，收率：94%），LC-MS (m/z) 259 (M+1)。

實施例3 N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺的製備

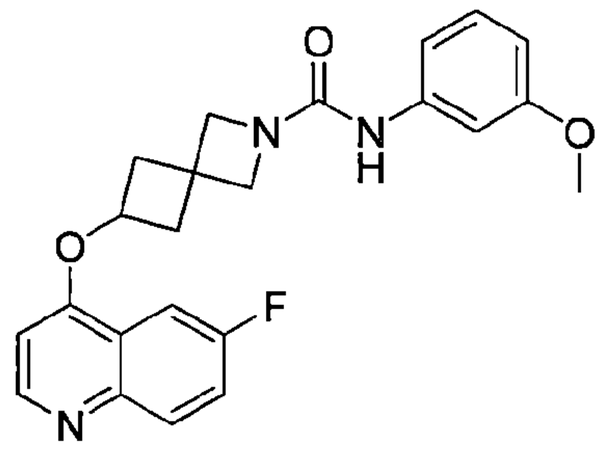


【0088】對氯苯胺（50 mg，0.39 mmol）溶於超乾四氫呋喃（5 mL）中，冰浴下，加入三光氣（116 mg，0.39 mmol），然後慢慢滴加入三乙胺（0.2 mL，1.6 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌25分鐘，然後減壓濃縮，加入超乾N,N-二甲基甲醯胺（5 mL），冰浴下，加入4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（115 mg，0.43 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（1 mL）溶液，然後再慢慢滴加三乙胺（0.3 mL，2.3 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌40分鐘，然後倒入水中，析出固體，過濾，水洗，乾燥獲得固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺（120 mg，收率：70%）。

【0089】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 2H)。

【0090】LC-MS (m/z) 412(M+1)。

實施例4 N-(3-甲氧基苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

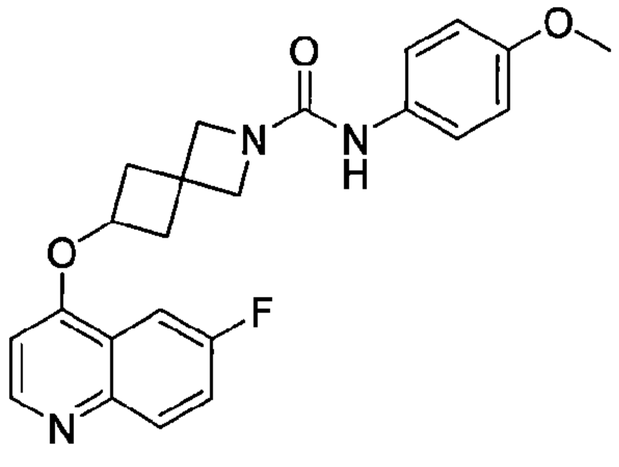


【0091】白色固體N-(3-甲氧基苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（32 mg，57% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（40 mg，0.14 mmol）和3-甲氧基苯胺（18 mg，0.14 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0092】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.49 (ddd, J = 8.0, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 2H)。

【0093】LC-MS (m/z) 408(M+1)。

實施例5　N-(4-甲氧基苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

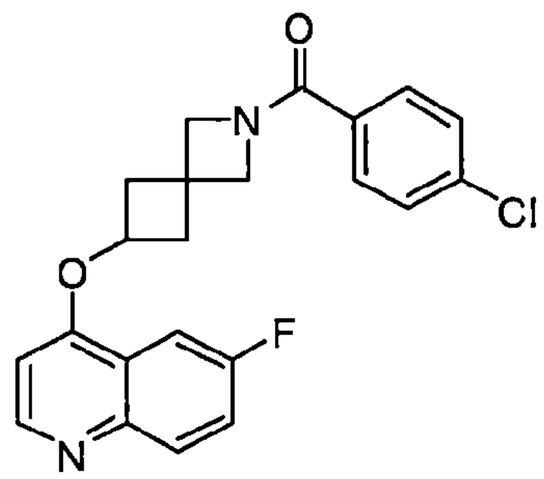


【0094】白色固體N-(4-甲氧基苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（26 mg，47% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（40 mg，0.14 mmol）和4-甲氧基苯胺（18 mg，0.14 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0095】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (s, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H)。

【0096】LC-MS (m/z) 408(M+1)。

實施例6 (4-氯苯基)(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)甲酮的製備

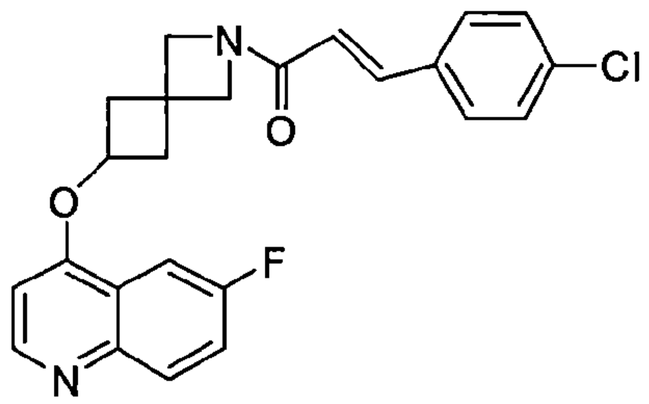


【0097】4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽(60 mg，0.2 mmol)，溶於10 ml DMF中，再加入對氯苯甲酸（38.2 mg，0.24 mmol），EDCI(77.8 mg，0.4 mmol)，HOBt(55 mg，0.4 mmol)，DIPEA 1 ml，室溫攪拌反應16小時，反應液倒入40 ml冰水，用乙酸乙酯（20 ml）萃取兩次，合併有機相，飽和食鹽水（40 ml）洗有機相，無水硫酸鈉乾燥，旋乾有機相，然後柱層析分離[二氯甲烷/甲醇=20/1],獲得白色固體（20 mg，25% yield）。

【0098】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.51 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 17.2, 5.2 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.40 (m, 4H), 2.88 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

【0099】LC-MS (m/z) 397(M+1)。

實施例7 (E)-3-(4-氯苯基)-1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮的製備

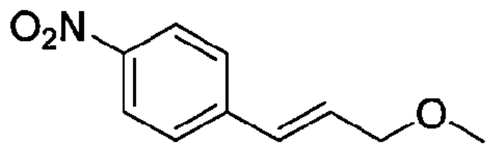


【0100】白色固體(E)-3-(4-氯苯基)-1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮（18 mg，21% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（40 mg，0.14 mmol）和4-氯肉桂酸（18 mg，0.14 mmol）按照實施例6中的類似步驟製備而成。

【0101】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 6.92 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 15.6, 8.5 Hz, 1H), 4.99 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 27.1 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 13.1, 6.2, 2.6 Hz, 2H), 2.46 (ddt, J = 9.7, 6.2, 3.2 Hz, 2H)。

【0102】LC-MS (m/z) 423(M+1)。

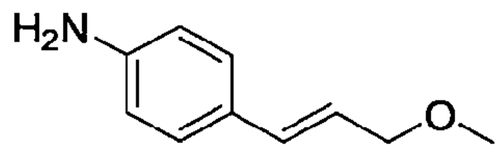
實施例8 對硝基肉桂醇甲醚的製備



【0103】將對硝基肉桂醇（200 mg，1.1 mmol）溶於20 ml乾燥四氫呋喃中，氮氣保護下，攪拌至全溶，加入氫化鈉（178 mg，4.4 mmol），攪拌反應20分鐘，再加入碘甲烷（174 mg，1.2 mmol），室溫反應16小時，反應液倒入20 ml冰水中，用乙酸乙酯（20 ml）萃取兩次，無水硫酸鈉乾燥，旋乾

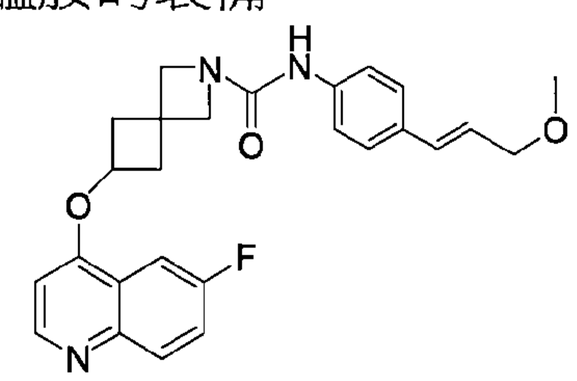
有機相，固體柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=1/2]，獲得淡黃色固體（60 mg，28% yield）。

實施例9 對胺基肉桂醇甲醚的製備



【0104】將對硝基肉桂醇甲醚（60 mg，0.31 mmol）溶於10 ml的乙醇中，加入鐵粉（52 mg，0.93 mmol）攪拌10分鐘，加熱回流2小時，倒入冰水（20 ml），用碳酸氫鈉調pH=8，乙酸乙酯（20 ml）萃取2次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸餾得到殘留物，然後柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=3/2]，獲得褐色固體（20 mg，39% yield），LC-MS (m/z)164 (M+1)。

實施例10　(E)-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-N-(4-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

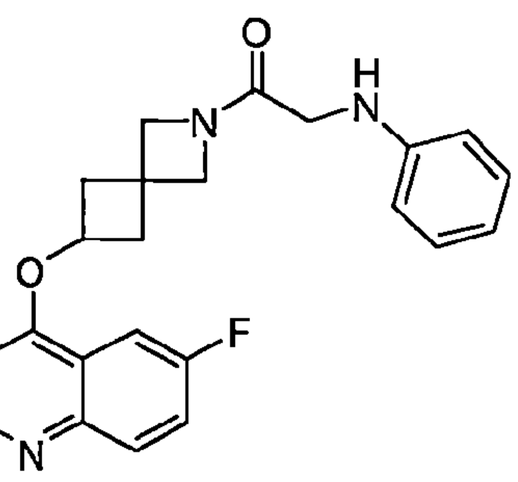


【0105】白色固體(E)-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-N-(4-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)苯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（6 mg，11% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（36 mg，0.12 mmol）和對胺基肉桂醇甲醚（20 mg，0.12 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0106】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 9.3, 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.20 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 2H)。

【0107】LC-MS (m/z) 448 (M+1)。

實施例11 1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜環[3.3]庚-2-基)-2-(苯胺基)乙基-1-酮的製備

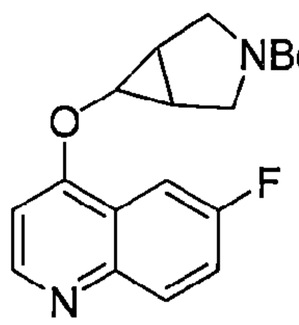


【0108】白色固體1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜環[3.3]庚-2-基)-2-(苯胺基)乙基-1-酮（35 mg，52% yield）是由4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（50 mg，0.17 mmol）和2-(苯胺基)乙酸（30.8 mg，0.2 mmol）按照實施例6中的類似步驟製備而成。

【0109】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.62 – 6.52 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H)。

【0110】LC-MS (m/z) 492(M+1)。

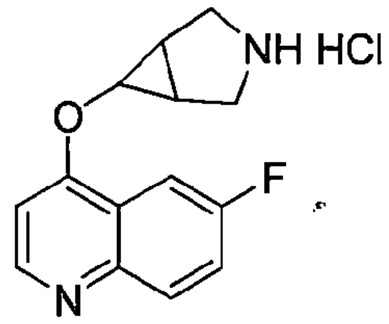
實施例12 6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-3-氮雜環[3.1.0]己-3-羧酸叔丁酯的製備



【0111】將6-羥基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 (603 mg，3.03 mmol) 溶於30 ml DMF中，冰浴下加入氫化鈉（550 mg，13.7 mmol）攪拌30分鐘，

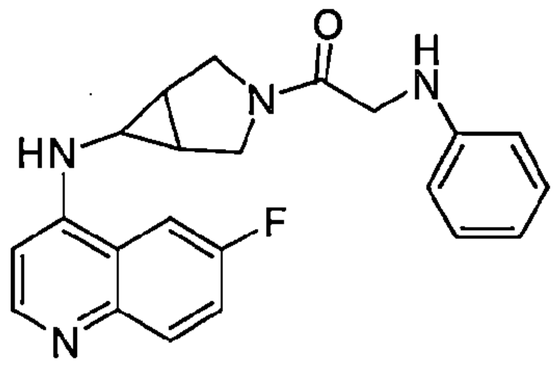
再加入6-氟-4-氯喹啉（500 mg，2.75 mmol），升溫75度反應2小時，倒入冰水(20 ml)中，乙酸乙酯（20 ml）萃取2次，無水硫酸鈉乾燥，旋乾，柱層析（乙酸乙酯：石油醚=1：1）得白色固體（230 mg，24% yield），LC-MS (m/z) 345 (M+1)。

實施例13 4 -（（3-氮雜環[3.1.0]己-4-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽的製備



【0112】6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-3-氮雜環[3.1.0]己-3-羧酸叔丁酯（50 mg，0.145 mmol）溶於20 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌3小時後直接濃縮獲得白色固體（38.8 m g，95% yield），LC-MS (m/z) 245(M+1)。

實施例14 1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜環[3.1.0]庚-3-基)-2-(苯胺基)乙基-1-酮的製備



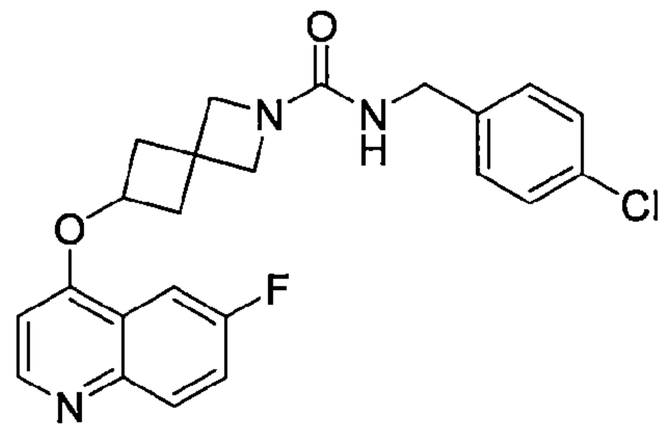
【0113】白色固體1-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜環[3.1.0]庚-3-基)-2-(苯胺基)乙基-1-酮（60 mg，89% yield）是由4 -（（3-氮雜環[3.1.0]己-4-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（50 mg，0.18 mmol）和2-(苯胺基)乙酸（33.7 mg，0.21 mmol）按照實施例6中的類似步驟製備而成。

【0114】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 9.3, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.68 –

6.61 (m, 2H), 6.56 (tt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.32 (d, J = 2.4 Hz, 2H)。

【0115】LC-MS (m/z) 377 (M+1)。

實施例15　N-(4-氯苄基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

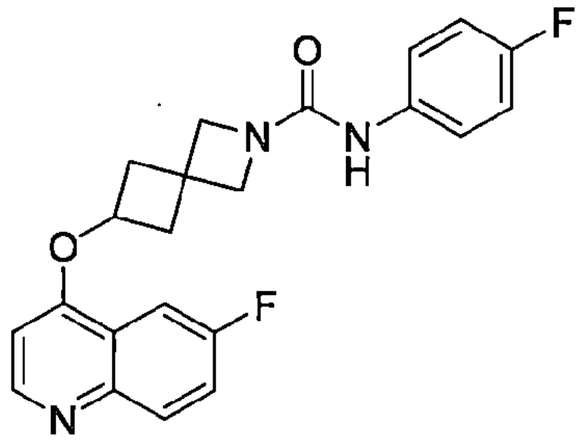


【0116】白色固體N-(4-氯苄基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（20 mg，14% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（100 mg，0.36 mmol）和4-氯苄胺（40 mg，0.36 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0117】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.7, 5.5 Hz, 2H), 4.97 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 2H)。

【0118】LC-MS (m/z) 426 (M+1)。

實施例16　N-(4-氟苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

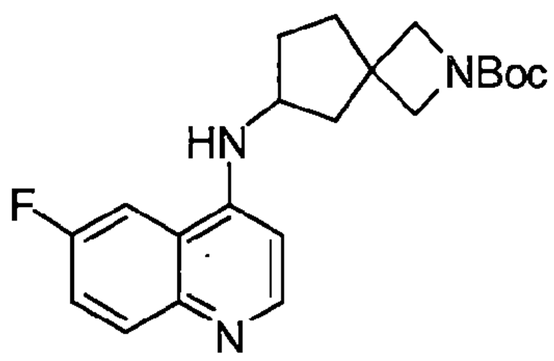


【0119】白色固體N-(4-氟苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（20 mg，14% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（100 mg，0.36 mmol）和4-氟苯胺（40 mg，0.36 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0120】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 2H)。

【0121】LC-MS (m/z) 396 (M+1)。

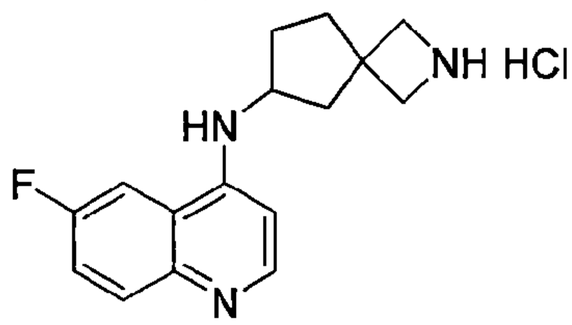
實施例17　6 -（（6-氟喹啉-4-基）胺基）-2-氮雜螺[3.4]辛-2-羧酸叔丁酯的製備



【0122】4-氯-6-氟喹啉（181 mg，1.0 mmol）、叔丁基-6-氨基-2-偶氮雜唑[3.4]辛酸-2-羧酸酯（226 mg，1.0 mmol）和碳酸銫（980 mg，3.0 mmol）溶於二氧六環（5 mL）中，然後加入2-二環已基磷-2,4,6-三異丙基聯苯（48 mg，0.1 mmol）和三（二亞苄基丙酮）二鈀（46 mg，0.05 mmol），氮氣保護。該反應液加熱123°C攪拌7小時，然後倒入水中，乙酸乙酯萃取，水洗，有機相減壓濃縮得到殘留物，柱層析分離，獲得淡黃色油狀物6 -（（6-氟喹

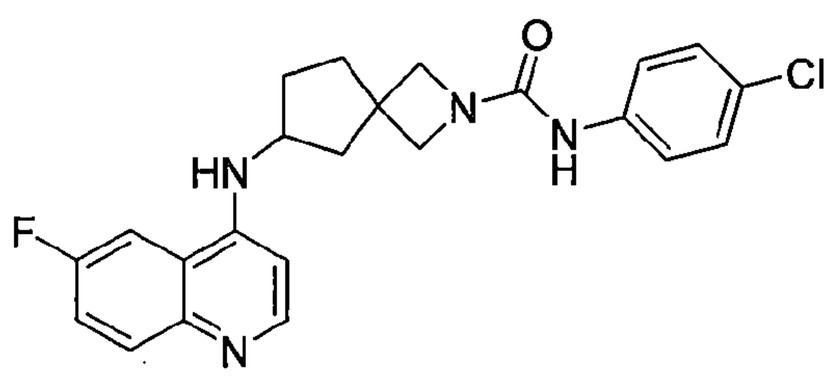
啉-4-基）胺基）-2-氮雜螺[3.4]辛-2-羧酸叔丁酯（100 mg，27% yield），LC-MS (m/z) 372 (M+1)。

實施例18 4-(2-氮雜螺[3.4]辛-6-基)胺基-6-氟喹啉鹽酸鹽的製備



【0123】6-（（6-氟喹啉-4-基）胺基）-2-氮雜螺[3.4]辛-2-羧酸叔丁酯（100 mg，0.27 mmol）溶於5 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(1 mL)。該反應液在室溫下攪拌16小時後直接濃縮獲得灰白色固體4-(2-氮雜螺[3.4]辛-6-基)胺基-6-氟喹啉鹽酸鹽（80 mg，94% yield），LC-MS (m/z) 272(M+1)。

實施例19 N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-甲醯胺的製備



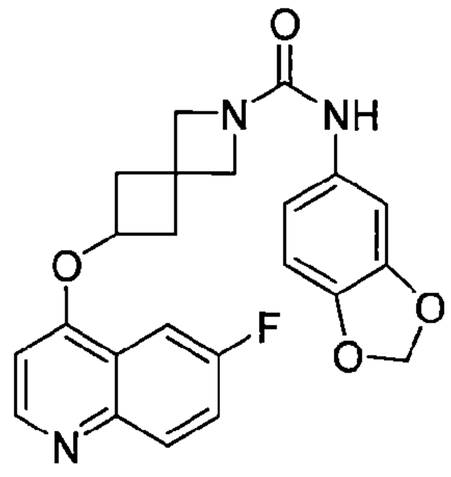
【0124】對氯苯胺（30 mg，0.24 mmol）溶於超乾四氫呋喃（5 mL）中，冰浴下，加入三光氣（70 mg，0.24 mmol），然後慢慢滴加入三乙胺（0.2 mL，1.6 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌25分鐘，然後減壓濃縮，加入超乾N,N-二甲基甲醯胺（5 mL），冰浴下，加入4-(2-氮雜螺[3.4]辛-6-基)胺基-6-氟喹啉鹽酸鹽（65 mg，0.21 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（1 mL）溶液，然後再慢慢滴加三乙胺（0.3 mL，2.3 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌40分鐘，然後倒入水中，析出固體，過濾，水洗，乾燥獲得固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固

體N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.4]辛-2-甲醯胺（68 mg，70% yield）。

【0125】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H)。

【0126】LC-MS (m/z) 425 (M+1)。

實施例20 N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

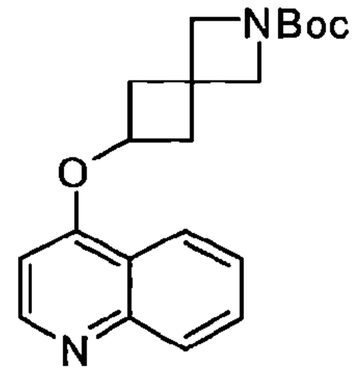


【0127】白色固體N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備（45 mg，45% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（65 mg，0.22 mmol）和3,4-亞甲二氧基苯胺（33 mg， 0.242 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0128】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H)。

