



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202333709 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111148006

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/495 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/16

美國

63/290,291

2022/01/20

美國

63/301,267

2022/10/18

美國

63/380,049

2022/12/08

美國

63/386,647

(71)申請人：美商奇奈特生物製藥公司(美國) KINNATE BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：歐陽 小虎 OUYANG, XIAOHU S. (US)；卡諾尼 托菲克 KANOUNI, TOUFIKE

(US)；泰納斯 約翰 S TYHONAS, JOHN S. (US)；考克斯 傑森 M COX,

JASON M. (US)；肯尼亞 羅伯特 S KANIA, ROBERT S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：0 共 241 頁

(54)名稱

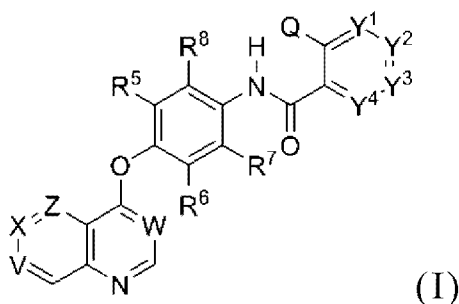
MET 激酶抑制劑

(57)摘要

本發明提供 MET 受體酪胺酸激酶抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物、及使用該等 MET 激酶抑制性化合物治療疾病之方法。

Provided herein are inhibitors of MET receptor tyrosine kinase, pharmaceutical compositions comprising said inhibitory compounds, and methods for using said MET kinase inhibitory compounds for the treatment of disease.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

MET激酶抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF MET KINASE

【中文】

本發明提供MET受體酪胺酸激酶抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物、及使用該等MET激酶抑制性化合物治療疾病之方法。

【英文】

Provided herein are inhibitors of MET receptor tyrosine kinase, pharmaceutical compositions comprising said inhibitory compounds, and methods for using said MET kinase inhibitory compounds for the treatment of disease.

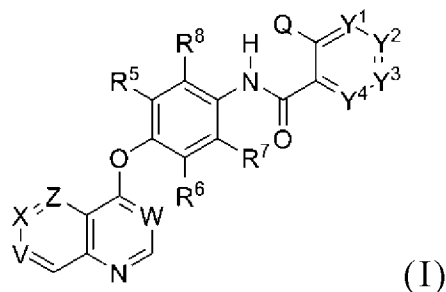
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

MET激酶抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF MET KINASE

【技術領域】

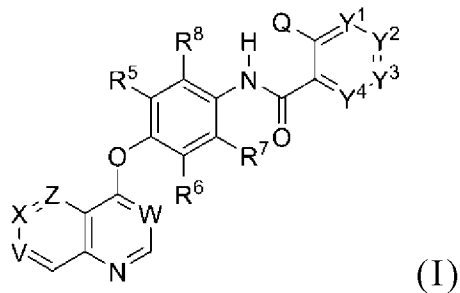
【先前技術】

【0001】 MET係IV類受體酪胺酸激酶家族的成員，且在胚胎發生及成年期間，在許多不同細胞類型的表面上表現，包括許多器官的上皮細胞，包括肝臟、胰臟、前列腺、腎臟、肌肉及骨髓。肝細胞生長因子的結合誘導受體的二聚化及活化。MET在發育及傷口癒合過程中調節許多重要的細胞過程，包括細胞增殖、存活、運動及形態發生。在許多不同的人類癌症中發現了異常的MET活性。因此，需要靶向MET激酶活性的療法用於治療癌症及以異常MET路徑信號轉導為特徵的其他病症。

【發明內容】

【0002】 本文提供MET激酶抑制劑、包含該等抑制性化合物之醫藥組合物及使用該等抑制性化合物治療疾病之方法。

【0003】 一個實施例提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



其中，

V獨立地係N或C-L-R；

X獨立地係N或C-L¹-R¹；

Z係N或C-R²；其限制條件係V、X及Z不均係N；

W係C-H或N；

Y¹獨立地係N或C-R³；

Y²獨立地係N或C-R⁴；

Y³獨立地係N或C-R³；

Y⁴獨立地係N或C-R³；

L係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

L¹係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

R係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R¹係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R²係H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或視情況經取代之C1-C4烷氧基；