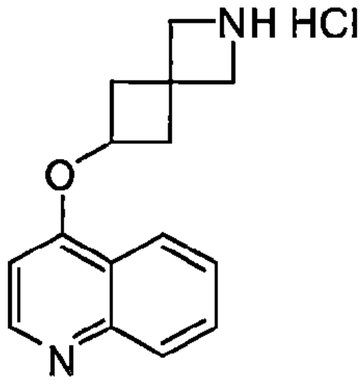
【0129】LC-MS (m/z) 422 (M+1)。

實施例21 6-（（喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.4]庚-2-羧酸叔丁酯的製備



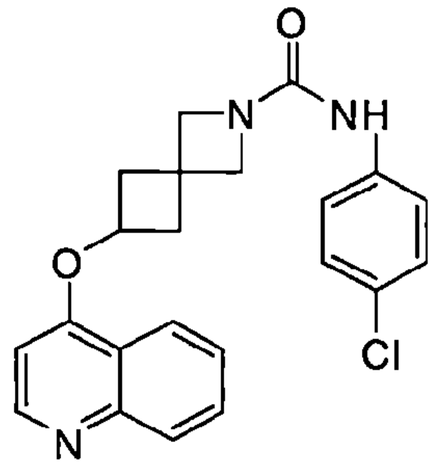
【0130】6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（0.717g，3.3mmol）溶於二氧六環（20mL）中於室溫攪拌，加入KHMDS（3.6mL，3.6mmol），室溫攪拌30分鐘，然後加入4-氯喹啉（0.5g,3.0mmol）的二氧六環（5mL）溶液。該反應液在75℃下攪拌60分鐘，停止加熱，降溫至室溫攪拌15小時。然後倒入20ml水中，。乙酸乙酯（20ml）萃取2次，合併有機相乾燥、過濾、減壓蒸餾得到殘留物，然後柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=3/2]，獲得淡黃色油狀物（0.35g，33%yield），LC-MS (m/z)341.16 (M+1)。

實施例22 4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹啉鹽酸鹽的製備



【0131】6-（（喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.4]庚-2-羧酸叔丁酯（0.35g，1.028mmol）溶於20 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(0.5mL)。在室溫下攪拌3小時後直接濃縮獲得灰白色固體（0.235g，95%yield），LC-MS (m/z) 241.2 (M+1)。

實施例23 N-(4-氯苯基)-6-(喹啉-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

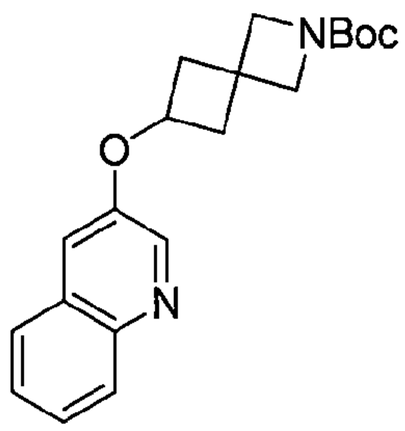


【0132】對氯苯胺（25.3 mg，0.198 mmol）溶於超乾二氯甲烷（10 mL）中，氮氣保護，冰浴下，加入三光氣（21.4 mg，0.072 mmol），然後加入三乙胺（0.5 mL，3.6 mmol）。在冰浴下攪拌25分鐘，冰浴下，加入4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹啉鹽酸鹽(50 mg，0.18 mmol)的二氯甲烷(5 mL) 和三乙胺（0.5 ml）的溶液，該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌120分鐘，加入5 ml甲醇，攪拌5分鐘，旋乾，固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體（38 mg，53.6% yield）。

【0133】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.6, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H)。

【0134】LC-MS (m/z) 394 (M+1)。

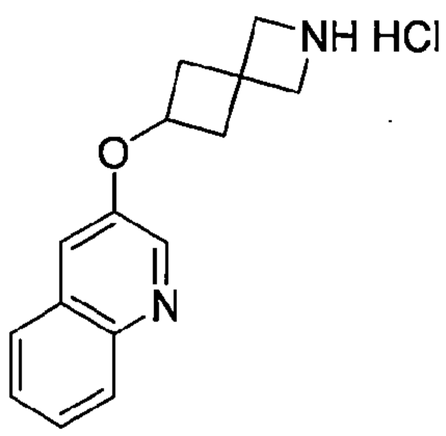
實施例24 6 -（（喹啉-3-基）氧基）-2-氮雜螺[3.4]庚-2-羧酸叔丁酯的製備



【0135】將6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（98.7 mg，0.458 mmol）溶於10 ml的DMF中，加入氫化鈉（61.1 mg，1.5 mmol）攪拌30分鐘，再加入3-氯喹啉（50 mg，0.3 mmol），升溫75度反應1小時，倒入冰水（20 ml），

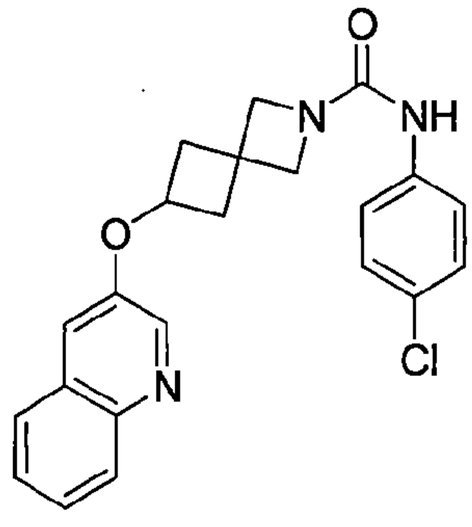
用乙酸乙酯（20 ml）萃取2次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸餾得到殘留物，然後柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=3/2],獲得白色固體（30 mg，49 % yield），LC-MS (m/z)341 (M+1)。

實施例25 3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹啉鹽酸鹽的製備



【0136】6-（（喹啉-3-基）氧基）-2-氮雜螺[3.4]庚-2-羧酸叔丁酯（30 mg，0.088 mmol）溶於20 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌3小時後直接濃縮獲得白色固體（23.1 m g，95% yield），LC-MS (m/z) 241 (M+1)。

實施例26 N-(4-氯苯基)-6-(喹啉-3-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備



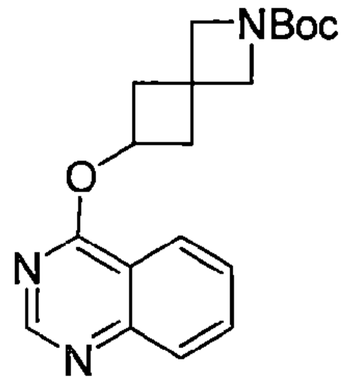
【0137】對氯苯胺（13.5 mg，0.1 mmol）溶於超乾二氯甲烷（10 mL）中，氮氣保護，冰浴下，加入三光氣（13 mg，0.043 mmol），然後加入三乙胺（0.5 mL，3.6 mmol）。在冰浴下攪拌25分鐘，冰浴下，加入3-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹啉鹽酸鹽（23.1 mg，0.08 mmol）的二氯甲烷（5 mL）和三乙胺（0.5 ml）的溶液，該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反

應液在室溫攪拌120分鐘，加入5 ml甲醇，攪拌5分鐘，旋乾，固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體（25 mg， 79% yield）。

【0138】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.86 – 4.82 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 2H)。

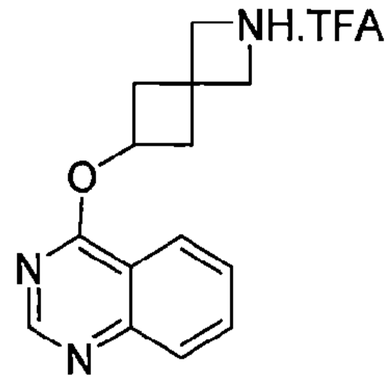
【0139】LC-MS (m/z) 394.2(M+1)。

實施例27 6-(喹唑啉-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯的製備



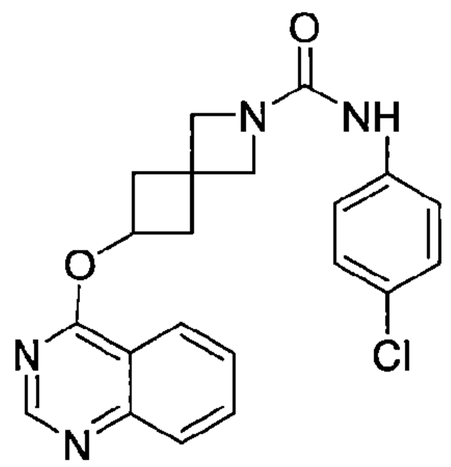
【0140】將6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（155.5 mg，0.729 mmol）溶於20 ml的DMF中，冰浴下加入氫化鈉（120 mg，3 mmol）攪拌30分鐘，再加入3-氯喹啉（100 mg，0.6 mmol），室溫反應0.5小時，倒入冰水（30 ml），用乙酸乙酯（20 ml）萃取2次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓旋乾得褐色液體（120 mg，58% yield）。LC-MS (m/z)342 (M+1)。

實施例28 4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹唑啉三氟乙酸鹽的製備



【0141】6-(喹唑啉-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯（70 mg，0.2 mmol）溶於20 mL二氯甲烷，然後加入三氟乙酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌3小時後直接濃縮獲得灰色液體（58.7 m g，95% yield）。LC-MS (m/z) 241 (M+1)。

實施例29　N-(4-氯苯基)-6-(喹唑啉-4-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

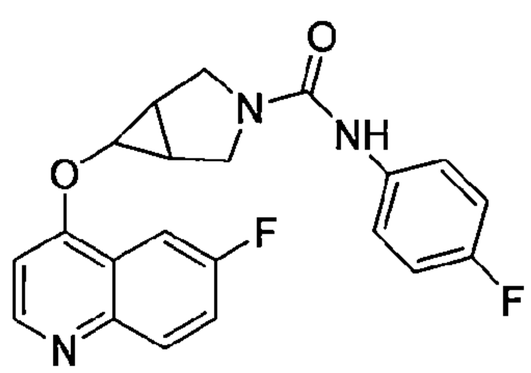


【0142】對氯苯胺（31.3 mg，0.24 mmol）溶於超乾二氯甲烷（10 mL）中，氮氣保護，冰浴下，加入三光氣（24 mg，0.08 mmol），然後加入三乙胺（0.5 mL，3.6 mmol）。在冰浴下攪拌25分鐘，冰浴下，加入4-(2-氮雜螺[3.3]庚-6-基) 氧基喹唑啉三氟乙酸鹽（58.7mg，0.195 mmol）的二氯甲烷（5 mL）和三乙胺（0.5 ml）的溶液，該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌120分鐘，加入5 ml甲醇，攪拌5分鐘，旋乾，固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體（30 mg， 39% yield）。

【0143】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 5.40 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H)。

【0144】LC-MS (m/z) 395 (M+1)。

實施例30　N-(4-氟苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-3-氮雜環[3.1.0]己-3-甲醯胺的製備

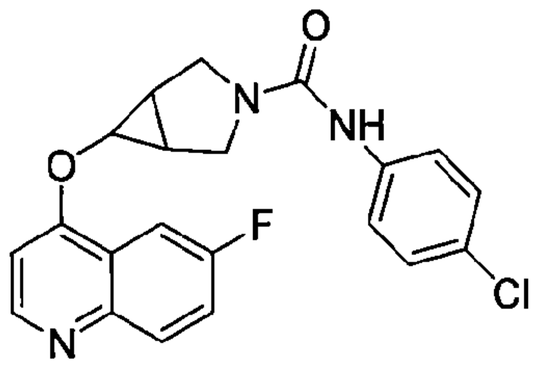


【0145】對氟苯胺（19.3 mg，0.174 mmol）溶於超乾二氯甲烷（10 mL）中，氮氣保護，冰浴下，加入三光氣（17.2 mg，0.058 mmol），然後加入三乙胺（0.5 mL，3.6 mmol）。在冰浴下攪拌25分鐘，冰浴下，加入4 -（（3-氮雜環[3.1.0]己-4-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（38.8 mg，0.138 mmol）的二氯甲烷（5 mL）和三乙胺（0.5 ml）的溶液，該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌120分鐘，加入5 ml甲醇，攪拌5分鐘，旋乾，固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體（18 mg，34% yield）。

【0146】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 3.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 10.3, 2.3 Hz, 2H), 2.17 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H)。

【0147】LC-MS (m/z) 382 (M+1)。

實施例31 N-(4-氯苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-3-氮雜環[3.1.0]己-3-甲醯胺的製備



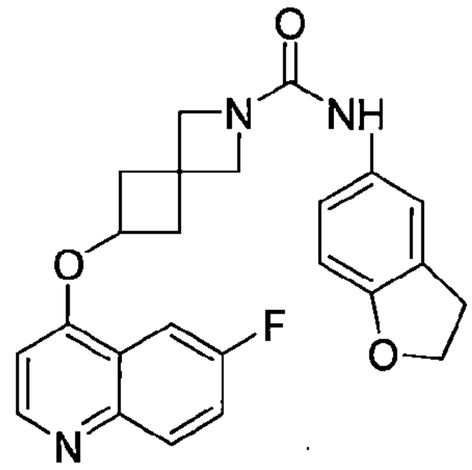
【0148】對氯苯胺（22.3 mg，0.174 mmol）溶於超乾二氯甲烷（10 mL）中，氮氣保護，冰浴下，加入三光氣（17.2 mg，0.058 mmol），然後加入三乙胺（0.5 mL，3.6 mmol）。在冰浴下攪拌25分鐘，冰浴下，加入4 -（（3-氮雜環[3.1.0]己-4-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（38.8 mg，0.138 mmol）的二氯甲烷（5 mL）和三乙胺（0.5 ml）的溶液，該反應液在冰浴下攪拌10

分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌120分鐘，加入5 ml甲醇，攪拌5分鐘，旋乾，固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/20]，獲得白色固體N-(4-氯苯基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-3-氮雜環[3.1.0]己-3-甲醯胺（25 mg，44.9% yield）。

【0149】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 3.97 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.57 (dt, J = 10.5, 2.2 Hz, 2H), 2.16 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 2H)。

【0150】LC-MS (m/z) 398 (M+1)。

實施例32　N-(2,3-二氫苯並呋喃-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備



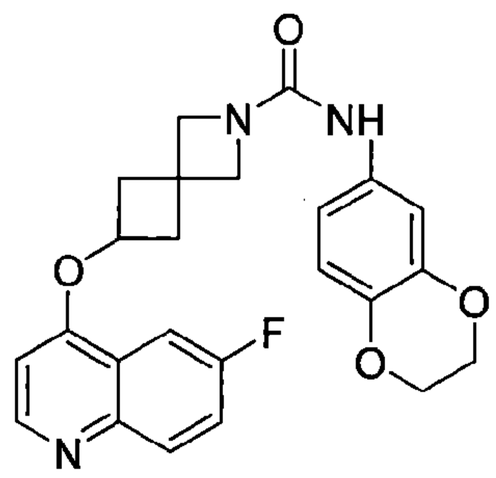
【0151】白色固體N-(2,3-二氫苯並呋喃-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備（55 mg，85% yield）是由4-（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（45 mg，0.15 mmol）和2,3-二氫苯並呋喃-5-胺（24.9 mg，0.18 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0152】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 (s,

2H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 2H)。

【0153】LC-MS (m/z) 420 (M+1)。

實施例33　N-(2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧芑-6-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備

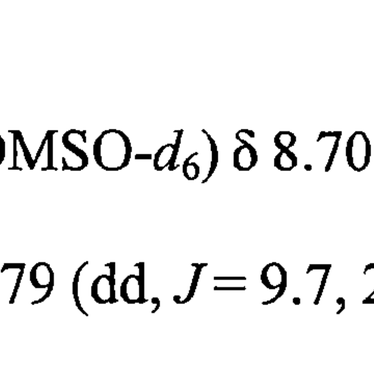


【0154】白色固體N-(2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧芑-6-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備（35 mg，52% yield）是由4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（45 mg，0.15 mmol）和2,3-二氫苯並[b][1,4]二氧芑-6-胺（27.8 mg，0.18 mmol）按照實施例3中的類似步驟製備而成。

【0155】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H)。

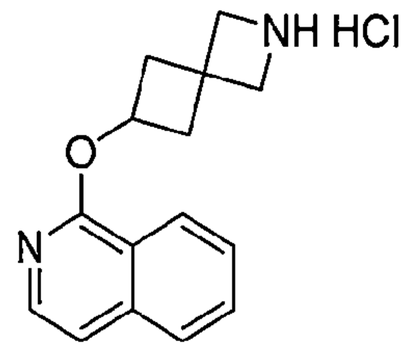
【0156】LC-MS (m/z) 436 (M+1)。

實施例34　6-(異喹啉-1-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯的製備



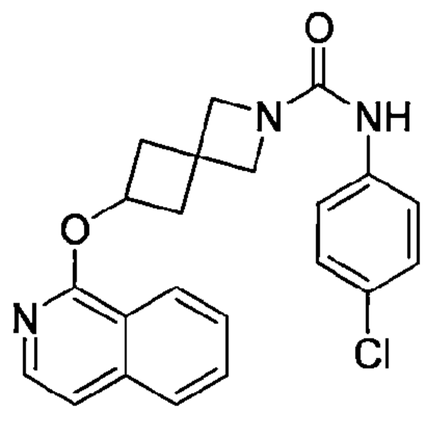
【0157】6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（106 mg，0.5 mmol）溶於N,N-二甲基甲醯胺（10 ml）中，加入氫化鈉（92 mg，60% in mineral，2.5 mmol），該反應液在室溫攪拌5分鐘，然後加入1-氯異喹啉（82 mg，0.5 mmol）。該反應液在室溫攪拌15小時，加水淬滅，加水析出固體，過濾，水洗，得到淡黃色固體6-(異喹啉-1-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯（80 mg，47% yield），LC-MS (m/z) 341(M+1)。

實施例35 1-（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基異喹啉鹽酸鹽的製備



【0158】6-(異喹啉-1-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-羧酸叔丁酯（80 mg，0.23 mmol）溶於5 mL二氯甲烷，然後加入濃鹽酸(1 mL)。該反應液在室溫下攪拌16小時後直接濃縮獲得灰白色固體1-（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基異喹啉鹽酸鹽（100 mg，95% yield），LC-MS (m/z) 241(M+1)。

實施例36 N-(4-氯苯基)-6-(異喹啉-1-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺的製備



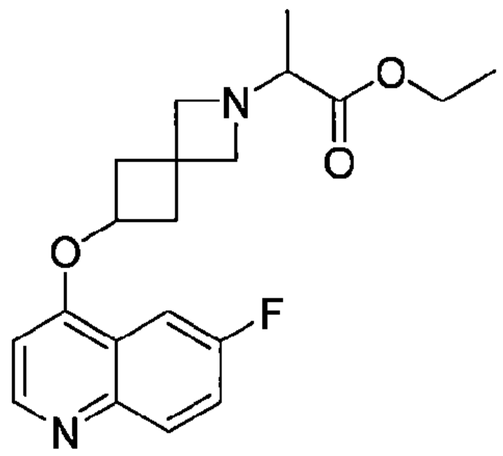
【0159】對氯苯胺（30 mg，0.24 mmol）溶於超乾四氫呋喃（5 mL）中，冰浴下，加入三光氣（70 mg，0.24 mmol），然後慢慢滴加入三乙胺（0.2 mL，1.6 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌25分鐘，然後減壓濃縮，加入超乾N,N-二甲基甲醯胺（5 mL），冰浴下，加入1-（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基異喹啉鹽酸鹽（60 mg，0.21 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（1 mL）溶液，然

後再慢慢滴加三乙胺（0.3 mL，2.3 mmol）。該反應液在冰浴下攪拌10分鐘後，撤去冰浴，該反應液在室溫攪拌40分鐘，然後倒入水中，析出固體，過濾，水洗，乾燥獲得固體柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/25]，獲得白色固體N-(4-氯苯基)-6-(異喹啉-1-基氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺（68 mg，70% yield）。

【0160】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 5.32 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H)。

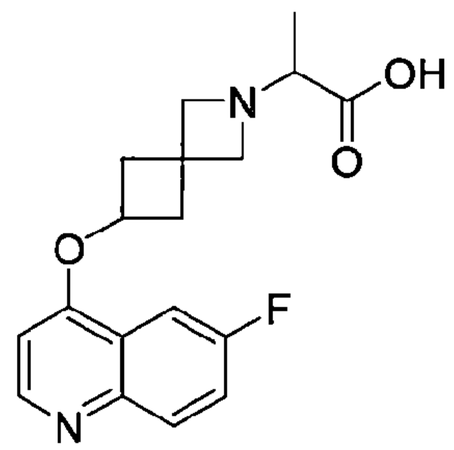
【0161】LC-MS (m/z) 394 (M+1)。

實施例37 2-（6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸乙酯的製備



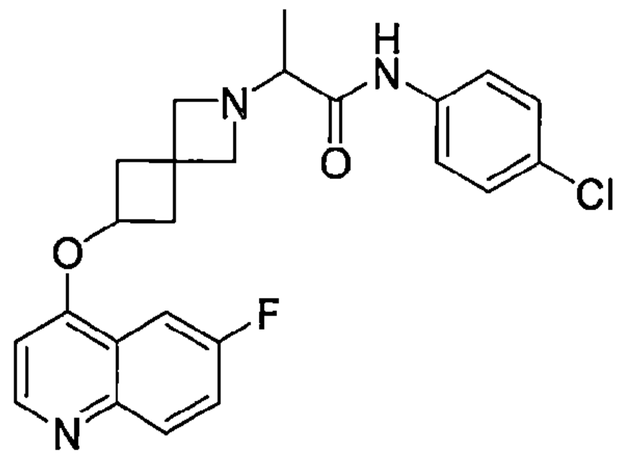
【0162】4 -（（2-氮雜螺[3.3]庚-6-基）氧基）-6-氟喹啉鹽酸鹽（600mg，2.0mmol）、2-溴丙酸乙酯（841mg，4.0mmol）和碳酸鉀（962mg，6.0mmol）溶於乙腈（30mL）中。該反應液在室溫下攪拌16小時，然後倒入水中，乙酸乙酯萃取，合併有機相乾燥，過濾，減壓蒸餾得到殘留物，然後柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/25]，獲得無色油狀物2-（6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸乙酯（450mg，61%yield），LC-MS (m/z) 259 (M+1)。

實施例38 2-（6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸的製備



【0163】2-（6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸乙酯（380mg，1.0mmol）溶於乙醇（8mL）和水（0.5mL）中，然後加入氫氧化鈉（85mg，2.0mmol）。該反應液在室溫下攪拌5小時，然後加入濃鹽酸調PH3~4，直接濃縮獲得粗品灰白色固體2-（6 -（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸（460mg，粗品），直接用於下一步。LC-MS (m/z) 331 (M+1)。

實施例39 N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺的製備

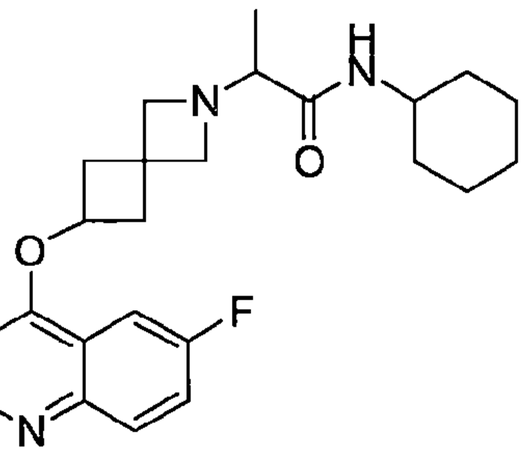


【0164】2-(6 -((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙酸(350mg，1.1mmol)、對氯苯胺（270mg，2.2mmol）和N，N-二異丙基乙胺（0.66mL，3.6mmol）溶於N,N-二甲基甲醯胺（15mL）中，然後加入1-羥基苯並三唑（223mg，1.6mmol）和1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺鹽酸鹽（420mg，2.2mmol）。該反應液在室溫下攪拌15小時，然後倒入水中，碳酸氫鈉水溶液調PH8-10，析出固體，過濾，水洗，乾燥獲得帶黃色固體柱

層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/25],獲得白色固體N-（4-氯苯基）-2-（6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-基）丙醯胺（130mg，28%yield），LC-MS (m/z) 440(M+1)。

【0165】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 6.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 4H), 2.97 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

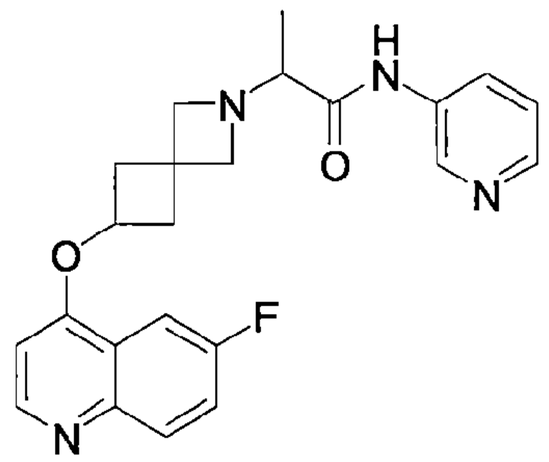
實施例40　N-環己基-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺的製備



【0166】白色固體N-環己基-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺(56mg，37%yield)是由2-(6 –((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸(120mg,0.36mmol)和環己基胺(30mg,0.36mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 412(M+1)。

【0167】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 3.21 – 3.19 (m, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 4H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.30 – 1.12 (m, 6H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

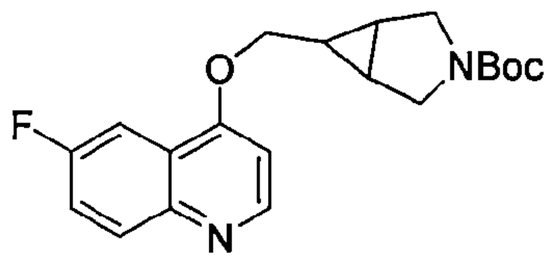
實施例41　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-N-(吡啶-3-基)丙醯胺的製備



【0168】白色固體N-環己基-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺(15mg,10%yield)是由2-(6 –((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸(120mg,0.36mmol)和3-氨基吡啶(30mg,0.31mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成，LC-MS (m/z) 407(M+1)。

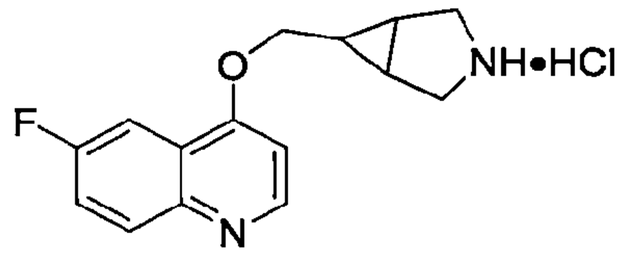
【0169】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.97 – 4.905 (m, 1H), 3.380 – 3.27 (m, 4H), 3.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例42　6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的製備



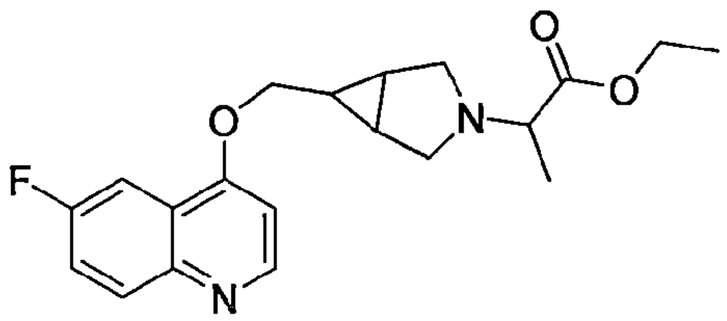
【0170】白色固體6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(50mg,9%yield)是由6-(羥甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(388mg,1.82mmol)和4-氯-6-氟喹啉(270mg,1.5mmol)按照實施例1中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 359(M+1)。

實施例43 4-((3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-6-氟喹啉鹽酸鹽的製備



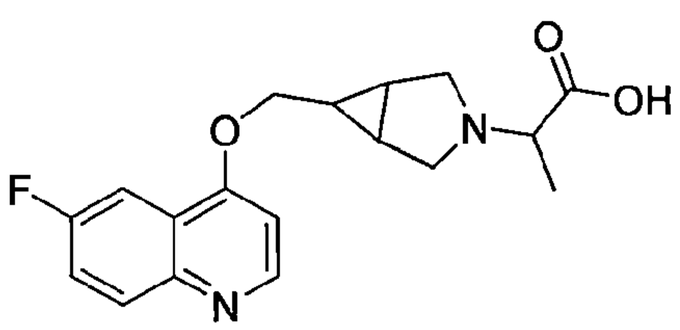
【0171】白色固體4-((3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-6-氟喹啉鹽酸鹽(50mg,90%yield)是由6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(50mg,0.14mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 259(M+1)。

實施例44 2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯的製備



【0172】白色固體2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(30mg,60%yield)是由4-((3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-6-氟喹啉鹽酸鹽(50mg,0.19mmol)和2-溴丙酸乙酯(63mg,0.38mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 359(M+1)。

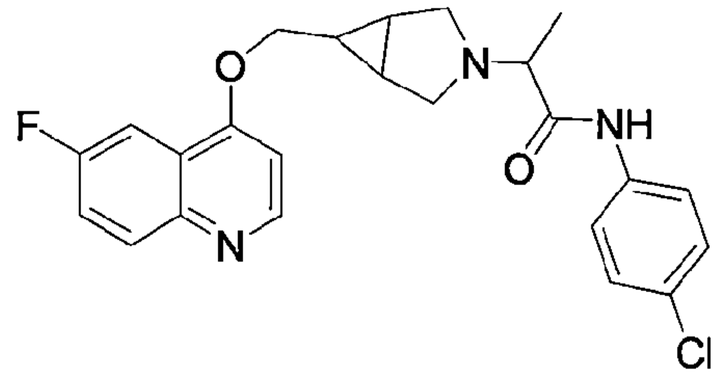
實施例45 2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸的製備



【0173】白色固體2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(25mg,92%yield)是由2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙

環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(30mg,0.08mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 331(M+1)。

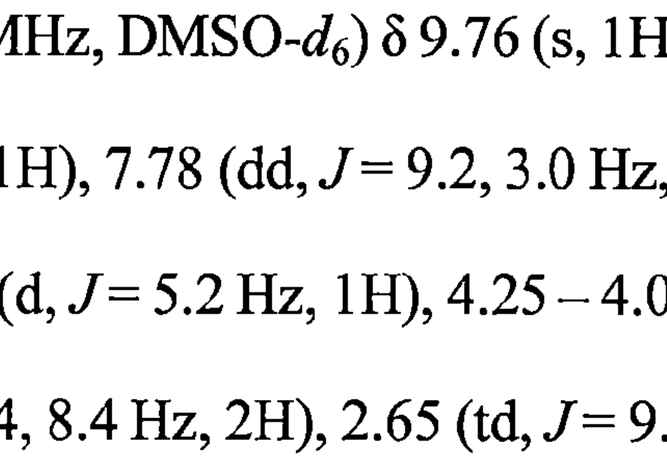
實施例46 N-(4-氯苯基)-2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙醯胺(12659)的製備



【0174】淡黃色固體N-(4-氯苯基)-2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙醯胺(8mg,24%yield)是由2-(6-(((6-氟喹啉-4-基)氧代)甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(25mg,0.08mmol)和4-氯丙醯胺(20mg,0.16mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成，LC-MS (m/z) 440(M+1)。

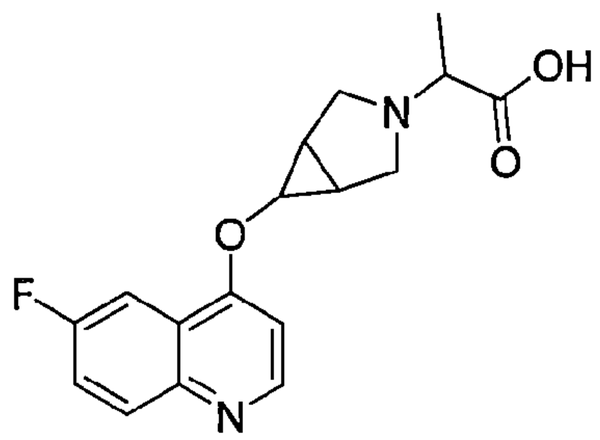
【0175】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.07 (m, 2H), 3.19 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 2H), 2.65 (td, J = 9.6, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 1.85 (dt, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 1.59 (tq, J = 7.2, 4.4, 3.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例47 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯的製備



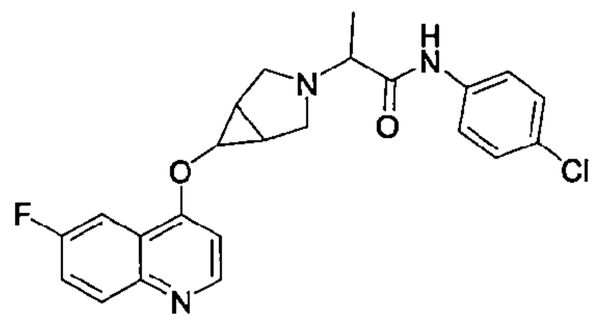
【0176】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(90mg,90%yield)是由4-((3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)氧代)-6-付喹啉鹽酸鹽(80mg,0.29mmol)和2-溴丙酸乙酯(103mg,0.58mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 345(M+1)。

實施例48 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸的製備



【0177】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(100mg,73%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(90mg,0.26mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 317(M+1)。

實施例49 N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙醯胺的製備

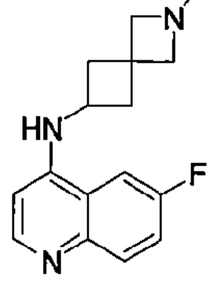


【0178】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(45mg,36%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(100mg,0.32mmol)和4-氯苯胺(37mg,0.29mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 426(M+1)。

【0179】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H),8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d,

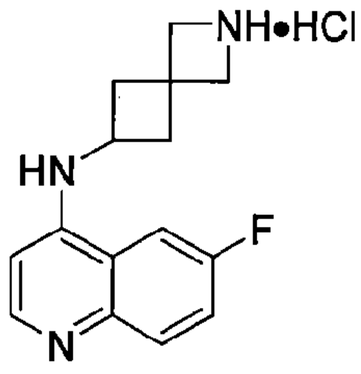
J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.24 – 3.21(m, 3H)，2.78 – 2.68 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例50　6 –((6-氟喹啉-4-基）氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的製備



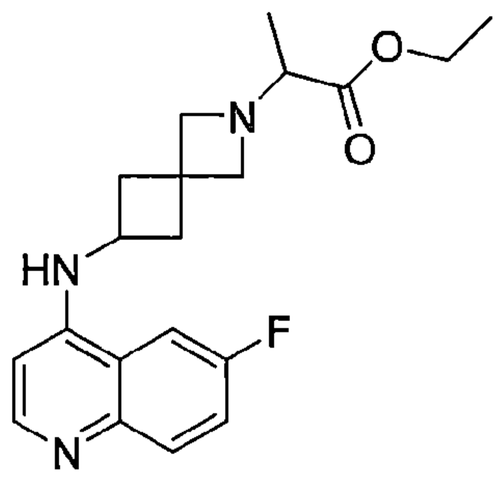
【0180】4-氯-6-氟喹啉（271mg,1.5mmol）、6-氨基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（318mg，1.5mmol）和碳酸銫（1.5g，4.5mmol）溶於二氧六環(5mL)中，然後加入2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯(71mg，0.15mmol)和三（二亞苄基丙酮）二鈀（70mg，0.075mmol），氮氣保護。該反應液加熱123度攪拌7小時，然後倒入水中，乙酸乙酯萃取，水洗，有機相減壓濃縮得到殘留物，柱層析分離[EA]，獲得白色固體6 -（（6-氟喹啉-4-基）氨基）-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（280mg，52%yield），LC-MS (m/z) 358 (M+1)。

實施例51　6-氟-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽的製備



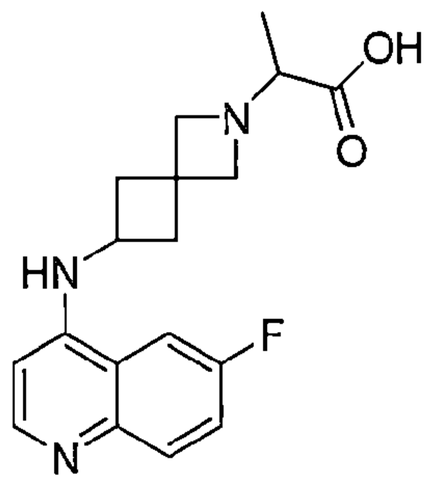
【0181】白色固體6-氟-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(128mg，94%yield)是由6–((6-氟喹啉-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(180mg，0.51mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 258(M+1)。LC-MS (m/z) 258(M+1)。

實施例52　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯的製備



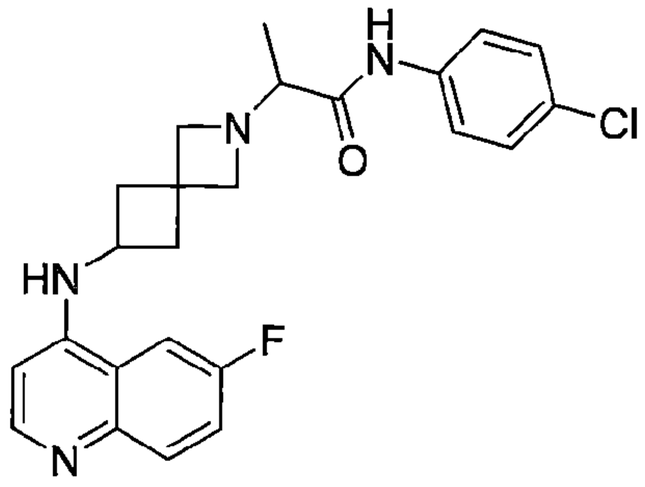
【0182】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯(150mg，83%yield)是由6-氟-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(128mg，0.5mmol)和2-溴丙酸乙酯(100mg，0.55mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 358(M+1)。

實施例53　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氧代)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸的製備



【0183】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸(100mg，72%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯(150mg，0.42mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 330(M+1)。

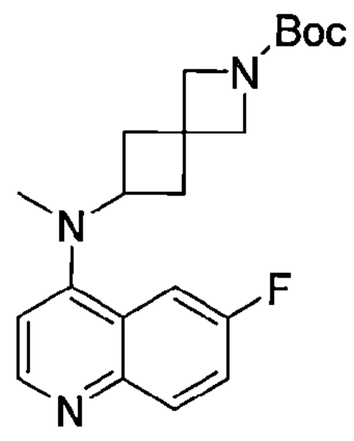
實施例54　N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺的製備



【0184】白色固體N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺(5mg，4%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)胺)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸(100mg，0.3mmol)和4-氯苯胺按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 439(M+1)。

【0185】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.51 (m, 5H), 2.74 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.24 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

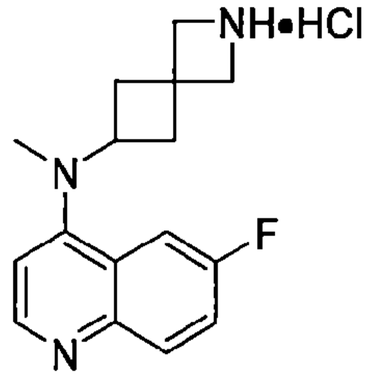
實施例55　6–((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的製備



【0186】6–((6-氟喹啉-4-基）氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（150mg，0.42mmol）溶於超乾四氫呋喃（5mL）中，加入鈉氫（84mg，2.1mmol），氮氣保護。該反應液室溫攪拌5分鐘，然後再加入碘甲烷(89mg，0.63mmol），氮氣保護。該反應液加熱60度攪拌7小時，然後加水淬滅，減壓蒸餾去掉四氫呋喃，乙酸乙酯萃取，水洗，乾燥，減壓濃縮得到殘留物，

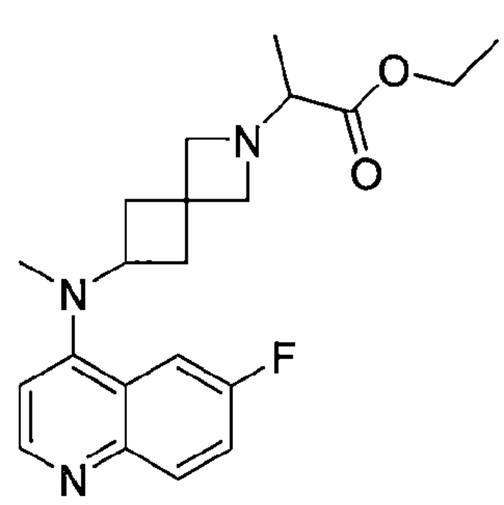
柱層析分離[EA]，獲得無色油狀物6-（（6-氟喹啉-4-基）（甲基）氨基）-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（50mg，32%yield），LC-MS (m/z) 372 (M+1)。

實施例56 6-氟-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽的製備



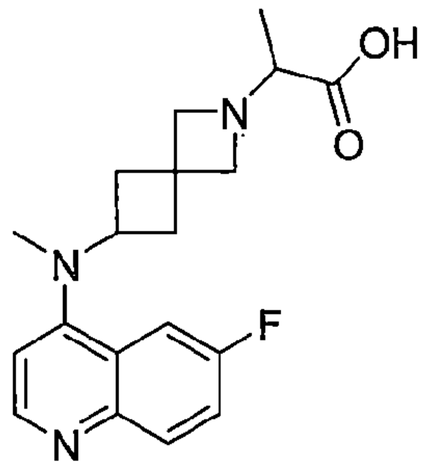
【0187】白色固體6-氟-N-甲基-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(50mg,57%yield)是由6–((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(50mg,0.13mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 272(M+1)。

實施例57 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯的製備



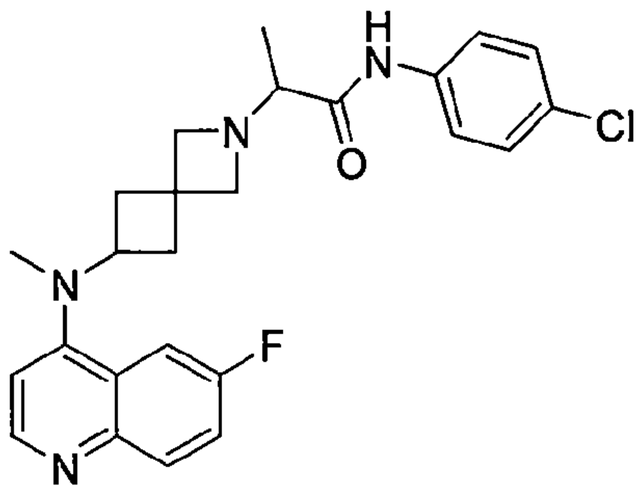
【0188】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯(50mg,83%yield)是由6-氟-N-甲基-N-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(50mg,0.16mmol)和2-溴丙酸乙酯(60mg,0.32mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 372(M+1)。

實施例58 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸的製備



【0189】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸(40mg,82%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸乙酯(50mg,0.13mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 344(M+1)。

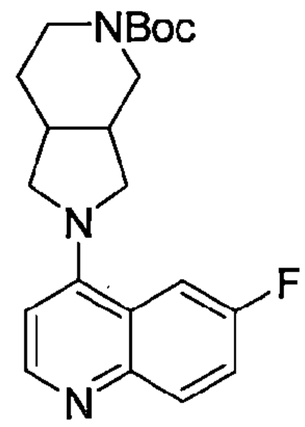
實施例59　N-(4-氯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺的製備



【0190】白色固體N-(4-氯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙醯胺(6mg,11%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)(甲基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)丙酸(40mg,0.12mmol)和4-氯苯胺按照實施例39中的類似步驟製備而成(20mg,0.16mmol)。LC-MS (m/z) 453(M+1)。

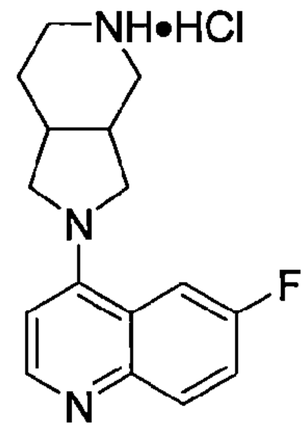
【0191】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例60　2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯的製備