各R³係選自H、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷

基)、-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂、視情況經取代之C1-C4烷氧基或視情況經取代之C1-C4烷基；

R⁴係獨立地選自H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R⁵係氟；

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H、鹵素、視情況經取代之C1-C4烷基、視情況經取代之C1-C4烷氧基或-CN；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸中之至少一者不為H；

Q係F或-L²-R⁹；

L²係-O-、或視情況經取代之C1-C5伸烷基；且

R⁹係選自由以下組成之群：鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基烷基。

【0004】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0005】 一個實施例提供一種治療有需要之患者之疾病或病症的方法，其包含向該患者投與式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。另一實施例提供其中疾病或病症為癌症之方法。

以引用之方式併入

【0006】出於本文中所鑑別之特定目的，在本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中。

【實施方式】

相關申請案之相互參考

【0007】本申請案主張2021年12月16日申請之美國專利申請第63/290,291號、2022年1月20日申請之美國專利申請第63/301,267號、2022年10月18日申請之美國專利申請第63/380,049號以及2022年12月8日申請之美國專利申請第63/386,647號的權益；其中各者均以全文引用的方式併入本文中。

【0008】除非上下文另外明確指示，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「一種藥劑」，其包括複數種此類藥劑，且提及「細胞」，其包括提及一或多個細胞(或提及複數個細胞)及熟習此項技術者已知的其等效物等。當本文所使用之範圍用於諸如分子量之物理性質或諸如化學式之化學性質時，意欲包括本文中範圍及特定實施例的所有組合與子組合。術語「約」在涉及數值或數值範圍時意謂所提及之數值或數值範圍係在實驗變化性之內(或在實驗統計誤差之內)的近似值，且因此在一些情況下，數值或數值範圍可在所陳述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。術語「包含(comprising)」(及相關術語，諸如「包含(comprise/comprises)」或「具有(having)」或「包括(including)」)並不意欲排除，在其他某些實施例中，例如，本文所描述之物質、組合物、方法或製程或其類似者之任何組成的實施例可「由」所描述特徵「組成」或「基本上由」所描述特徵「組成」。

定義

【0009】 如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非相反地說明，否則以下術語具有下文所指示之含義。

【0010】 「胺基」係指-NH₂基團。

【0011】 「氰基」係指-CN基團。

【0012】 「硝基」係指-NO₂基團。

【0013】 「氧雜」係指-O-基團。

【0014】 「側氧基」係指=O基團。

【0015】 「硫酮基」係指=S基團。

【0016】 「亞胺基」係指=N-H基團。

【0017】 「肟基」係指=N-OH基團。

【0018】 「胼基」係指=N-NH₂基團。

【0019】 「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和基團、具有一至十五個碳原子(例如C₁-C₁₅烷基)的直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烷基包含一至十三個碳原子(例如，C₁-C₁₃烷基)。在某些實施例中，烷基包含一至八個碳原子(例如，C₁-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至五個碳原子(例如，C₁-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至四個碳原子(例如，C₁-C₄烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至三個碳原子(例如，C₁-C₃烷基)。在其他實施例中，烷基包含一至兩個碳原子(例如，C₁-C₂烷基)。在其他實施例中，烷基包含一個碳原子(例如，C₁烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至十五個碳原子(例如，C₅-C₁₅烷基)。在其他實施例中，烷基包含五至八個碳原子(例如，C₅-C₈烷基)。在其他實施例中，烷基包含二至五個碳原子(例如，C₂-C₅烷基)。在