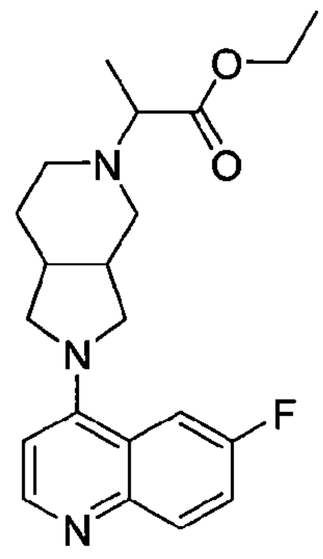
【0192】白色固體2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(400mg，60%yield)是由八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(457mg，1.7mmol)和4-氯-6-氟喹啉(350mg，1.9mmol)按照實施例50中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 372(M+1)

實施例61　6-氟-4-(八氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)喹啉鹽酸鹽的製備



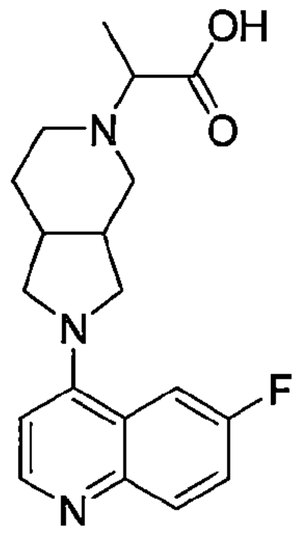
【0193】白色固體6-氟-4-(八氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)喹啉鹽酸鹽(380mg，93%yield)是由2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(400mg，1.0mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 272(M+1)。

實施例62　2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸乙酯的製備



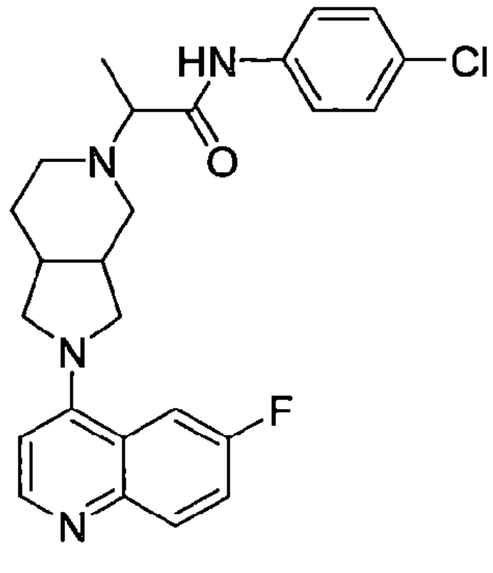
【0194】淡黃色油狀物2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸乙酯(380mg，73%yield)是由6-氟-4-(八氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)喹啉鹽酸鹽(380mg，1.2mmol)和2-溴丙酸乙酯(362mg，2.4mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 372(M+1)。

實施例63 2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸的製備



【0195】白色固體2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸(300mg，85%yield)是由2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸乙酯(380mg，1.0mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 344(M+1)。

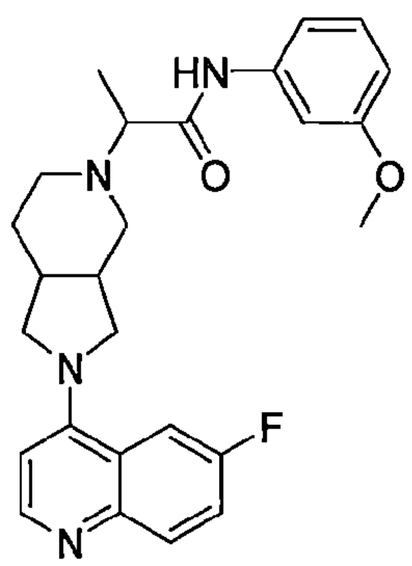
實施例64 N-(4-氯苯基)-2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙醯胺的製備



【0196】白色固體N-(4-氯苯基)-2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙醯胺(20mg，15%yield)是由2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸(100mg，0.29mmol)和4-氯苯胺(74mg，0.58mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成(。LC-MS (m/z) 453(M+1)。

【0197】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 0.5H), 9.91 (s, 0.5H), 8.38 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H),3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 3H)。

實施例65　2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-(3-甲氧基苯基)丙醯胺的製備

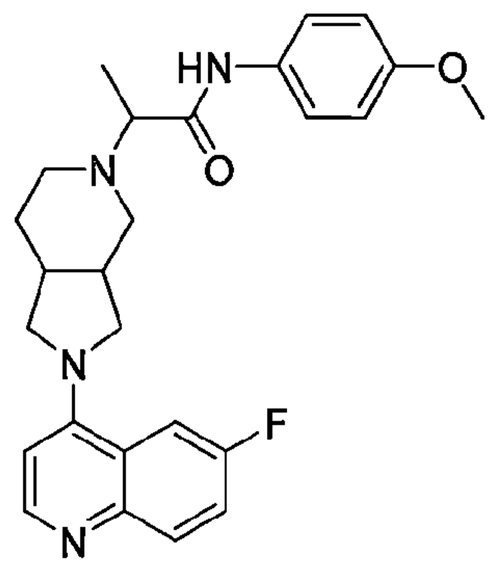


【0198】白色固體2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-(3-甲氧基苯基)丙醯胺(15mg，12%yield)是由2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸(100mg，0.29mmol)和3-甲氧基苯胺

(80mg，0.60mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 449(M+1)。

【0199】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 0.5H), 9.76 (s, 0.5H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.66 – 6.62 (m, 1H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.78 – 2.54 (m, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.74 – 1.41 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 3H)。

實施例66　2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺的製備

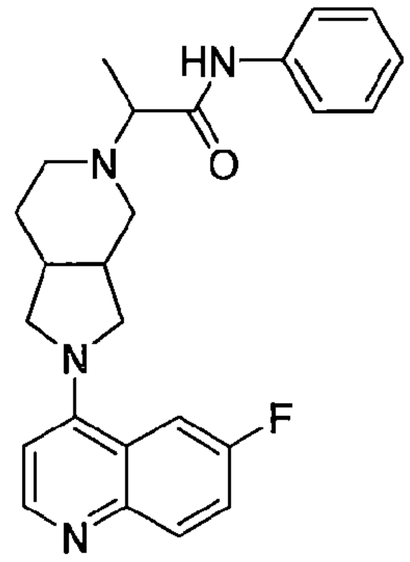


【0200】白色固體2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-(3-甲氧基苯基)丙醯胺(12mg，11%yield)是由2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸(85mg，0.24mmol)和4-甲氧基苯胺(65mg，0.48mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 449(M+1)。

【0201】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 0.5H), δ 9.64 (s, 0.5H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 2.79 – 2.67

(m, 1H), 2.615 – 2.55 (m, 2H), 2.33 – 2.296 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 3H)。

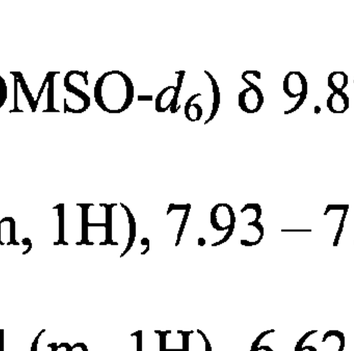
實施例67　2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-苯基-丙醯胺的製備



【0202】白色固體2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)-N-(3-甲氧基苯基)丙醯胺(10mg，10%yield)是由2-(2-(6-氟喹啉-4-基)八氫-5H-吡咯並[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸(80mg，0.23mmol)和苯胺(45mg，0.46mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 419(M+1)。

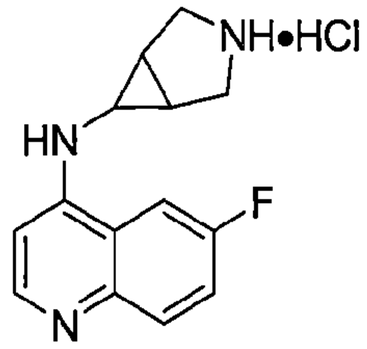
【0203】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 0.5H), δ 9.79 (s, 0.5H),8.42 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.62 – 6.60 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.87 – 3.72 (m, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.43 – 3.268 (m, 3H), 2.82 – 2.58 (m, 3H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.26 – 1.15 (m, 3H)。

實施例68　6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯的製備



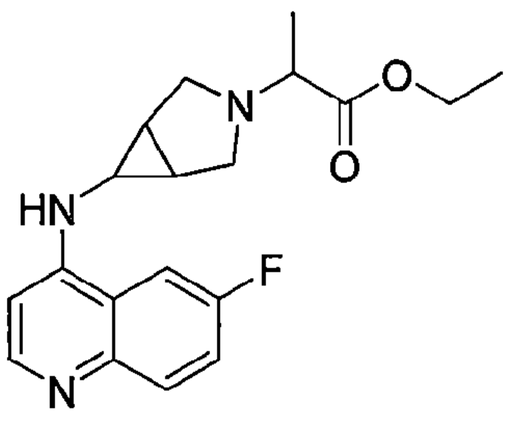
【0204】白色固體6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(390mg，57%yield)是由6-氨基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(440mg，2.2mmol)和4-氯-6-氟喹啉(365mg，2.0mmol)按照實施例50中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 344(M+1)。

實施例69 N-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟喹啉-4-胺鹽酸鹽的製備



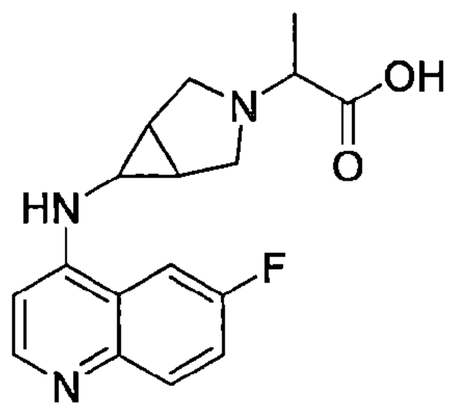
【0205】白色固體N-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟喹啉-4-胺鹽酸鹽(300mg，95%yield)是由6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(390mg，1.1mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 244(M+1)。

實施例70 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯的製備



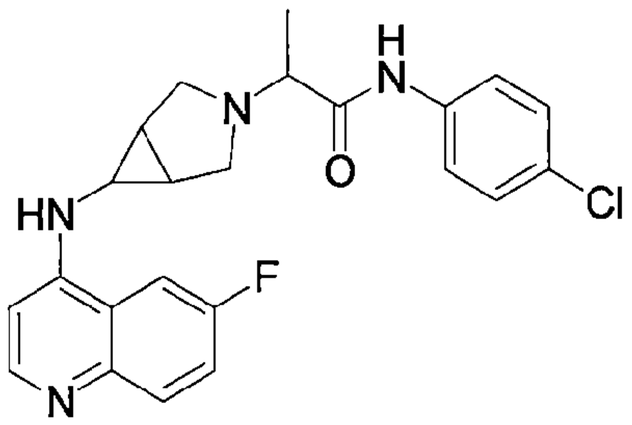
【0206】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(350mg，90%yield)是由6-氟-4-(八氫-2H-吡咯並[3,4-c]吡啶-2-基)喹啉鹽酸鹽(300mg，1.1mmol)和2-溴丙酸乙酯(402mg，2.2mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 344(M+1)。

實施例71 2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸的製備



【0207】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(320mg，95%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸乙酯(350mg，1.0mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 316(M+1)。

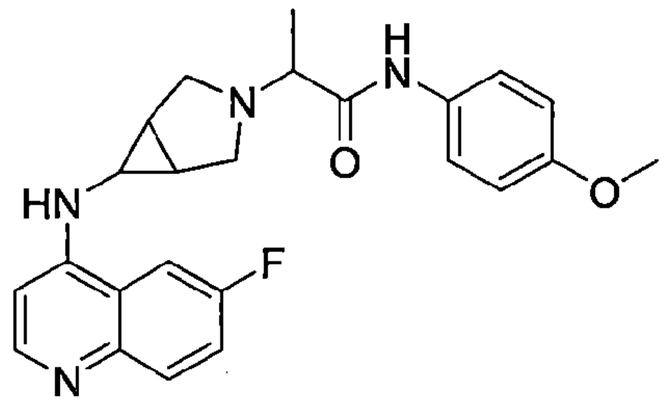
實施例72　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺的製備



【0208】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺7mg，7%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(80mg，0.25mmol)和4-氯苯胺(64mg，0.5mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 421(M+1)。

【0209】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 6.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H),3.24 – 3.12 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

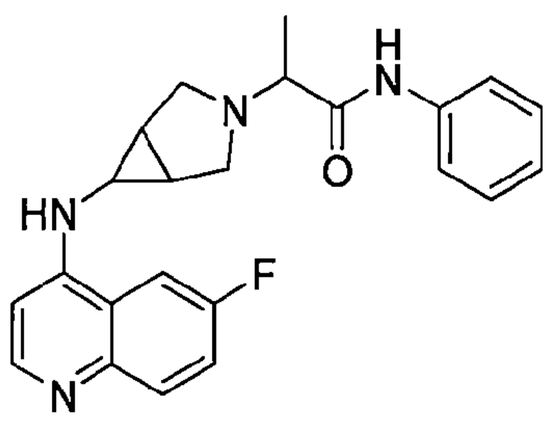
實施例73　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺的製備



【0210】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(3-甲氧基苯基)丙醯胺(12mg，11%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(80mg，0.25mmol)和4-甲氧基苯胺(65mg，0.5mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 421(M+1)。

【0211】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

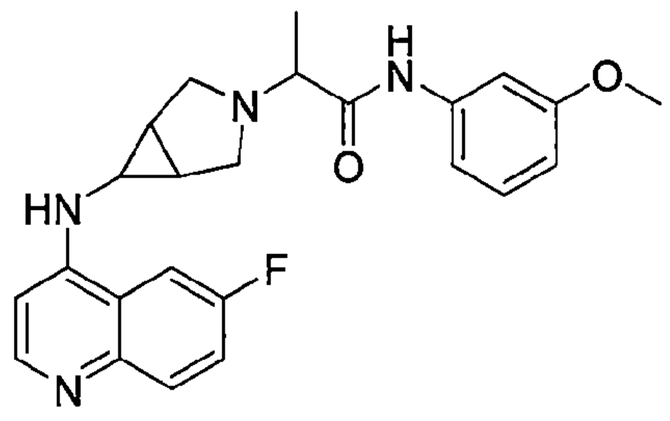
實施例74　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-苯基-丙醯胺的製備



【0212】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-苯基-丙醯胺(10，9%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(80mg，0.25mmol)和苯胺(60mg，0.5mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 391(M+1)。

【0213】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (t,J = 7.2 Hz, 2H),7.04 (t,J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.140 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

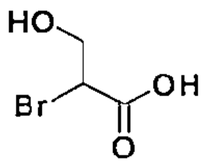
實施例75　2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺的製備



【0214】白色固體2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺(20mg，19%yield)是由2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)丙酸(80mg，0.25mmol)和3-甲氧基苯胺(65mg，0.5mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 421(M+1)。

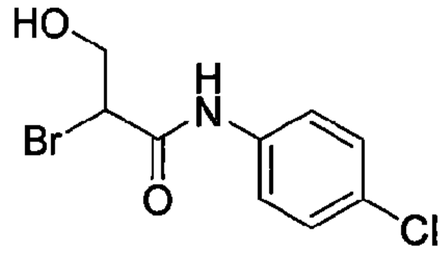
【0215】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.72 – 6.53 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例76　2-溴-3-羥基丙酸的製備



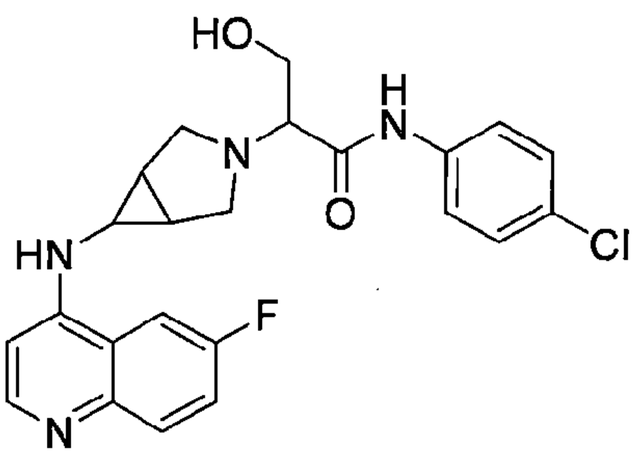
【0216】L-絲氨酸(500mg,4.8mmol)和溴化鈉溶於2.5M硫酸水溶液（10mL）中，冰鹽浴下慢慢加入亞硝酸鈉（460mg,6.7mmol）。該反應液慢慢升溫至室溫反應15小時，然後加水和乙酸乙酯萃取，分別鹽水、水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸餾獲得淡黃色油狀物2-溴-3-羥基丙酸(400mg,30%yield). LC-MS (m/z) 169(M+1)。

實施例77 2-溴-N-（4-氯苯基）-3-羥基丙醯胺的製備



【0217】2-溴-3-羥基丙酸（200mg，1.2mmol）、對氯苯胺（100mg，0.78mmol）和N，N-二異丙基乙胺（0.6mL，3.1mmol）溶於四氫呋喃（5mL）中，然後加入2-(7-氧化苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽（600mg，1.6mmol）。該反應液在室溫下攪拌5小時，然後倒入水中，碳酸氫鈉水溶液調PH8-10，乙酸乙酯萃取、水洗、乾燥、減壓濃縮獲得殘留物柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=1/2]，獲得淺棕色固體2-溴-N-（4-氯苯基）-3-羥基丙醯胺（100mg，46%yield），LC-MS (m/z) 279(M+1)。

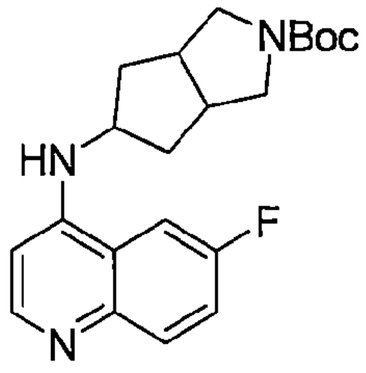
實施例78 N-(4-氯苯基)-2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-3-羥基丙醯胺的製備



【0218】2-溴-N-（4-氯苯基）-3-羥基丙醯胺（65mg，0.23mmol）、N-(3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)-6-氟喹啉-4-胺鹽酸鹽（40mg，0.16mmol）和碳酸鉀（68mg，48mmol）溶於乙腈（5mL）中。該反應液在80度下攪拌8小

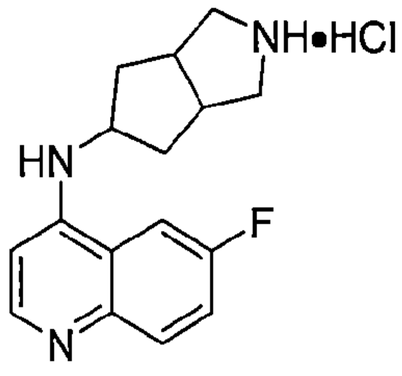
時，然後倒入水中，析出固體，過濾，殘留物柱層析分離[甲醇/二氯甲烷=1/25]，獲得白色固體2-（6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基）丙酸乙酯（13mg，18%yield），LC-MS (m/z) 441(M+1)。

實施例79　5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的製備



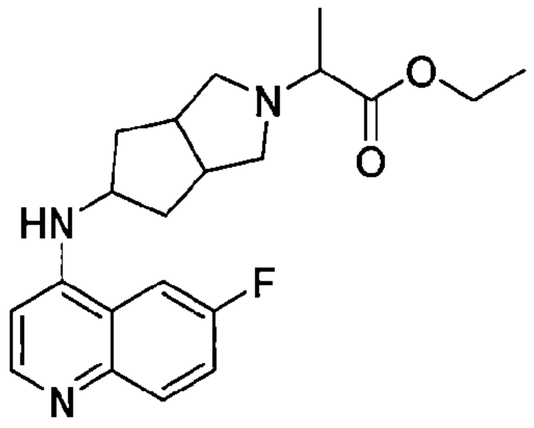
【0219】白色固體5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯（200mg，65%yield)是由5-氨基六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(210mg，0.9mmol)和4-氯-6-氟喹啉(150mg，0.82mmol)按照實施例50中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 372(M+1)。

實施例80　6-氟-N-(八氫環戊烷並[c]吡咯-5-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽的製備



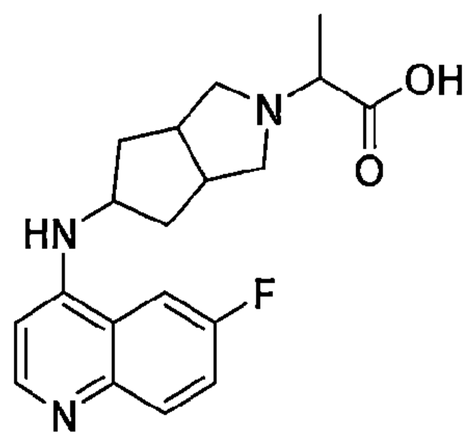
【0220】白色固體6-氟-N-(八氫環戊烷並[c]吡咯-5-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(150mg，91%yield)是由5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(200mg，0.54mmol)按照實施例2中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 272(M+1)。

實施例81　2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸乙酯的製備



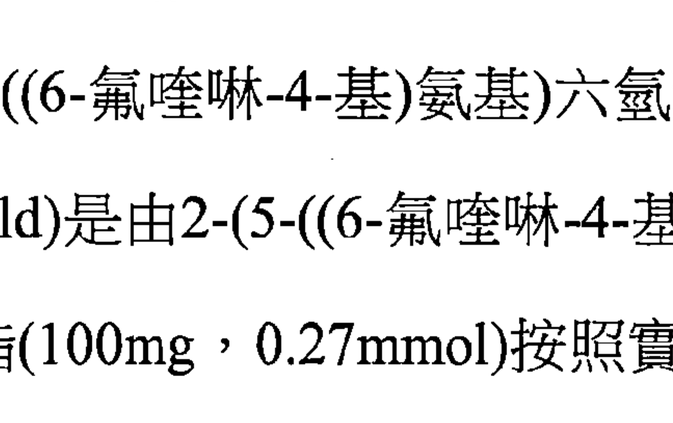
【0221】白色固體2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸乙酯(100mg，55%yield)是由6-氟-N-(八氫環戊烷並[c]吡咯-5-基)喹啉-4-胺鹽酸鹽(150mg，0.49mmol)和2-溴丙酸乙酯(177mg，0.98mmol)按照實施例37中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 372(M+1)。