其他實施例中，烷基包含三至五個碳原子(例如，C₃-C₅烷基)。在其他實施例中，烷基係選自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(異丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非在說明書中另有具體說明，否則烷基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tR^a (其中t係1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0020】 「烷氧基」係指經由式-O-烷基之氧原子鍵合之基團，其中烷基為如上文所定義之烷基鏈。

【0021】 「烯基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個碳-碳雙鍵，且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈基團。在某些實施例中，烯基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，烯基包含二至四個碳原

子。烯基係藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙烯基(ethenyl)(亦即乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(亦即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。除非在說明書中另有具體說明，否則烯基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0022】「炔基」係指僅由碳及氫原子組成，含有至少一個碳-碳參鍵，具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈炔鏈基團。在某些實施例中，炔基包含二至八個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至六個碳原子。在其他實施例中，炔基包含二至四個碳原子。炔基藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非在說明書中另有具體說明，否則炔基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽

烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0023】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團，僅由碳及氫組成，不含不飽和基團且具有一至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團的連接點係經由伸烷基鏈中之一個碳或經由鏈內之任何兩個碳。在某些實施例中，伸烷基包含一至八個碳原子(例如， C_1-C_8 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至五個碳原子(例如， C_1-C_5 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至四個碳原子(例如， C_1-C_4 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至三個碳原子(例如， C_1-C_3 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一至兩個碳原子(例如， C_1-C_2 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含一個碳原子(例如， C_1

亞烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含五至八個碳原子(例如， C_5-C_8 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含二至五個碳原子(例如， C_2-C_5 伸烷基)。在其他實施例中，伸烷基包含三至五個碳原子(例如， C_3-C_5 伸烷基)。除非在說明書中另有具體說明，否則伸烷基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0024】 「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳雙鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸烯基鏈經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。在某些實施例中，伸烯基包含二至八個碳原子(例如， C_2-C_8 伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至五個碳原子(例如， C_2-C_5 伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至四個碳原子(例

如，C₂-C₄伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含二至三個碳原子(例如，C₂-C₃伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含兩個碳原子(例如，C₂伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含五至八個碳原子(例如，C₅-C₈伸烯基)。在其他實施例中，伸烯基包含三至五個碳原子(例如，C₃-C₅伸烯基)。除非在說明書中另有具體說明，否則伸烯基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tR^a (其中t係1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0025】 「伸炔基」或「伸炔基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團、僅由碳及氫組成、含有至少一個碳-碳參鍵且具有二至十二個碳原子之直鏈或分支鏈二價烴鏈。伸炔基鏈經由單鍵連接於分子之其餘部分且經由單鍵連接於基團。在某些實施例中，伸炔基包含二至八個碳原子(例如，C₂-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至五個碳原子(例

如，C₂-C₅伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至四個碳原子(例如，C₂-C₄伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含二至三個碳原子(例如，C₂-C₃伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含兩個碳原子(例如，C₂伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含五至八個碳原子(例如，C₅-C₈伸炔基)。在其他實施例中，伸炔基包含三至五個碳原子(例如，C₃-C₅伸炔基)。除非在說明書中另有具體說明，否則伸炔基視情況經一或多個以下取代基取代：鹵基、氰基、硝基、側氧基、硫酮基、亞胺基、肟基、三甲基矽烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tOR^a (其中t係1或2)、-S(O)_tR^a (其中t係1或2)及-S(O)_tN(R^a)₂ (其中t係1或2)，其中各R^a獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)。

【0026】「芳基」係指藉由自環碳原子移除氫原子而自芳族單環或多環烴環系統衍生的基團。芳族單環或多環烴環系統僅含有氫及碳，五至十八個碳原子，其中環系統中之至少一個環係完全不飽和的，亦即，根據休克耳(Hückel)理論，其含有環狀非定域(4n+2)π電子系統。衍生出芳基

之環系統包括(但不限於)諸如苯、萸、茛烷、茛、四氫萘及萘之基團。除非本說明書中另有具體說明，否則術語「芳基」或字首「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氰基、硝基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0027】「芳烷基」係指式- R^c -芳基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、伸乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0028】「芳烯基」係指式- R^d -芳基之基團，其中 R^d 為如上文所定義之伸烯基鏈。芳烯基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳烯基之伸烯基鏈部分係如上針對伸烯基所定義視情況經取代。

【0029】「芳炔基」係指式- R^e -芳基之基團，其中 R^e 為如上文所定義之伸炔基鏈。芳炔基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。芳炔基之伸炔基鏈部分係如上文針對伸炔基鏈所定義視情況經取代。

【0030】「芳烷基」係指經由式-O- R^c -芳基之氧原子鍵合的基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈，例如亞甲基、仲乙基及其類似基團。芳烷基之伸烷基鏈部分係如上文針對伸烷基鏈所描述視情況經取代。芳烷基之芳基部分係如上文針對芳基所描述視情況經取代。

【0031】「碳環基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其包括稠合或橋接環系統，具有三至十五個碳原子。在某些實施例中，碳環基包含三至十個碳原子。在其他實施例中，碳環基包含五至七個碳原子。碳環基藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環基為飽和的(亦即，僅含有單一C-C鍵)或不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵或參鍵)。完全飽和碳環基亦稱為「環烷基」。單環環烷基之實例包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。不飽和碳環基亦稱為「環烯基」。單環環烯基之實例包括例如環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。多環碳環基包括例如金剛烷基、降萘基(亦即，雙環[2.2.1]庚基)、降萘烯基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另有具體說明，否則術語「碳環基」意謂包括視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代的碳環基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、側氧基、硫酮基、氰基、硝

基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c$ 、 $C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0032】「碳環基烷基」係指式- R^c -碳環基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基係如上文所定義視情況經取代。

【0033】「碳環基炔基」係指式- R^c -碳環基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸炔基鏈。伸炔基鏈及碳環基係如上文所定義視情況經取代。

【0034】「碳環基烷氧基」係指經由式-O- R^c -碳環基之氧原子鍵合之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈。伸烷基鏈及碳環基係如上文所定義視情況經取代。

【0035】「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘取代基。

【0036】「氟烷基」係指如上文所定義之烷基，其經一或多個如上文所定義之氟基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基及其類似基團。在一些實施例中，氟烷基之烷基部分係如上文針對烷基所定義視情況經取代。

【0037】「雜環基」係指包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子的穩定3員至18員非芳環基團。除非本說明書中另有具體說明，否則雜環基為單環、雙環、三環或四環系統，其視情況包括稠合或橋接環系統。雜環基中之雜原子視情況氧化。一或多個氮原子若存在則視情況經四級銨化。雜環基係部分或完全飽和的。雜環基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻咄基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、咪啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啉基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻咄基、四氫哌喃基、硫代咪啉基、噻咪啉基、1-側氧基-硫代咪啉基及1,1-二側氧基-硫代咪啉基。除非本說明書中另有具體說明，否則術語「雜環基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜環基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、氟烷基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中t係1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t係1或2)及 $-R^b-$

$S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鏈或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0038】 「*N*-雜環基」或「*N*-連接之雜環基」係指含有至少一個氮且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之氮原子的如上文所定義之雜環基。*N*-雜環基係如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*N*-雜環基之實例包括(但不限於) 1-咪啉基、1-哌啶基、1-哌啉基、1-吡咯啶基、吡啶基、咪啉基及咪啶基。

【0039】 「*C*-雜環基」或「*C*-連接之雜環基」係指含有至少一個雜原子且其中雜環基與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基中之碳原子的如上文所定義之雜環基。*C*-雜環基係如上文針對雜環基所描述視情況經取代。此類*C*-雜環基之實例包括(但不限於) 2-咪啉基、2-哌啶基或3-哌啶基或4-哌啶基、2-哌啉基、2-吡咯啶基或3-吡咯啶基及其類似基團。

【0040】 「雜環基烷基」係指式- R^c -雜環基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原