實施例82　2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸的製備



【0222】白色固體2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸(80mg，87%yield)是由2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸乙酯(100mg，0.27mmol)按照實施例38中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 344(M+1)。

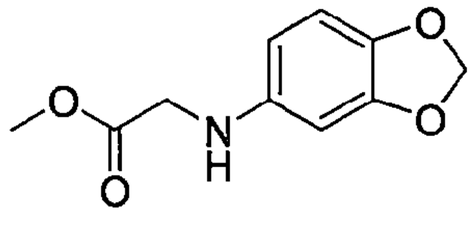
實施例83　N-(4-氯苯基)-2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙醯胺的製備



【0223】淡黃色固體N-(4-氯苯基)-2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙醯胺(15mg，14%yield)是由2-(5-((6-氟喹啉-4-基)氨基)六氫環戊烷並[c]吡咯-2(1H)-基)丙酸(80mg，0.23mmol)和4-氯苯胺(60mg，0.46mmol)按照實施例39中的類似步驟製備而成。LC-MS (m/z) 453(M+1)。

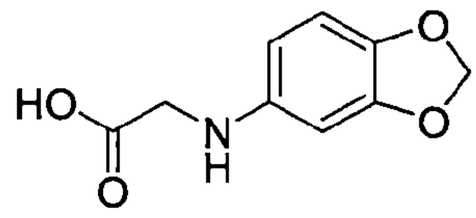
【0224】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.69 – 2.66 (m, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 5H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實施例84 苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸甲酯的製備



【0225】3,4-亞甲二氧基苯胺（160mg，1.16mmol）溶於20mlDMF中，加入碳酸鉀(480mg,3.48mmol)和溴乙酸乙酯(213mg,1.4mmol)，室溫反應16小時，反應液倒入40ml水中，用20ml乙酸乙酯萃取兩次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥、濾過、旋乾有機相，柱層析分離[乙酸乙酯/石油醚=1/6]，獲得褐色油狀物苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸甲酯（175mg,72%yield）,LC-MS(m/z)210 (M+H)。

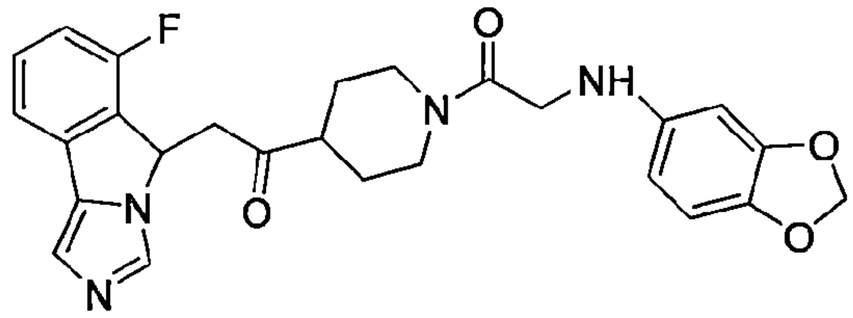
實施例85 苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸的製備



【0226】苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸甲酯（175mg，3.42mmol）溶於20ml甲醇，加入氫氧化鈉(164mg，4.1mmol)，室溫反應16小時，倒入20ml水中，用鹽酸調PH=4，然後用乙酸乙酯20ml萃取兩次，合併有機相，

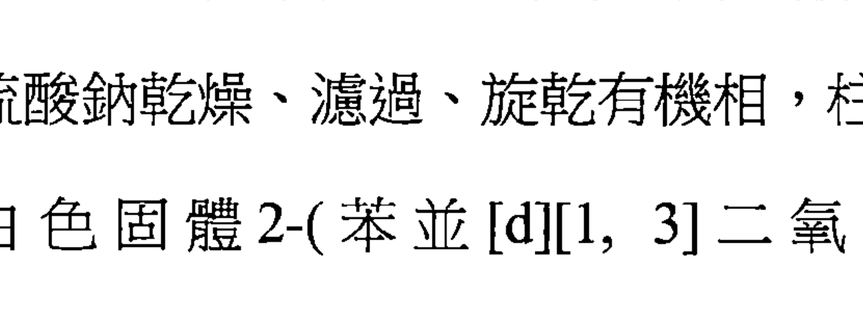
無水硫酸鈉乾燥、濾過、旋乾有機相，獲得褐色固體苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸（160mg，98%yield），LC-MS(m/z)196 (M+H)。

實施例86 2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)乙醯基)呱啶-1-基)乙基-1-酮的製備



【0227】1-Boc-4-[2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)乙醯基]呱啶（100mg，0.25mmol）溶於二氯甲烷20ml中，再加入0.5ml鹽酸，室溫反應2小時，旋乾，加入10mlDMF攪拌至全溶,再加入苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基甘氨酸（58.5mg，0.3mmol）以及1-羥基苯並三唑(67.7mg，0.5mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(95.6mg,0.5mmol)，N,N-二異丙基乙胺1ml，室溫反應16小時，倒入40ml水中，用乙酸乙酯30ml萃取兩次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥、濾過、旋乾有機相，柱層析分離[二氯甲烷/甲醇=100/3], 獲白色固體2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)乙醯基)呱啶-1-基)乙基-1-酮(50mg，42%yield)，LC-MS(m/z)477（M+H）。

實施例87 2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮的製備



【0228】2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)乙醯基)呱啶-1-基)乙基-1-酮（50mg，0.1mmol）溶於10ml

甲醇中，氮氣保護下，用冰浴降溫到0度，再加入硼氫化鈉（11.3mg,0.1mmol），室溫反應2小時，加入飽和氯化銨水溶液1ml，攪拌5分鐘，倒入20ml水中，用乙酸乙酯20ml萃取兩次，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，旋乾有機相，柱層析分離（二氯甲烷/甲醇=20/1），獲得淡褐色固體2-(苯並[d][1, 3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮（15mg，30%yield）。

【0229】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (s, 0.7H), 7.97 (s, 0.3H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.22 (s, 0.3H), 7.20 (s, 0.7H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.72-5.67(m, 0.3H), 5.64-5.57(m, 0.7H), 5.19-5.11 (m, 0.3H), 4.73 (t, J = 4.8 Hz, 0.8H), 4.42 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.94 (s, br, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 (s, br, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 0.7H), 1.87-1.76 (m, 0.3H), 1.74-1.42(m, 3H), 1.37-0.97 (m, 4H)。

【0230】LC-MS（m/z）479（M+H）。

體外生物學評價

【0231】本檢測的目的在於綜合評價不同化合物對人吲哚胺2,3-雙加氧酶1（hIDO1）的體外酶學抑制活性和對細胞模型的酶學抑制活性。

實施例88 細胞水準抑制活性檢測

【0232】IDO1酶除了在免疫細胞如髓源性抑制細胞（MDSC）中組成性表達外，許多腫瘤細胞也會上調表達IDO1，或經細胞因數如IFN-γ誘導表達。在本申請中，本發明人利用IFN-γ誘導Hela細胞表達IDO1酶為模型，檢測化合物在細胞水準的IDO1酶學抑制活性。

主要實驗原理

【0233】HeLa細胞為人宮頸癌細胞系，在人IFN-γ誘導下可上調表達內源性IDO1酶。藉由在細胞培養液中添加底物L-色氨酸，可以對細胞上清進行酶催化產物犬尿氨酸的檢測。實驗採用培養的Hela細胞，在人IFN-γ刺激下，與不同濃度的測試化合物共孵育指定時間後，利用酶產物與對二甲氨基苯甲醛的顏色反應方法，檢測測試化合物處理對細胞IDO酶活性的影響。

實驗材料與試劑

【0234】重組人IFN-γ細胞因數購自生工生物公司，細胞培養用無酚紅DMEM購自Gibco公司。檢測試劑如L-色氨酸（生工，A601911-0050）、犬尿氨酸（sigma，K8625-100MG）、三氯乙酸（生工，A600968-0250）、對二甲氨基苯甲醛（天津市大茂化學試劑廠）、細胞培養用96孔平底板（CORNING , costar 3599）。

實驗方法

【0235】按常規細胞培養實驗操作流程，在96孔平底板中進行。

【0236】（1）Hela細胞按照適當的濃度（約20000個/每孔）接種到96孔培養板中，經過夜貼壁後，換用含200 μM L-色氨酸的無酚紅DMEM培養基，同時加入細胞因數人IFN-γ 50 ng/ml和不同濃度梯度的測試化合物（最高終濃度25 μM）以及NLG919，同時設置溶劑對照（DMSO）以及無細胞因數和L-色氨酸的陰性對照孔，按照3次重複孔設置。細胞繼續培養48小時後進行檢測。

【0237】（2）吸出培養孔中的上清200 μL，加入40 μL預先配製的30%（w/v）三氯乙酸溶液，65°C反應20 min。隨後12000 rpm離心15min。

【0238】（3）吸取100 μL離心後的上清液加入96孔平底板中，再加入等體積2%對二甲氨基苯甲醛的冰乙酸溶液混勻，室溫放置10min 。

【0239】（4）使用酶標儀（ELX800NB）檢測每孔的吸光度值，檢測波長為492 nm。

【0240】（5）測試化合物的細胞水準酶學抑制率計算公式：

酶活抑制率（%）=（$OD_{溶劑對照}$ - $OD_{化合物檢測孔}$）/ ($OD_{溶劑對照}$ - $OD_{陰性對照}$) * 100% 。

【0241】另外，不同濃度梯度的測試化合物分別計算出細胞酶活抑制率後利用EC50計算器計算細胞酶活半抑制濃度（EC_{50}）。

【0242】根據上述實驗方法，將本申請化合物進行細胞學水準IDO1酶學評價（測試化合物濃度均為100nM）。數據小結見表1。

表1本申請代表性化合物hIDO1細胞水準抑制率資料

實施例	hIDO1-cell base 抑制率（%）	實施例	hIDO1-cell base 抑制率（%）
3	90	39	91
4	49	40	19
5	63	41	23
6	87	46	49
7	31	49	99
10	90	54	69
11	25	59	85
14	13	64	96
15	18	65	59
16	85	66	90
19	61	67	94
20	64	72	88
23	74	73	83

26	15	74	85
29	10	75	47
30	11	78	42
31	46	83	45
32	44	87	23
33	10	NLG919	10
36	26		

【0243】根據上述實驗方法，將本申請化合物進行hIDO1細胞水準EC_{50}測定。數據小結見表2。

表2本申請代表性化合物hIDO1細胞水準EC_{50}（nM）

實施例	EC_{50}（nM）
3	14
6	36
16	33
20	46
23	26
39	20
49	5
59	25
72	8

實施例89 西達本胺與實施例3化合物聯合抑制HeLa細胞的IDO酶活實驗

實驗材料

【0244】人宮頸癌細胞株HeLa購自中國科學院上海生命科學研究院細胞資源中心，於37 ℃，5 % CO_2條件下常規培養；培養液為含10 %胎牛血清（Fetal

bovine serum, FBS; Gibco)和1 % Penicillin-Streptomycin(HyClone)的DMEM（Gibco）。胰蛋白酶（Trypsin）購自於Gibco。重組人IFN-γ細胞因數購自生工生物公司。細胞培養用無酚紅DMEM購自Gibco公司。檢測試劑包括L-色氨酸（生工，A601911-0050）、犬尿氨酸（sigma，K8625-100MG）、三氯乙酸.（生工，A600968-0250）、對二甲氨基苯甲醛（天津市大茂化學試劑廠）。細胞培養用96孔平底板（CORNING , costar 3599）。

實驗方法

【0245】將HeLa細胞藉由Trypsin消化收集並計數後，按每孔2×10^4個接種於96孔細胞培養板中，5 % CO_2、37 ℃培養。細胞接種過夜後，換用含200 μM L-色氨酸的無酚紅DMEM培養基，同時加入細胞因數人IFN-γ 50 ng/ml和不同濃度的藥物（按第1圖所示的分組和終濃度劑量給藥），同時設置溶劑對照（DMSO）以及無細胞因數和L-色氨酸的陰性對照孔，按照3次重複孔設置。藥物處理48小時後，吸出培養孔中的上清200μL，加入40 μL預先配製的30%（w/v）三氯乙酸溶液，65℃反應20 min。隨後12000 rpm離心15min。吸取100 μL離心後的上清液加入96孔平底板中，再加入等體積2%對二甲氨基苯甲醛的冰乙酸溶液混勻，室溫放置10min。藉由酶標儀（ELX800NB）讀取每孔492 nm波長處的吸光度值。各孔讀數減去作為空白對照的無細胞的培養基OD492-BLK後獲得扣除檢測背景的各給藥孔OD492-T及無藥的陽性對照孔OD490-T0。

【0246】各給藥孔細胞的相對IDO酶活抑制率按以下公式計算：

IDO酶活抑制率=$(OD_{492\text{-}T0} - OD_{492\text{-}T})/ OD_{492\text{-}T0} \times 100$ %

實驗結果

【0247】如第1圖和表3所示，與溶劑對照相比，西達本胺和實施例3化合物單藥均顯現出一定的IDO酶活抑制作用；而兩藥聯合應用呈現顯著的協同

或疊加抑制效應。考慮到HDAC抑制劑並不直接結合並抑制IDO蛋白酶的催化活性，而是藉由下調IDO mRNA來降低其蛋白表達從而間接抑制IDO活性（He Y.W., et al. Life Sci, 2013, 93(15):509-515），因此，表觀遺傳抑制劑和IDO抑制劑兩藥聯合利用不同機制發揮協同IDO酶活抑制效應。

表3 西達本胺與實施例3化合物單藥及聯合的IDO酶活抑制率

	溶劑對照	西達本胺	實施例 3	兩藥聯合
平均抑制率(%)	0.5	24	31	49

實施例 90 西達本胺與實施例 20 聯合抑制 HeLa 細胞的 IDO 酶活實驗

【0248】使用與實施例 89 類似的方法。得到的實驗結果如第 2 圖和表 4 所示。

表 4 西達本胺與實施例 20 化合物單藥及聯合的 IDO 酶活抑制率

	溶劑對照	西達本胺	實施例 20	兩藥聯合
平均抑制率(%)	0.5	22	16	35

實施例91 西達本胺與實施例72聯合抑制HeLa細胞的IDO酶活實驗

【0249】使用與實施例89類似的方法。得到的實驗結果如第3圖和表5所示。

表5 西達本胺與實施例72化合物單藥及聯合的IDO酶活抑制率

	溶劑對照	西達本胺	實施例 72	兩藥聯合
平均抑制率(%)	0.5	23	36	58

實施例 92 西達本胺與實施例 87 聯合抑制 HeLa 細胞的 IDO 酶活實驗

【0250】使用與實施例 89 類似的方法。得到的實驗結果如第 4 圖和表 6 所示。

表 6 西達本胺與實施例 87 化合物單藥及聯合的 IDO 酶活抑制率

	溶劑對照	西達本胺	實施例 87	兩藥聯合
平均抑制率(%)	0.5	23	20	47

實施例93 西達本胺與實施例3聯合用於Balb/c小鼠CT-26腫瘤模型的藥效實驗

實驗材料

【0251】小鼠結腸癌細胞株CT-26購自中國科學院上海生命科學研究院細胞資源中心，於37 ℃，5 % CO_2條件下常規培養，培養液為含10 %胎牛血清（Fetal bovine serum, FBS; Gibco）和1 % Penicillin-Streptomycin（HyClone）的DMEM（Gibco）；胰蛋白酶（Trypsin）購自於Gibco。正常Balb/c小鼠購自於廣東省醫學實驗動物中心。

實驗方法

【0252】大量擴增培養CT-26細胞並使細胞保持在對數生長狀態。待細胞數量達到所需後，胰蛋白酶消化收集，大量PBS充分清洗2次以去除胰蛋白酶和血清成分，室溫、800 rpm離心10 min，棄上清。用不含FBS的DMEM培養液重懸細胞，調整細胞濃度至3×10^7 /mL。

【0253】在無菌條件下，按100 μL/針將細胞懸液注射至裸鼠背部皮下，每隻Balb/c小鼠注射一針。注射時使用1 mL一次性醫用注射器，保證每隻小鼠進針部位和方向基本一致。

【0254】接種細胞8天後，腫瘤生長至平均體積在大約100 mm^3左右，將荷瘤小鼠隨機分成四組（每組9隻小鼠），即溶劑對照組、西達本胺組（25 mg/kg，灌胃，一天一次）、實施例3化合物組（20 mg/kg，灌胃，一天一次）和西達本胺與實施例3化合物聯合用藥組，標記後分籠飼養，每天按分組給藥並觀察成瘤情況。每隻小鼠給藥前測量體重，按每千克體重計算給藥劑量，即溶劑對照組按每克體重10 μL的CMC-Na溶液、西達本胺組（25 mg/kg）按每克體重10 μL的2.5 mg/mL西達本胺-CMC-Na懸濁液、實施例3組（20 mg/kg）按每克體重10 μL的2 mg/mL實施例3化合物-CMC-Na懸濁

液、聯合用藥組按每克體重10 μL的每毫升含2.5 mg西達本胺和2 mg實施例3化合物的CMC-Na懸濁液進行灌胃給藥。每2天用遊標卡尺測量腫瘤最長徑（length）及與之垂直的最寬徑（width），藉由公式$TS = length \times (width)^2/2$計算腫瘤體積並記錄。每隻小鼠每天定時灌胃給藥1次，第17天最後一次給藥後，處死小鼠並剝離荷瘤小鼠的腫瘤，用計量儀稱重。

【0255】各給藥組的相對腫瘤抑制率按以下公式計算：

相對腫瘤抑制率=(溶劑對照組平均腫瘤體積 – 給藥組平均腫瘤體積)/ 溶劑對照組平均腫瘤體積 × 100 %

實驗結果

【0256】如第5圖和表7所示，與溶劑對照組相比，西達本胺（25 mg/kg）和實施例3化合物（20 mg/kg）兩個單獨給藥組對小鼠荷瘤體積有一定抑制，抑瘤率分別為33%和20%；而聯合用藥組的最終相對抑瘤率（為80%）顯著高於兩個單藥組的抑瘤率之和。如第6圖所示，與溶劑組平均腫瘤重量2.7 g相比，西達本胺和實施例3化合物單藥組的平均腫瘤重量分別為1.6 g和2.3 g，顯示出一定的抑制，而聯合用藥組的平均腫瘤重量僅有0.35 g，顯著小於兩個單藥組。上述這些結果表明，西達本胺與IDO抑制劑在荷瘤小鼠體內具有良好的協同抗腫瘤活性。

表7 西達本胺與實施例3化合物單藥及聯合的相對抑瘤率

	西達本胺	實施例3	兩藥聯合組
相對抑瘤率(%)	33.6	20.1	80.8

實施例94　西達本胺與實施例20聯合用於Balb/c小鼠CT-26腫瘤模型的藥效實驗

【0257】使用與實施例93類似的方法。得到的實驗結果如第7圖和表8所示。

表8 西達本胺與實施例3化合物單藥及聯合的相對抑瘤率

	西達本胺	實施例20	兩藥聯合組
相對抑瘤率(%)	30	8.3	87.7

實施例95　西達本胺與實施例72聯合用於Balb/c小鼠CT-26腫瘤模型的藥效實驗

【0258】使用與實施例93類似的方法。得到的實驗結果如第8圖和表9所示。

表9 西達本胺與實施例72化合物單藥及聯合的相對抑瘤率

	西達本胺	實施例72	兩藥聯合組
相對抑瘤率(%)	25.4	7.6	86.9

實施例96　西達本胺與實施例87聯合用於Balb/c小鼠CT-26腫瘤模型的藥效實驗

【0259】使用與實施例93類似的方法。得到的實驗結果如第9圖和表10所示。

表10 西達本胺與實施例87化合物單藥及聯合的相對抑瘤率

	西達本胺	實施例87	兩藥聯合組
相對抑瘤率(%)	55	45	89.8

實施例97 hERG抑制活性檢測（膜片鉗法）

【0260】非心臟類藥物有可能藉由抑制hERG (IKr)通道引起心肌動作電位時程的延長，增加威脅生命的尖端扭轉性（TdP）室性心律失常發生的可能性。本實驗採用無內源性IKr 電流的HEK293 細胞系為宿主細胞（該細胞系被廣泛應用於hERG 的檢測），評價專利CN108203438A中實施例85和本申請中實施例87的心臟毒性。

1、細胞培養

【0261】（1）hERG鉀通道穩定表達的HEK293細胞系在含有10%胎牛血清及0.8 mg/mL G418的DMEM培養基中培養，培養溫度為37 °C，二氧化碳濃度為5%。

【0262】（2）細胞傳代：除去舊培養基並用PBS洗一次，然後加入1 mL TrypLE™ Express溶液，37 °C孵育0.5 min。當細胞從皿底脫離，加入5 mL 37 °C預熱的完全培養基。將細胞懸液用吸管輕輕吹打使聚集的細胞分離。將細胞懸液轉移至無菌的離心管中，1000 rpm離心5 min收集細胞。擴增或維持培養，將細胞接種於6釐米細胞培養皿，每個細胞培養皿，接種細胞量為2.5*105 cells（最終體積：5 mL）。

【0263】（3）為維持細胞的電生理活性，細胞密度必須不能超過80%。

【0264】（4）膜片鉗檢測，實驗之前細胞用TrypLE™ Express分離，將3*103細胞鋪到蓋玻片上，在24孔板中培養（最終體積：500 μL），18個小時後，進行實驗檢測。

2、液體配置

【0265】全細胞膜片鉗實驗所用細胞外液的成分為(mM)：NaCl 140；$MgCl_2$ 1；KCl 3.5; Glucose 10；HEPES 10；NaH_2PO_4 1.25以及$CaCl_2$ 2，用NaOH將pH值調至7.4，用sucrose將滲透壓值調至300 mOsm。