子處連接至烷基。雜環基烷基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷基之雜環基部分係如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0041】「雜環基烷氧基」係指經由式-O-R^c-雜環基之氧原子鍵合之基團，其中R^c為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜環基為含氮雜環基，則該雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。雜環基烷氧基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜環基烷氧基之雜環基部分係如上文針對雜環基所定義視情況經取代。

【0042】「雜芳基」係指自3員至18員芳環基團衍生之基團，其包含二至十七個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。如本文所使用，雜芳基係單環、雙環、三環或四環環系統，其中環系統中之至少一個環係完全不飽和的，亦即，根據休克耳理論，其含有環狀非定域(4n+2) π 電子系統。雜芳基包括稠合或橋接環系統。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。一或多個氮原子若存在則視情況經四級銨化。雜芳基經由任何環原子連接至分子之其餘部分。雜芳基之實例包括(但不限於)氮環庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁呋基、苯并[b][1,4]噁呋基、1,4-苯并二噁呋基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、吡啶基、環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]噻吩

啉基、5,6-二氫苯并[h]啉基、6,7-二氫-5H-苯并[6,7]環庚并[1,2-c]噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]噻吩基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛并[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl)(亦即噻吩基(thienyl))。除非本說明書中另有具體說明，否則術語「雜芳基」意謂包括視情況經一或多個選自以下之取代基取代的如上文所定義之雜芳基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、鹵基、視情況經取代之氟烷基、視情況經取代之鹵基烯基、視情況經取代之鹵基炔基、側氧基、硫酮基、氰基、硝基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (其中t係1或2)、-

$R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 係1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 係1或2)及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 係1或2)，其中各 R^a 獨立地係氫、烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、環烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、環烷基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜環基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)、雜芳基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)或雜芳基烷基(視情況經鹵素、羥基、甲氧基或三氟甲基取代)，各 R^b 獨立地為直接鍵或直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且 R^c 為直鏈或分支鏈伸烷基或伸烯基鏈，且其中除非另有指示，否則以上取代基中之各者未經取代。

【0043】 「*N*-雜芳基」係指如上文所定義之雜芳基，其含有至少一個氮且其中雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之氮原子。*N*-雜芳基係如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

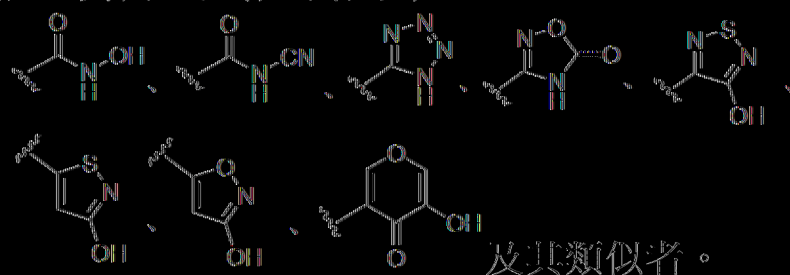
【0044】 「*C*-雜芳基」係指如上所定義之雜芳基，且其中雜芳基與分子其餘部分之連接點係經由雜芳基中之碳原子。*C*-雜芳基如上文針對雜芳基所描述視情況經取代。

【0045】 「雜芳基烷基」係指式- R^c -雜芳基之基團，其中 R^c 為如上文所定義之伸烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則該雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷基之伸烷基鏈係如上文針對伸烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷基之雜芳基部分係如上針對雜芳基所定義視情況經取代。

[(0046)] 「雜芳基烷氧基」係指經由式 $\text{O}-\text{R}^c$ 雜芳基之氧原子鍵合之基團，其中 R^c 為如上文所定義之仲烷基鏈。若雜芳基為含氮雜芳基，則該雜芳基視情況在氮原子處連接至烷基。雜芳基烷氧基之仲烷基鏈係如上文針對仲烷基鏈所定義視情況經取代。雜芳基烷氧基之雜芳基部分係如上文針對雜芳基所定義視情況經取代。

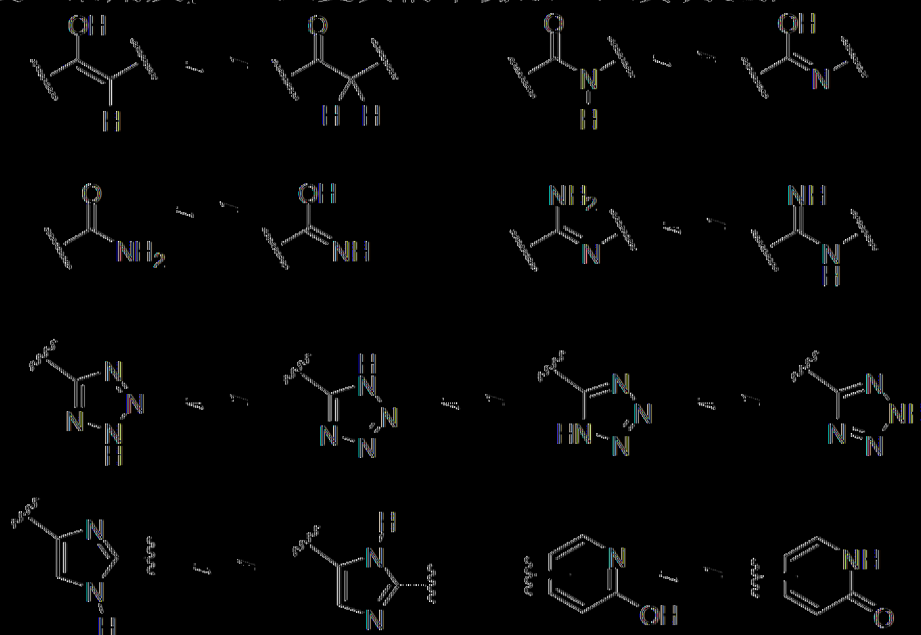
[(0047)] 在一些實施例中，本文所揭示之化合物含有一或多個不對稱中心，且因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其可定義為 *(R)* 或 *(S)*。除非另外說明，否則本發明意欲涵蓋本文所揭示之化合物的所有立體異構形式。當本文所描述之化合物含有烯烴雙鍵時，且除非另外規定，否則本發明意欲包括 *E* 及 *Z* 幾何異構物兩者(例如順式或反式)。同樣亦意欲包括所有可能的異構物以及其外消旋及光學純形式及所有互變異構形式。術語「幾何異構物」係指烯烴雙鍵之 *E* 或 *Z* 幾何異構物(例如，順式或反式)。術語「位置異構物」係指圍繞中心環之結構異構物，諸如圍繞苯環之鄰位、間位及對位異構物。

[(0048)] 如本文所用，「羧酸生物電子等排物體」係指展現與羧酸部分類似的物理、生物及/或化學性質之官能基或部分。羧酸生物電子等排物體之實例包括(但不限於)



[(0049)] 「互變異構物」係指其中質子有可能自分子之一個原子移位至同一分子之另一原子的分子。在某實施例中，本文中所呈現之化合物以互變異構物形式存在。在其中可能有互變異構化之情況中，將存在互

變異構物之化學平衡。*互變異構物*之確切比率視若干因素而定，包括物理狀態、溫度、溶劑及pH。*互變異構平衡*之一些實例包括：



〔0050〕 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以不同的富集同位素形式使用，例如以 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及/或 ^{14}C 之含量富集。在一個特定實施例中，化合物在至少一個位置中經氘化。可藉由美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中描述之程序來製備此類氘化形式。如美國專利第5,846,514號及第6,334,997號中所描述，氘化可改良代謝穩定性及/或功效，因此增加藥物作用之持續時間。

〔0051〕 除非另外說明，否則本文所描繪之結構意欲包括不同之處僅為存在一或多個同位素富集原子的化合物。舉例而言，除氫經氘或氚替換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 富集之碳替換以外，具有本發明結構之化合物屬於本發明之範疇內。