【0266】細胞內液成分為(mM)：KCl 20；K-Aspartic 115；$MgCl_2$ 1；EGTA 5；HEPES 10；以及Na2ATP 2，用KOH將pH值調至7.2，用sucrose將滲透壓值調至290 mOsm。

3、膜片鉗檢測

【0267】全細胞膜片鉗記錄全細胞hERG鉀電流的電壓刺激方案如下：當形成全細胞封接後細胞膜電壓鉗制於-80 mV。鉗制電壓由-80 mV除極至-50 mV維持0.5 s（作為漏電流檢測），然後階躍至30 mV維持2.5 s，再迅速恢

復至-50 mV維持4 s可以激發出hERG通道的尾電流。每隔10 s重複採集資料，觀察藥物對hERG尾電流的作用。以0.5 s的-50 mV刺激，為漏電流檢測。實驗資料由 EPC-10 放大器(HEKA)進行採集並儲存於PatchMaster(HEKA)軟體中。

【0268】用微電極拉制儀將毛細玻璃管拉制成記錄電極。在倒置顯微鏡下操縱微電極操縱儀，將記錄電極接觸到細胞上，給予負壓抽吸，形成GΩ封接。形成GΩ封接後進行快速電容補償，然後繼續給予負壓，吸破細胞膜，形成全細胞記錄模式。然後進行慢速電容的補償並記錄膜電容及串聯電阻。不給予漏電補償。

【0269】當全細胞記錄的hERG電流穩定後開始給藥，每個藥物濃度作用至5分鐘(或者電流至穩定)後檢測下一個濃度，每一個供試品檢測多個濃度。將鋪有細胞的蓋玻片置於倒置顯微鏡中的記錄小室中，供試品工作液以及不含化合物的外液利用重力灌流的方法從低濃度到高濃度依次流經記錄小室從而作用於細胞，在記錄中利用真空泵進行液體交換。每一個細胞在不含化合物的外液中檢測到的電流作為自己的對照組。獨立重複檢測多個細胞。所有電生理實驗在室溫下進行。

【0270】藥物濃度選擇為0.3、1、3、10以及30μM。

4、資料分析

【0271】首先將每一個濃度作用後的電流和空白對照電流標準化（$\frac{Peak\ tail\ current\ compound}{Peak\ tail\ current\ vehicle}$），然後計算每一個濃度對應的抑制率（$1-\frac{Peak\ tail\ current\ compound}{Peak\ tail\ current\ vehicle}$）。對每一個濃度計算平均數和標準誤，並用以下的方程計算每種化合物的半抑制濃度：

$$\text{inhibition} = \frac{1}{1+\left(\frac{IC50}{C}\right)^{h}}$$

【0272】用以上方程對劑量依賴效應進行非線性擬合，其中C代表供試品濃度，IC50為半抑制濃度，h代表希爾係數。曲線擬合以及IC50的計算利用IGOR軟體完成。

【0273】根據上述實驗方法，對專利CN108203438A中實施例85進行hERG抑制EC50值測定。EC50值為1.9uM。本專利實施例87的hERG抑制EC50值為4.6uM。

【0274】儘管本發明的具體實施方式已經得到詳細的描述，根據已經揭露的所有教導，本領域技術人員可以對本發明技術方案的細節進行各種修改和替換，這些改變均在本發明的保護範圍之內。本發明的全部範圍由所附申請專利範圍及其任何等同物給出。

【符號說明】

【0275】

IDO…吲哚胺-2,3-雙加氧酶

110年4月16日替換頁

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

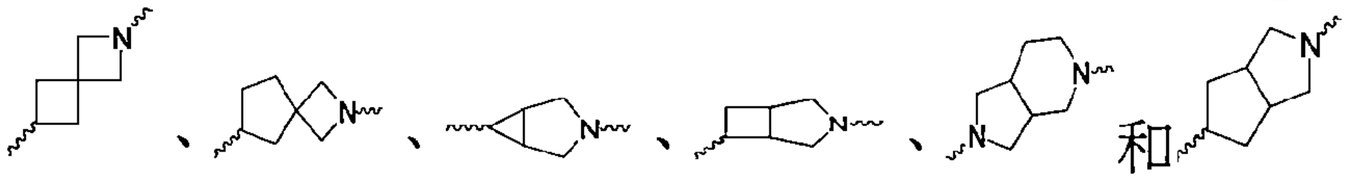
A-X-B-Y-M

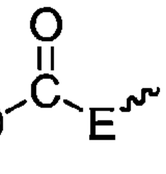
（I）

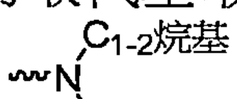
其中，

A選自任選地被一個或多個鹵素取代的下列基團：喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基和喹喔啉基；

X代表共價單鍵、-O-、-O-C_{1-6}亞烷基-或-NR^1-；其中各R^1選自氫和C_{1-6}烷基；

B選自  ；

Y代表  ，其中，D代表共價單鍵或C_{1-6}亞烷基，任選地，該C_{1-6}亞烷基被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；E代表共價單鍵、C_{1-6}亞烷基、C_{2-6}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-6}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-6}烷基、鹵代C_{1-6}烷基和羥基取代的C_{1-6}烷基；

M代表苯環、3-7元脂肪族碳環、含有1-2個選自氮、氧和硫的雜原子的5-6元單環芳雜環或8-10元雙環芳雜環、含有1-2個選自氮、氧和硫的雜原子的3-6元單環脂雜環；任選地，該苯環、碳環、5-6元單環芳雜環、8-10元雙環芳雜環、3-6元單環脂雜環被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-2}烷基、乙烯基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}烷胺基、  、鹵代C_{1-2}烷氧基、羥基取代的C_{1-2}烷氧基和C_{1-2}烷氧基取代的C_{2-4}烯基。

【第2項】如申請專利範圍第1項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，A為6-氟喹啉基。

【第3項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，X代表共價單鍵、-O-、-O-C_{1-2}亞烷基-或-NR^1-；其中各R^1和R^2各自獨立地選自氫和C_{1-2}烷基。

【第4項】如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，X代表共價單鍵、-O-、-OCH_2-、-NH-或-$N(CH_3)$-。

【第5項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，B藉由其環上的氮原子與Y相連。

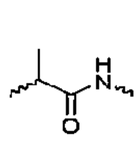
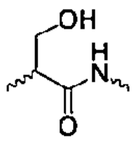
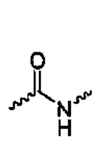
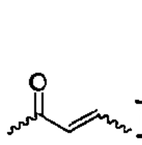
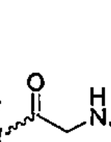
【第6項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，Y代表，其中，D代表共價單鍵或C_{1-4}亞烷基，任選地，該C_{1-4}亞烷基被一個或多個選自下述的取代基取代：鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基；E代表共價單鍵、C_{1-4}亞烷基、C_{2-4}亞烯基、-NR^3-或-C_{1-4}亞烷基-NR^3-，其中，該R^3選自氫、鹵素、羥基、氨基、C_{1-4}烷基、鹵代C_{1-4}烷基和羥基取代的C_{1-4}烷基。

【第7項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，Y代表，其中，D代表共價單鍵或C_{1-2}亞烷基，任選地，該C_{1-2}亞烷基被一個或多個羥基取代的C_{1-2}烷基；E代表共價單鍵、亞乙烯基、-NH-或-C_{1-2}亞烷基-NH-。

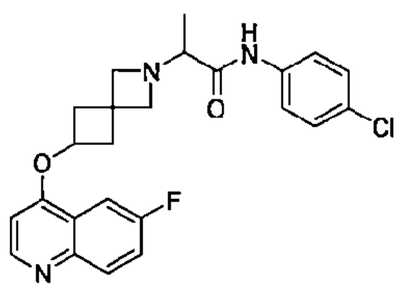
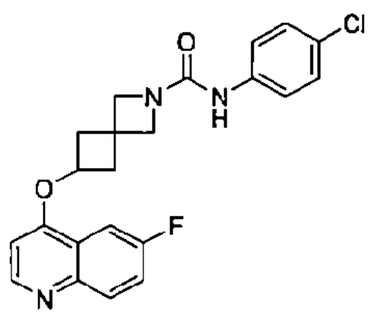
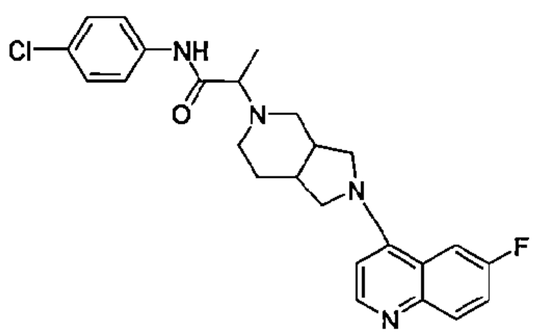
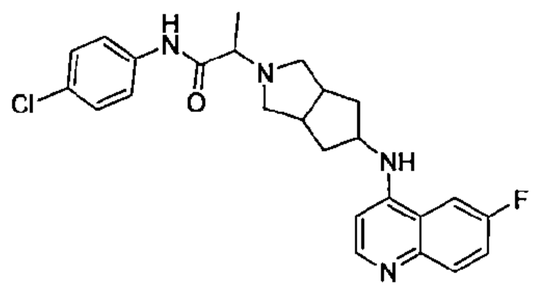
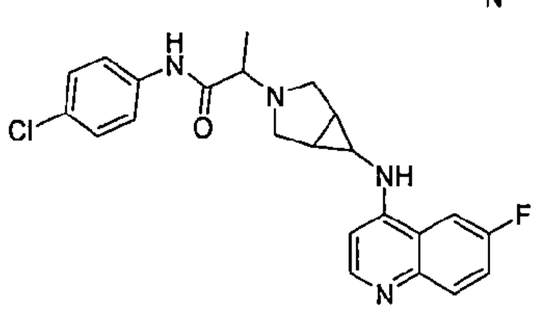
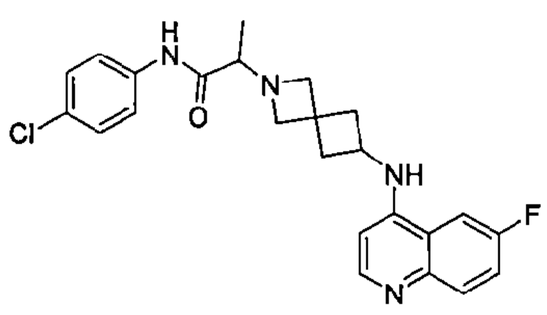
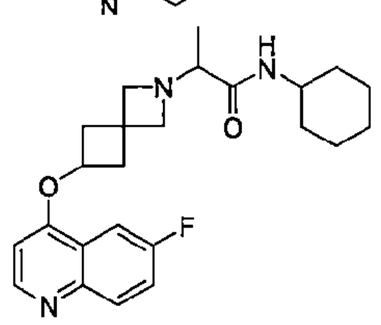
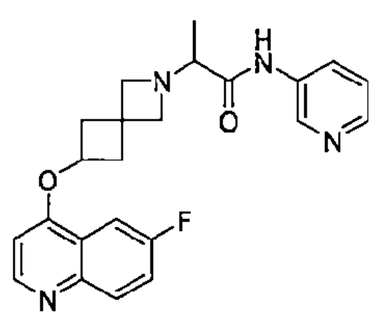
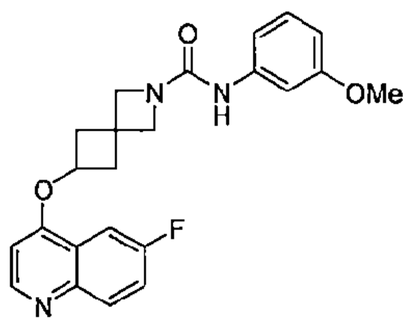
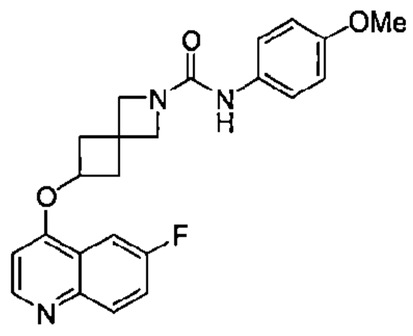
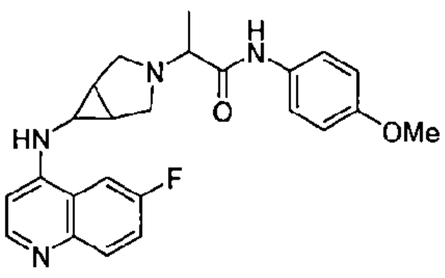
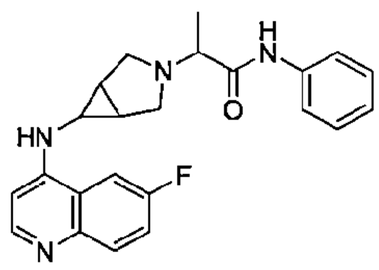
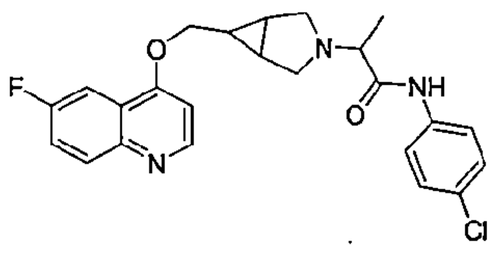
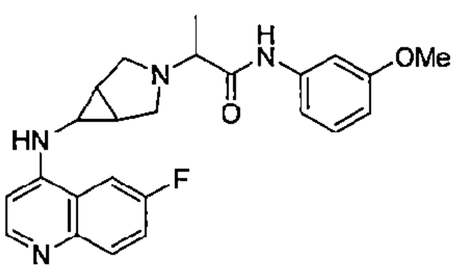
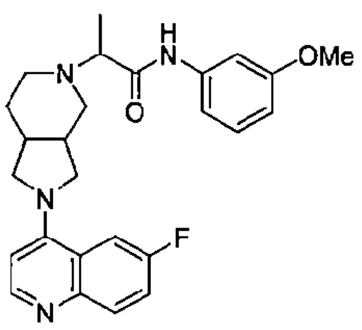
【第8項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

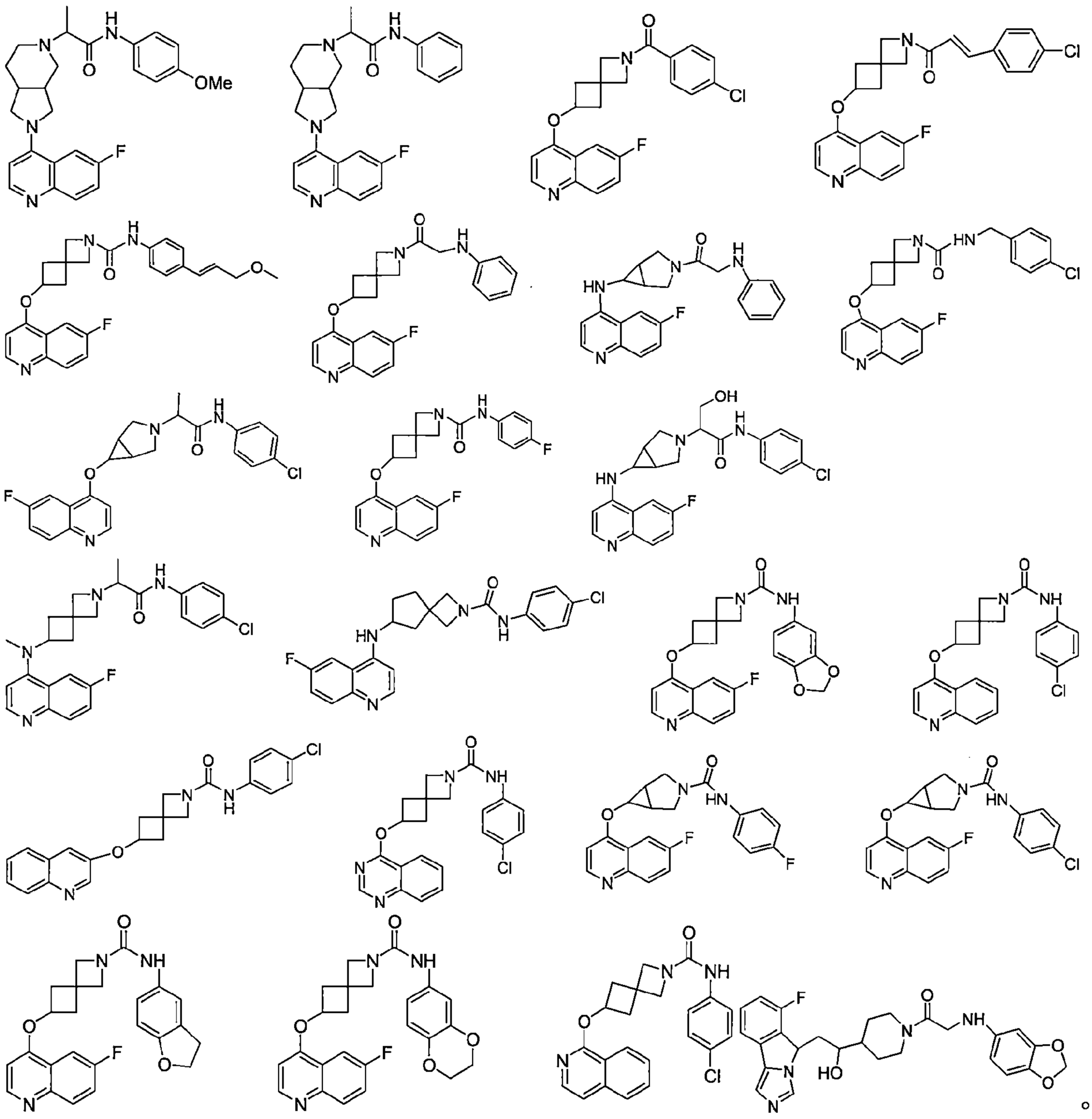
其中，Y代表-C(O)-、  、  、  、  或  。

【第9項】 如申請專利範圍第1項或第2項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，

其中，M代表苯環、環己烷環、吡啶環、2,3-二氫苯並呋喃環、苯並[1,3]二氧環戊烯環或2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷環；任選地，該苯環被一個或多個選自下述的取代基取代：氟、氯、甲氧基、二甲氨基和甲氧基取代的丙烯基。

【第10項】 如申請專利範圍第1項的通式（I）化合物或其藥學上可接受的鹽，其中該化合物選自：



【第11項】一種藥物組合物，其含有如申請專利範圍第1項至第10項中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【第12項】 如申請專利範圍第11項的藥物組合物，其中該化合物選自N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺、2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺和2-(苯並

[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮。

【第13項】 如申請專利範圍第11項或第12項的藥物組合物，其還含有一種或多種其它的吲哚胺-2,3-雙加氧酶（IDO）抑制劑，和/或一種或多種表觀遺傳調控劑。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 13 項的藥物組合物，其中該 IDO 抑制劑選自色氨酸類似物和 IDO1 抑制劑。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 13 項的藥物組合物，其中該 IDO 抑制劑選自 Indoximod、Epacadostat 和 NLG919。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 13 項的藥物組合物，其中該表觀遺傳調控劑選自 DNA 甲基化酶抑制劑、組蛋白甲基化酶抑制劑、組蛋白去甲基化酶抑制劑和組蛋白去乙醯化酶（HDAC）抑制劑。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 13 項的藥物組合物，其中該表觀遺傳調控劑選自阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine）、EZH2 抑制劑和 LSD 抑制劑。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 16 項的藥物組合物，其中該 HDAC 抑制劑選自苯甲醯胺類 HDAC 抑制劑、異羥肟酸類 HDAC 抑制劑、環肽類 HDAC 抑制劑及短鏈脂肪酸 HDAC 抑制劑。

【第 19 項】 如申請專利範圍第 16 項的藥物組合物，其中該 HDAC 抑制劑選自西達本胺、Vorinostat、Romidepsin 和丙戊酸。

【第 20 項】如申請專利範圍第 11 項或第 12 項的藥物組合物，其中該藥物組合物中進一步含有西達本胺。

【第 21 項】一種聯合用藥物，其含有第一活性成分和第二活性成分，以及任選地藥學上可接受的載體或賦形劑；其中，該第一活性成分選自如申請專利範圍

第1項至第10項中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，及其它IDO抑制劑；該第二活性成分選自表觀遺傳調控劑。

【第 22 項】 如申請專利範圍第 21 項的聯合用藥物，其中該 IDO 抑制劑選自色氨酸類似物和 IDO1 抑制劑。

【第 23 項】 如申請專利範圍第 21 項的聯合用藥物，其中該 IDO 抑制劑選自 Indoximod、Epacadostat 和 NLG919。

【第 24 項】 如申請專利範圍第 21 項的聯合用藥物，其中該表觀遺傳調控劑選自 DNA 甲基化酶抑制劑、組蛋白甲基化酶抑制劑、組蛋白去甲基化酶抑制劑和 HDAC 抑制劑。

【第 25 項】 如申請專利範圍第 21 項的聯合用藥物，其中該表觀遺傳調控劑選自阿紮胞苷（5-Aza）、地西他濱（Decitabine）、EZH2 抑制劑和 LSD 抑制劑。

【第 26 項】 如申請專利範圍第 24 項的聯合用藥物，其中該 HDAC 抑制劑選自苯甲醯胺類 HDAC 抑制劑、異羥肟酸類 HDAC 抑制劑、環肽類 HDAC 抑制劑及短鏈脂肪酸 HDAC 抑制劑。

【第 27 項】 如申請專利範圍第 24 項的聯合用藥物，其中該 HDAC 抑制劑選自西達本胺、Vorinostat、Romidepsin 和丙戊酸。

【第 28 項】如申請專利範圍第 21 項的聯合用藥物，其中該第一活性成分選自 N-（4-氯苯基）-6-（（6-氟喹啉-4-基）氧基）-2-氮雜-螺[3.3]庚烷-2-甲醯胺、N-(苯並[d][1,3]二氧戊環-5-基)-6-((6-氟喹啉-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-甲醯胺、2-(6-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-N-(4-甲氧基苯基)丙醯胺和 2-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-基氨基)-1-(4-(2-(6-氟-5H-咪唑並[5,1-a]異吲哚-5-基)-1-羥基乙基)呱啶-1-基)乙基-1-酮和其藥學上可接受的鹽；該第二活性成分為西達本胺。