〔0052〕 本發明之化合物視情況在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可用同位素，諸如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)標記。經 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、

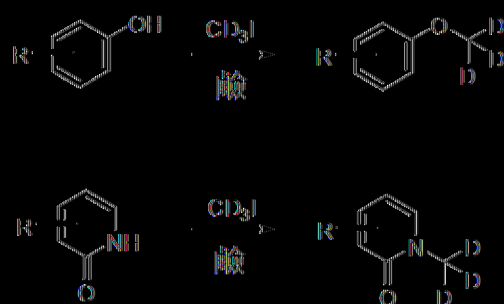
^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I 同位素取代均涵蓋在內。在一些實施例中，涵蓋經 ^{18}F 之同位素取代。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均涵蓋於本發明之範疇內。

【0053】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物中之一些或全部 ^1H 原子經 ^2H 原子置換。合成含氘化合物之方法為此項技術中已知的，且包括(僅作為非限制性實例)以下合成方法。

【0054】 使用諸如描述於以下中之各種方法來合成經氘取代之化合物：Dean, Dennis C.編. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 第110頁；George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21；及 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

【0055】 氘化起始材料可容易地獲得，且經受本文所描述之合成方法以提供含氘化合物之合成。大量含氘試劑及構築嵌段可購自化學供應商，諸如Aldrich Chemical Co。

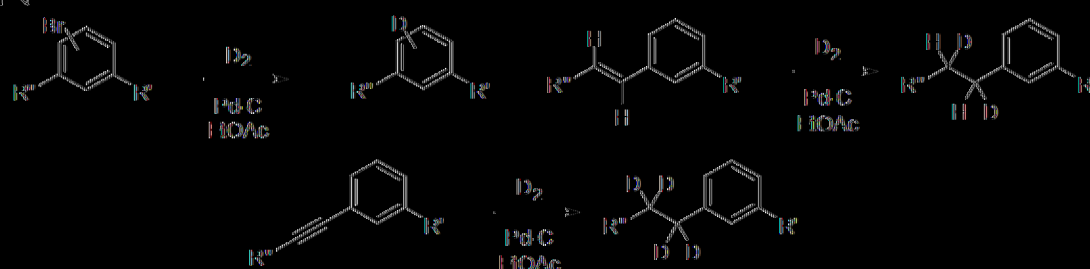
【0056】 適用於親核取代反應之氘轉移試劑(諸如碘甲烷- d_3 (CD_3I))可容易地獲得，且可用以在親核取代反應條件下將氘取代的碳原子轉移至反應受質。在下文反應流程中(僅藉助於實例)來說明 CD_3I 之用途。



〔0057〕 氘轉移試劑(諸如氘化鋰鋁(LiAlD_4))用以在還原條件下將氘轉移至反應受質。在下文反應流程中(僅藉助於實例)來說明 LiAlD_4 之用途。



〔0058〕 如下文反應流程中所說明(僅藉助於實例)，氘氣及鈀催化劑用以還原不飽和的碳-碳鍵聯(linkage)，且用以執行芳基碳-鹵素鍵之還原取代。



〔0059〕 在一個實施例中，本文所揭示之化合物含有一個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有兩個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有三個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有四個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有五個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物含有超過六個氘原子。在另一實施例中，本文所揭示之化合物完全經氘原子取代，且不含有非可交換的 ^1H 氘原子。在一個實施例中，藉由其中氘化合成構築嵌段用作起始材料之合成方法來測定氘併入之含量。

【0060】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。本文所描述之MET激酶抑制性化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽意欲涵蓋任何及所有醫藥學上適合之鹽形式。本文所描述之化合物之較佳醫藥學上可接受之鹽為醫藥學上可接受之酸加成鹽及醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