【第29項】如申請專利範圍第21項至第28項任一項的聯合用藥物，其中該第一活性成分和該第二活性成分在同一製劑單元中。

【第30項】如申請專利範圍第21項至第28項任一項的聯合用藥物，其中該第一活性成分和該第二活性成分在不同的製劑單元中。

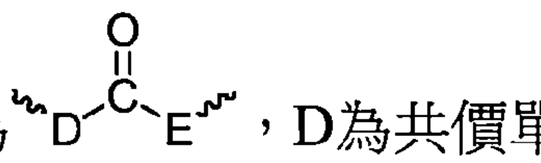
【第31項】如申請專利範圍第21項至第28項任一項的聯合用藥物，其中該第一活性成分和該第二活性成分同時、分別或依次給藥。

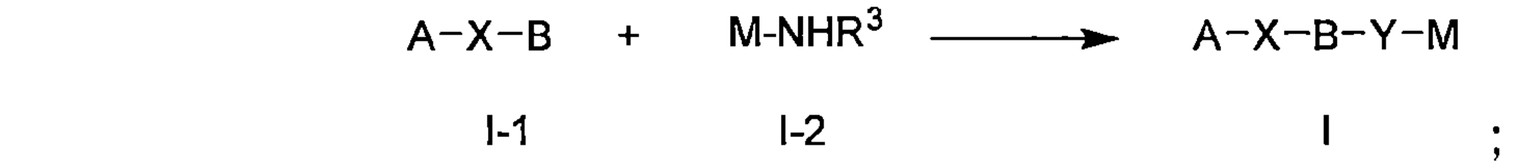
【第32項】 一種如申請專利範圍第1項至第10項中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽、如申請專利範圍第11項至第20項中任一項的藥物組合物或如申請專利範圍第21項至第31項任一項的聯合用藥物之用途，其係用於製備免疫調節劑或預防和/或治療與 IDO 表達異常和/或色氨酸代謝異常有關的疾病的藥物。

【第33項】 如申請專利範圍第32項的用途，其中該疾病選自腫瘤、自身免疫性疾病、白內障、阿茲海默症、抑鬱障礙和焦慮障礙。

【第34項】一種如申請專利範圍第1項至第10項中任一項的通式（I）化合物的製備方法，其選自方法1-3：

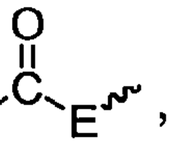
方法1：

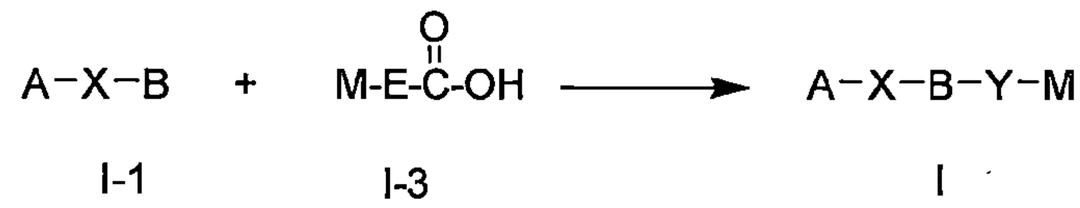
當Y為  ，D為共價單鍵，E為-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：在有機溶劑中，在鹼的存在下，使式I-1化合物、式I-2化合物以及脲化試劑反應產生通式（I）化合物，



I-1　　I-2　　I　　；

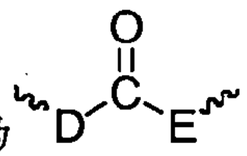
方法2：

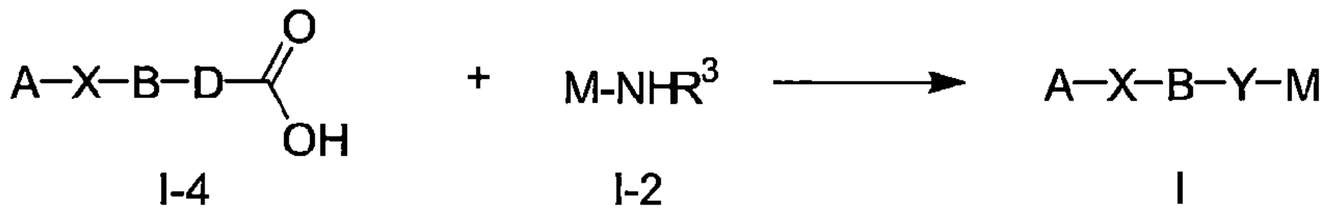
當Y為  ，D為共價單鍵，E為共價單鍵、C_{1-6}亞烷基、C_{2-6}亞烯基或-C_{1-6}亞烷基-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：式I-1化合物與式I-3化合物經偶聯反應產生通式（I）化合物；



I-1　　I-3　　I　　；

方法3：

當 Y 為  ，D 為取代或未取代的 C_{1-6}亞烷基，E 為-NR^3-時，該通式（I）化合物可藉由下述方法製得：式 I-4 化合物和式 I-2 化合物經偶聯反應產生通式（I）化合物，



I-4　　I-2　　I

其中，A、X、B、R^3和M如申請專利範圍第1項至第10項中任一項所定義。

【第35項】如申請專利範圍第34項的製備方法，其中，該通式（I）化合物中B代表含有1-3個選自氮、氧和硫的雜原子的6-12元雜多環烷基，並且，該雜原子中至少一個為氮，B藉由其環上的氮原子與Y相連。

【第36項】如申請專利範圍第34項或第35項的製備方法，包括下述的一項或多項：

(1) 在方法1（1）中，該有機溶劑可為二氯甲烷、THF、甲苯、乙酸乙酯或苯；

(2) 在方法1（1）中，該鹼為三乙胺、吡啶、DIPEA或NaOH；

(3) 在方法1（1）中，該脲化試劑選自異氰酸酯、三光氣、光氣、雙光氣、氯甲醯胺、羰基二咪唑（CDI）和異氰酸鉀；

(4) 在方法2和/或方法3中，該偶聯反應以肽縮合劑為催化劑，該肽縮合劑選自1-羥基苯並三唑（HOBt）、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺(EDC)、N, N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、O-(7-氮苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)；

(5) 在方法2和/或方法3中，該偶聯反應溫度為0~60°C；

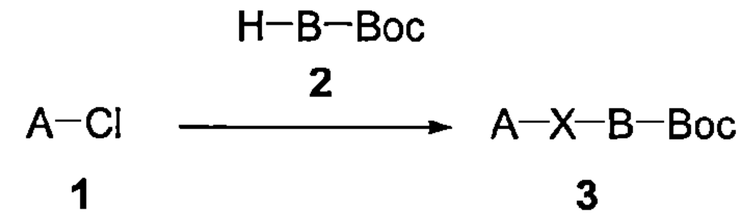
(6) 在方法2和/或方法3中，該偶聯反應時間為2~72小時；

(7) 在方法2和/或方法3中，該偶聯反應所用溶劑選自苯、甲苯、四氫呋喃、二氧六環、二氯甲烷、氯仿和N, N'-二甲基甲醯胺；

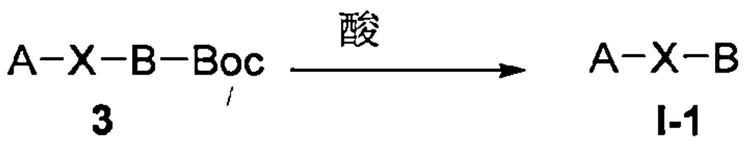
(8) 在方法1（2）和/或方法2中，在必要時，該偶聯反應中也可以加入鹼，該鹼選自氫氧化鈉、三乙胺、DMAP或吡啶。

【第37項】一種式I-1化合物的製備方法，其包括步驟（a）-（b）：

（a）在鹼的作用下，化合物1與化合物2進行親核取代反應得到化合物3：



（b）在酸的作用下，化合物3脫保護得到式I-1：



;

其中，A、X和B如申請專利範圍第1項至第10項任一項所定義。

【第38項】如申請專利範圍第37項的製備方法，包括下述的一項或多項：

(1) 步驟（a）中該親核取代反應以KHMDS、NaH、NaOH、Na_2CO_3或K_2CO_3為去酸劑；

(2) 步驟（a）中反應溫度為25~140°C；

(3) 步驟（a）中反應時間為2~72小時；

(4) 步驟（a）中該親核取代反應所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO；

(5) 步驟（b）中該酸選自三氟醋酸和氯化氫溶液；

(6) 步驟（b）中該鹼為NaOH；

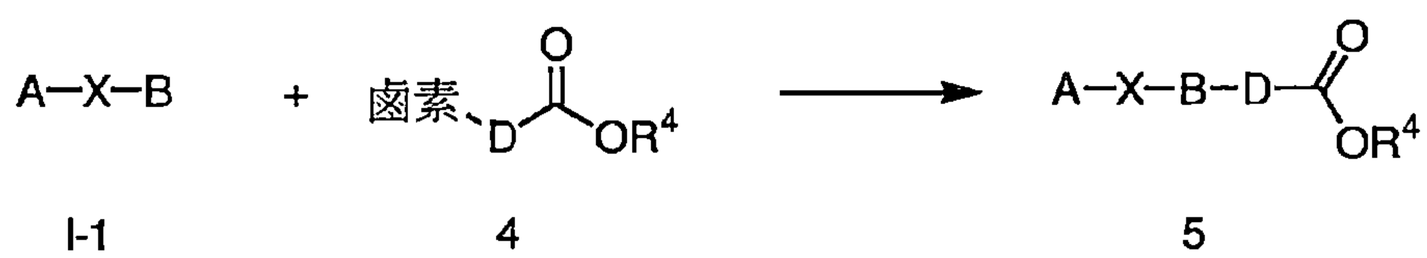
(7) 步驟（b）中反應溫度為25~140°C；

(8) 步驟（b）中反應時間為2~72小時；

(9) 步驟（b）中所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO。

【第39項】一種式I-4化合物的製備方法，其包括步驟（c）-（d）：

（c）式I-1化合物與選自氯甲酸酯、2-溴乙酸酯、2-溴丙酸酯、1-羥基-2-溴丙酸酯的鹵代羧酸酯4在鹼的作用下經親核取代反應產生化合物5；



I-1　　4　　5

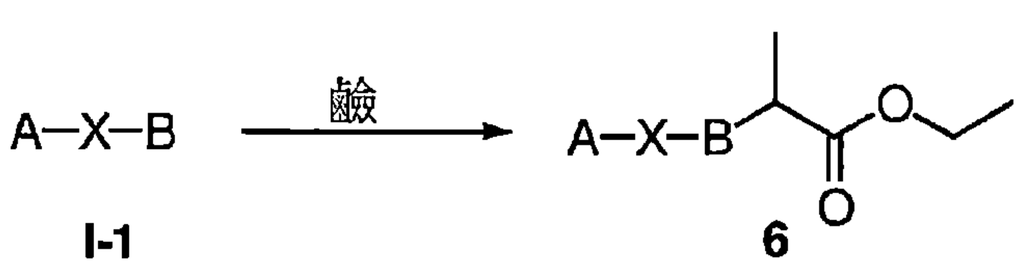
（d）化合物5在鹼性條件下水解得到式I-4化合物；

5　　I-4

其中，R^4代表C_{1-6}烷基，A、X、B和D如申請專利範圍第1項至第10項中任一項所定義。

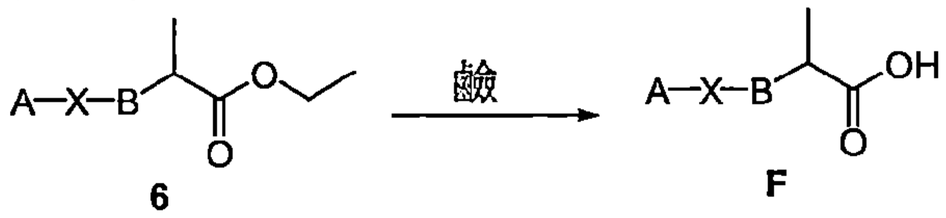
【第40項】一種式F化合物的製備方法，其包括步驟（e）-（f）：

（e）在鹼的作用下，式I-1化合物與2-鹵代丙酸酯進行親核取代反應得到化合物6；



I-1　　6

（f）化合物6在鹼性條件下水解反應得到式F化合物；



6　　F

其中，該2-鹵代丙酸酯為2-溴代丙酸乙酯，A、X和B如申請專利範圍第1項至第10項中任一項所定義。

【第41項】 如申請專利範圍第39項或第40項的製備方法，包括下述的一項或多項：

(1) 步驟（c）和/或（e）中該親核取代反應以NaOH、Na_2CO_3、K_2CO_3為去酸劑；

(2) 步驟（c）和/或（e）中該反應溫度為25~140°C；

(3) 步驟（c）和（e）中反應時間為2~72小時；

(4) 步驟（c）和/或（e）中反應所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、乙腈、苯、二甲苯、丙酮、N, N'-二甲基甲醯胺和DMSO；

(5) 步驟（d）和/或（f）中該水解反應以NaOH或LiOH為鹼；

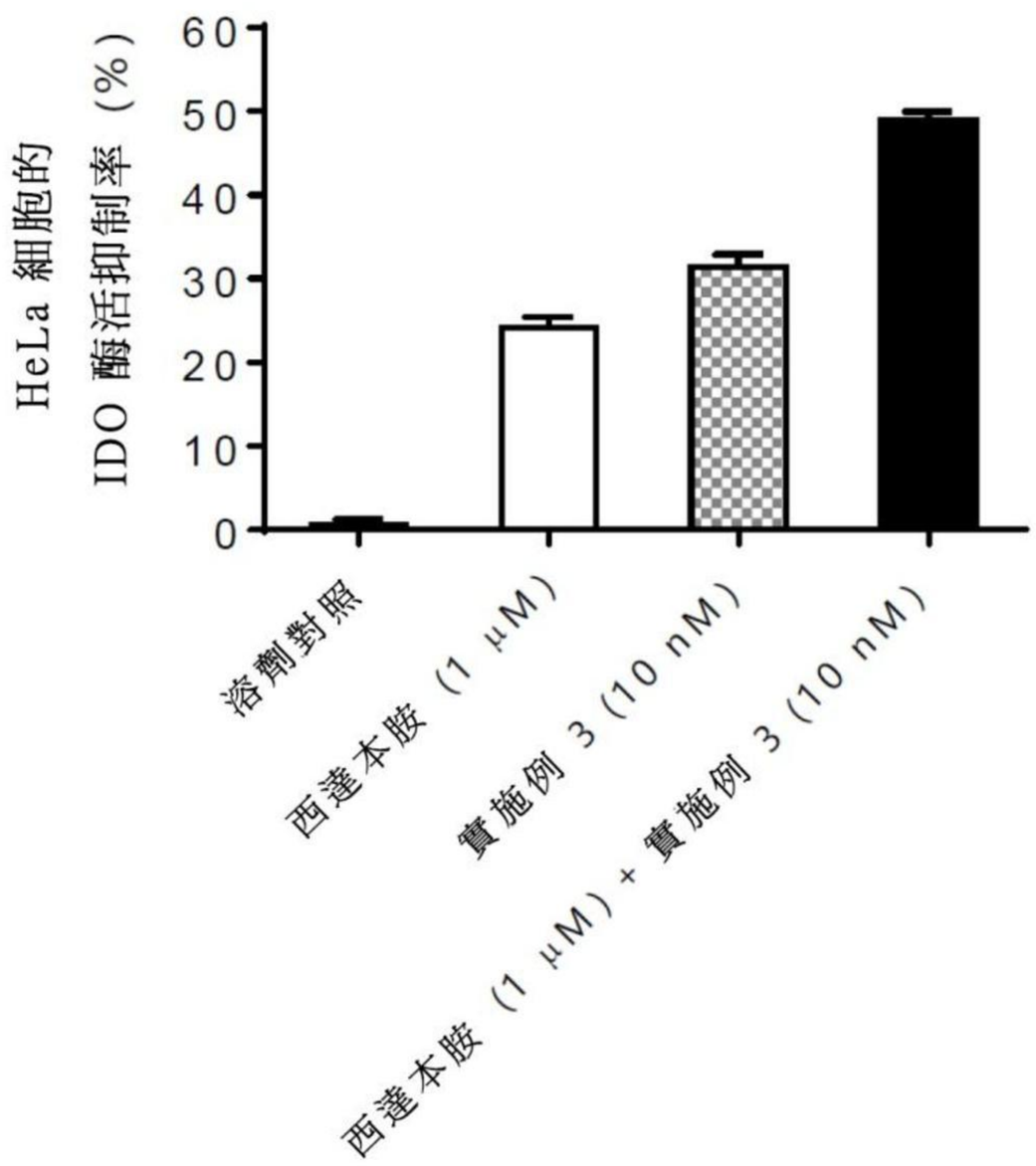
(6) 步驟（d）和/或（f）中該反應溫度為0~60°C；

(7) 步驟（d）和/或（f）中該反應時間為0.5~2小時；

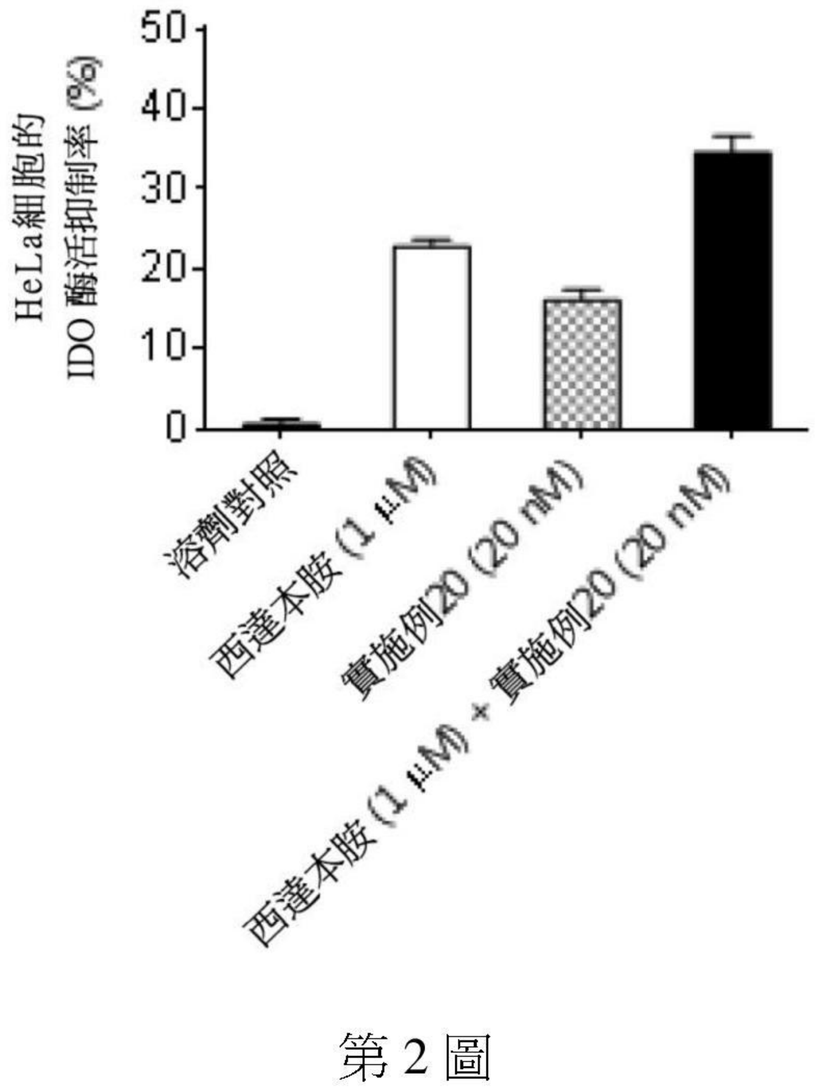
(8) 步驟（d）和/或（f）中所用溶劑選自水、甲醇、乙醇、四氫呋喃和N, N'-二甲基甲醯胺。

【第42項】一種式I-1化合物、式I-4化合物和/或式F化合物用於製備通式（I）化合物的用途，該式I-1化合物、式I-4化合物和式F化合物分別如申請專利範圍第37項、第39項、第40項中所定義，式（I）化合物如申請專利範圍第1項至第10項中任一項所定義。

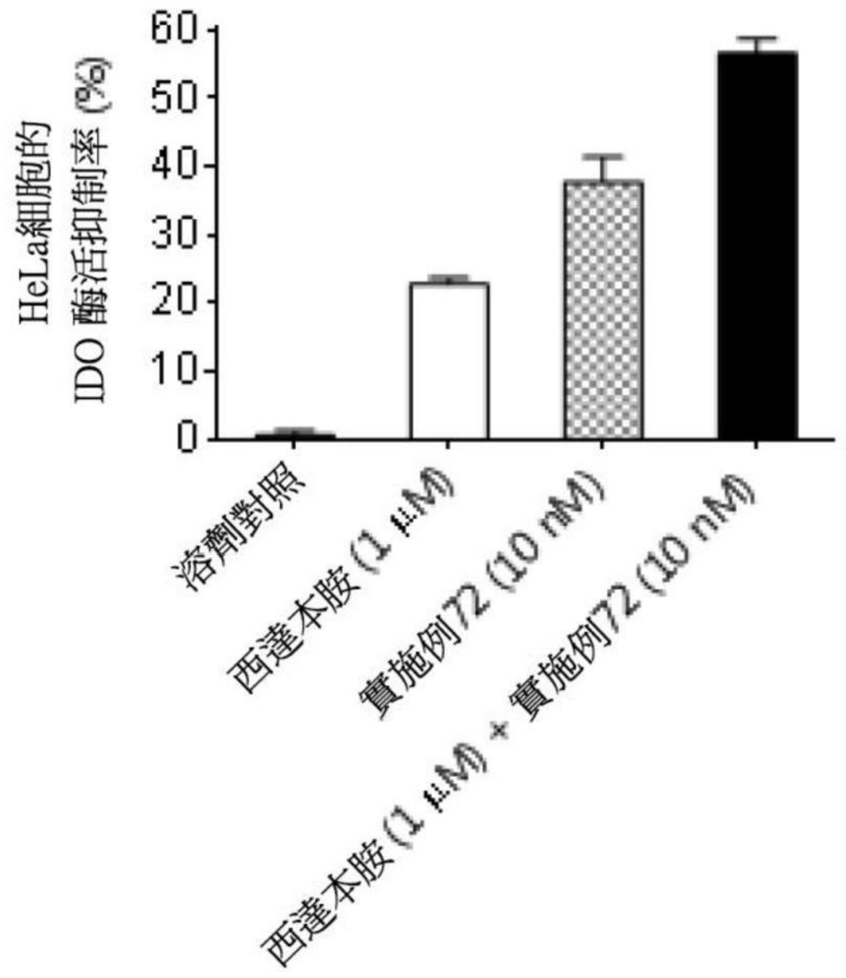
【發明圖式】


HeLa 細胞的
IDO 酶活抑制率（%）
60
50
40
30
20
10
0
溶劑對照
西達本胺（1 μM）
實施例 3（10 nM）
西達本胺（1 μM）+ 實施例 3（10 nM）

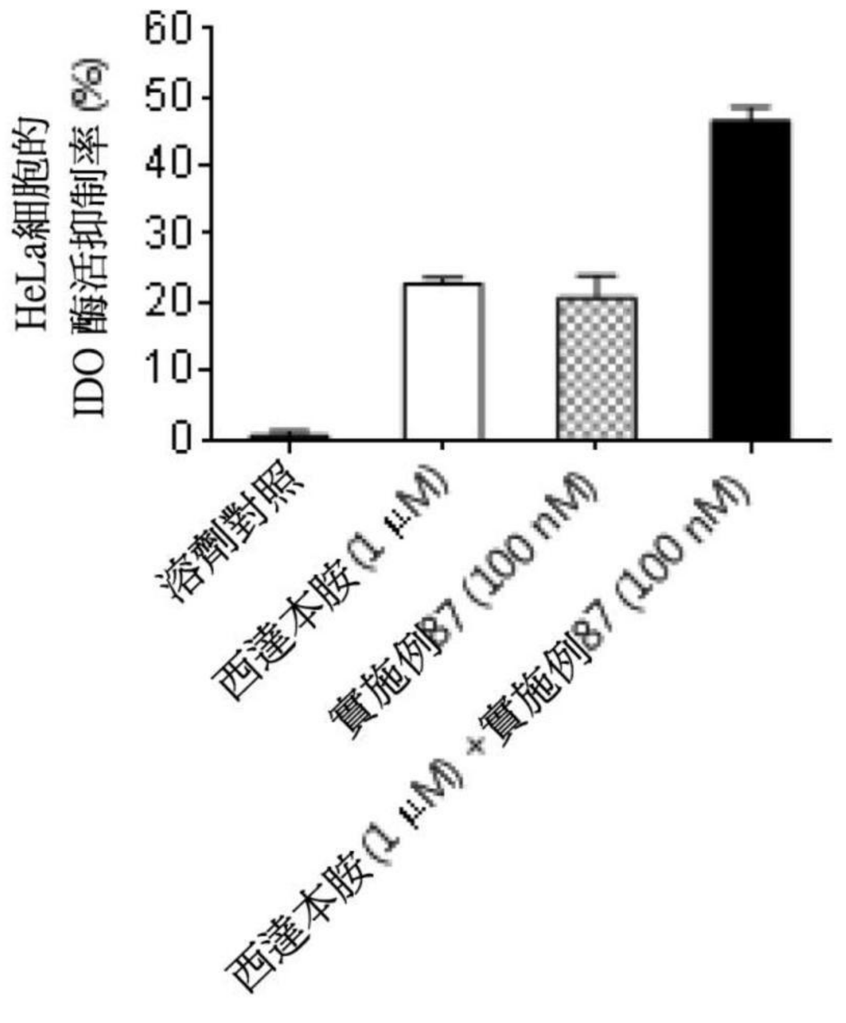
第 1 圖


HeLa細胞的
IDO 酶活抑制率 (%)
50
40
30
20
10
0
溶劑對照
西達本胺 (1 μM)
實施例20 (20 nM)
西達本胺 (1 μM) + 實施例20 (20 nM)

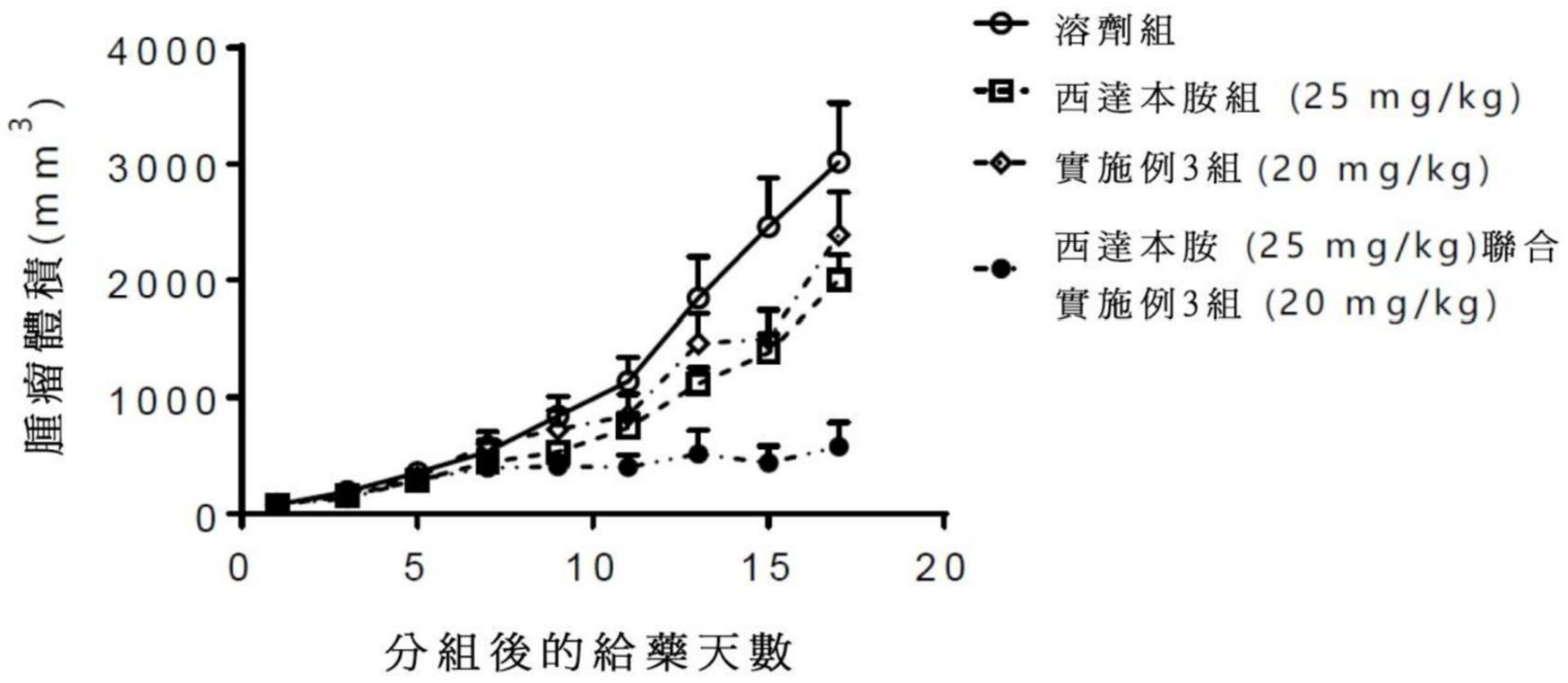
第 2 圖


HeLa細胞的
IDO 酶活抑制率 (%)
60
50
40
30
20
10
0
溶劑對照
西達本胺 (1 μM)
實施例72 (10 nM)
西達本胺 (1 μM) + 實施例72 (10 nM)

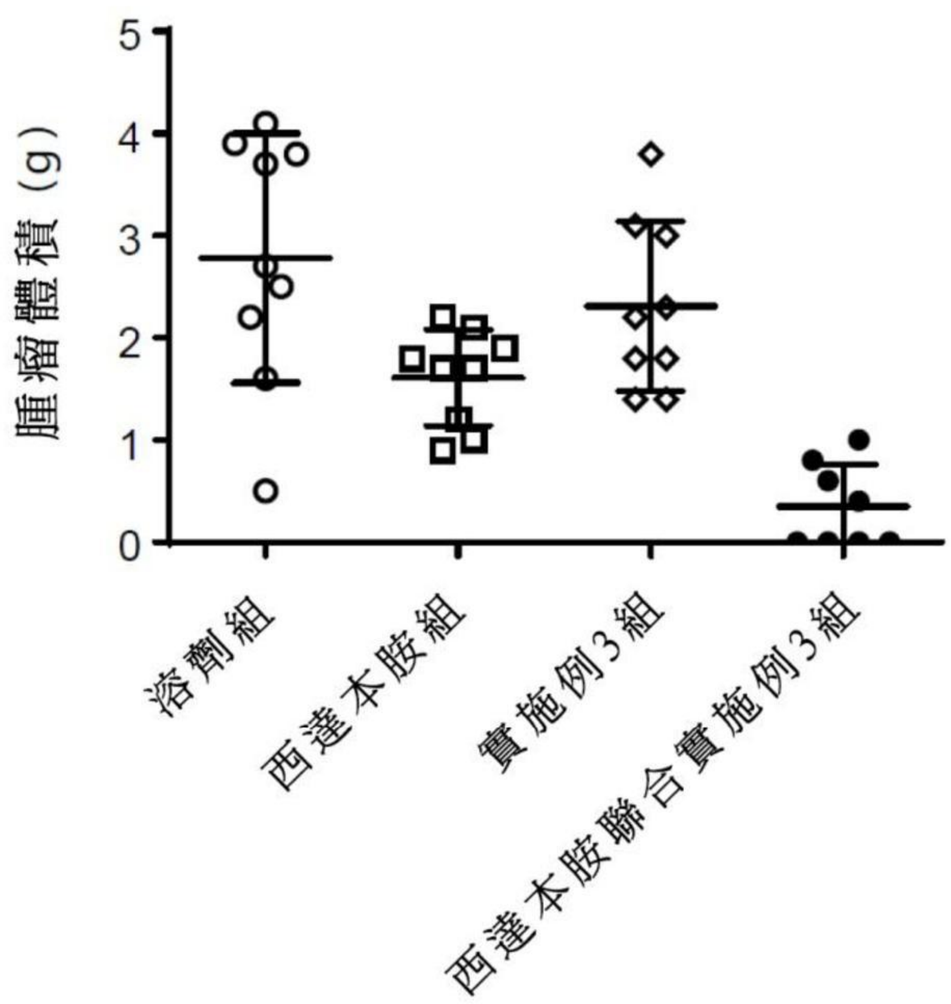
第 3 圖


HeLa細胞的
IDO 酶活抑制率 (%)
60
50
40
30
20
10
0
溶劑對照
西達本胺 (1 μM)
實施例87 (100 nM)
西達本胺 (1 μM) + 實施例87 (100 nM)

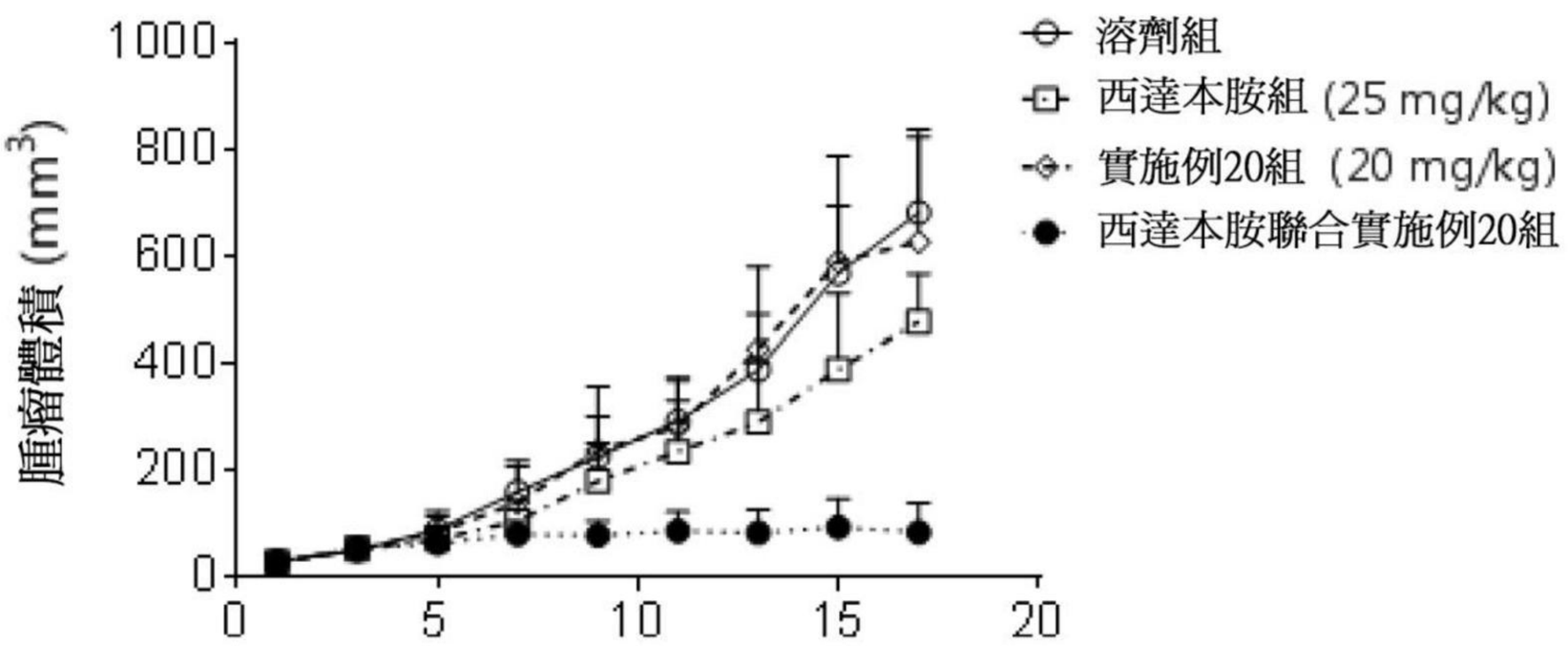
第 4 圖


腫瘤體積(mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
分組後的給藥天數
溶劑組
西達本胺組 (25 mg/kg)
實施例3組 (20 mg/kg)
西達本胺 (25 mg/kg)聯合
實施例3組 (20 mg/kg)

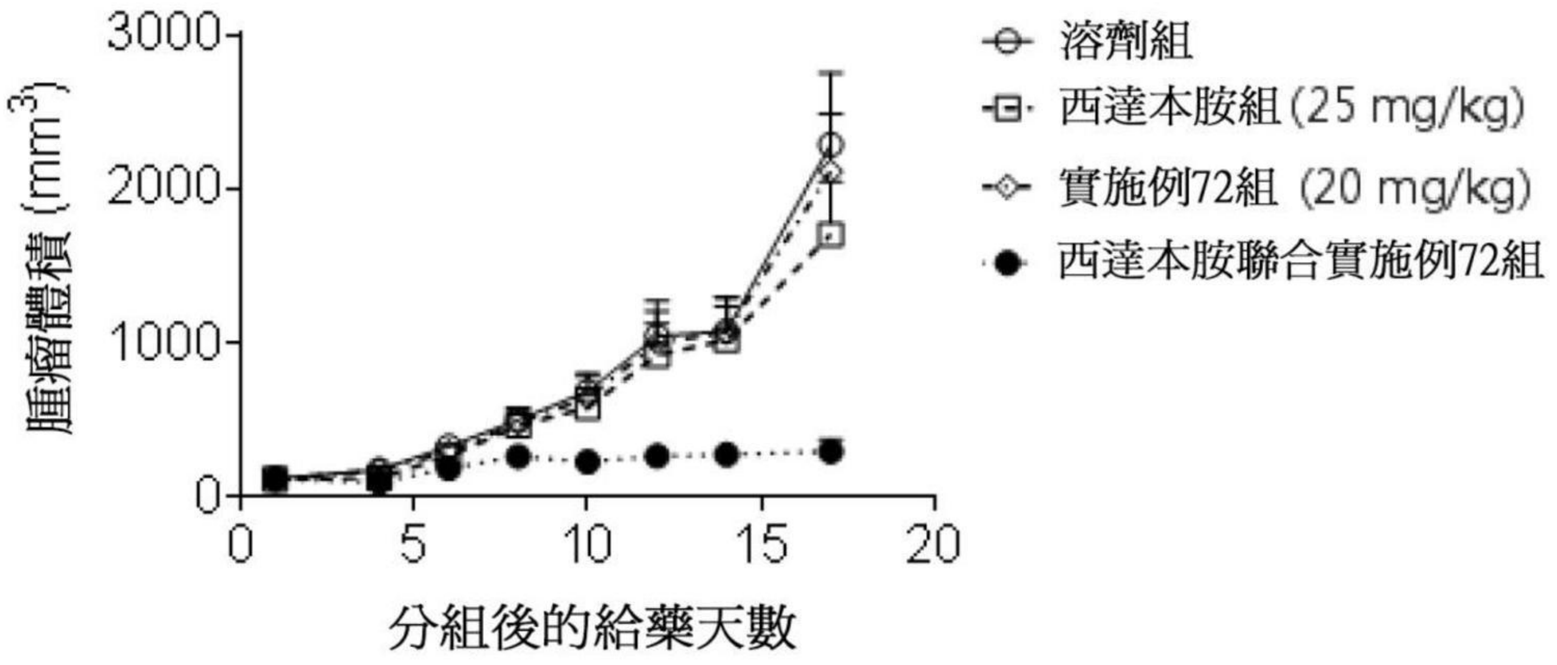
第 5 圖


腫瘤體積 (g)
5
4
3
2
1
0
溶劑組
西達本胺組
實施例3組
西達本胺聯合實施例3組

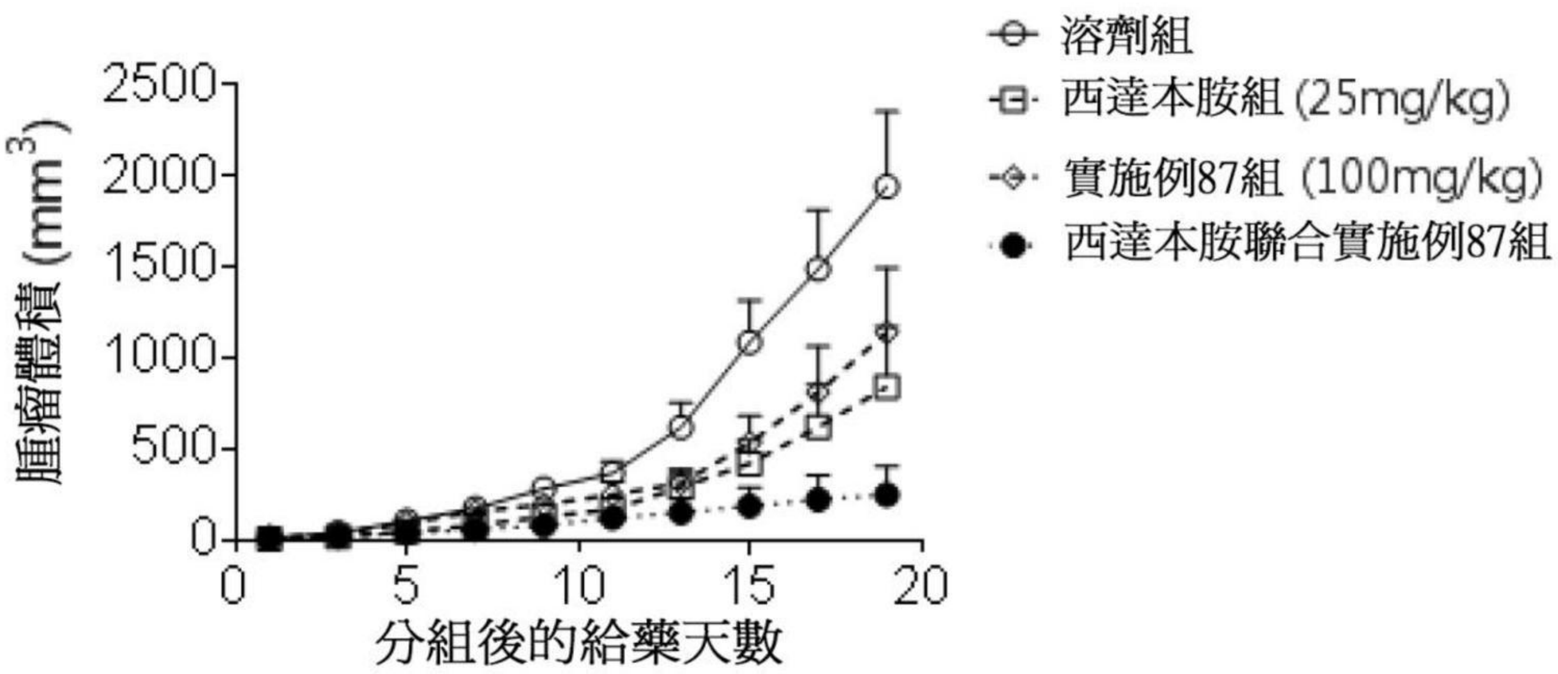
第 6 圖


腫瘤體積 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
分組後的給藥天數
溶劑組
西達本胺組 (25 mg/kg)
實施例20組 (20 mg/kg)
西達本胺聯合實施例20組

第 7 圖


腫瘤體積 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
分組後的給藥天數
溶劑組
西達本胺組 (25 mg/kg)
實施例72組 (20 mg/kg)
西達本胺聯合實施例72組

第 8 圖


腫瘤體積 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
分組後的給藥天數
溶劑組
西達本胺組 (25mg/kg)
實施例87組 (100mg/kg)
西達本胺聯合實施例87組

第 9 圖