【0061】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及性質，在生物學或其他方面沒有不合意之處的彼等鹽，且其由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及其類似者形成。亦包括由有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似者。因此，例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及其類似物。亦涵蓋胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見例如Berge S.M.等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997))。在一些實施例中，根據熟練技術人員所熟悉之方法及技

術，藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸以產生鹽來製備鹼性化合物之酸加成鹽。

【0062】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及性質，在生物學或其他方面沒有不合意之處的彼等鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹼加成鹽係由金屬或胺形成，諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、*N,N*-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、仲乙基二苯胺、*N*-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌啶、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似物。參見Berge等人，見上文。

【0063】 「醫藥學上可接受之溶劑合物」係指作為溶劑加成形式之物質組合物。在一些實施例中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在與諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑一起製造過程中形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。本文所描述之化合物之溶劑合物宜在本文所描述之製程中製備或形成。本文所提供之化合物視情況以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不

限於)哺乳動物類別的任何成員：人類、非人靈長類動物(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠以及其類似動物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

【0064】 如本文所用，「治療(treatment/treating)」或「緩解」或「改善」可互換使用。此等術語係指獲得有益或所需結果之方法，其包括(但不限於)治療效益及/或預防效益。「治療效益」意謂根除或改善所治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到好轉來達成治療效益，儘管該患者仍可能罹患潛在病症。對於預防效益而言，在一些實施例中，向處於罹患特定疾病之風險下的患者或向報導有疾病之生理症狀中之一或多者但並未作出此疾病之診斷的患者投與組合物。

MET酪胺酸激酶

【0065】 MET蛋白係IV類受體酪胺酸激酶家族的成員，且在胚胎發生及成年期間，在許多不同細胞類型的表面上表現，包括許多器官的上皮細胞，諸如肝臟、胰臟、前列腺、腎臟、肌肉及骨髓。MET在發育及傷口癒合過程中調節許多重要的細胞過程，包括細胞增殖、存活、運動及形態發生。在許多不同的人類癌症中發現了異常的MET活性，諸如非小細胞肺癌、髓母細胞瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、神經膠質瘤、乳癌、胰臟癌、大腸直腸癌、卵巢癌及前列腺癌，以及骨肉瘤及某些軟組織肉瘤。

【0066】 *c-MET*原癌基因位於染色體7q21-31上，且其轉錄受Ets (E-二十六)、Pax3 (配對盒3)、AP2 (活化蛋白-2)及Tcf-4 (轉錄因子4)調控。其以8、7、4.5、3及1.5千鹼基的多個mRNA轉錄本形式表現。此基

因的蛋白質產物係MET受體酪胺酸激酶。

【0067】 在結構上，MET係一種單次跨膜蛋白，具有細胞外域、跨膜疏水序列及包含酪胺酸激酶域的細胞內部分。MET的細胞外域由三種域類型構成：信號素(Semaphorin) (Sema)域、PSI域及四個免疫球蛋白-叢蛋白-轉錄(IPT)域。N端的500個殘基摺疊形成較大的Sema域，其與信號素及叢蛋白家族中可見到的域具有序列同源性。PSI域(見於叢蛋白、信號素及整合素中)位於Sema域之後，跨越大約50個殘基並將Sema域連接至IPT域。四個IPT域與免疫球蛋白樣域相關，且見於整合素、叢蛋白及轉錄因子中。c端側上的IPT域又連接至單個跨膜螺旋，該單個跨膜螺旋將細胞外域連接至細胞內域。MET受體的細胞內域含有含Y1003殘基之近膜域，其參與受體的下調；含有Y1234及Y1235殘基的酪胺酸激酶催化域，其參與信號轉導；以及含有Y1349及Y1356殘基的轉接蛋白的對接位點。

【0068】 MET的細胞外部分與其同源配位體、肝細胞生長因子(HGF)及其天然同功異型物NK1結合，導致兩種MET蛋白的二聚化。二聚化導致位於細胞內部分之酪胺酸激酶域之催化環內的兩個酪胺酸殘基(Y1234及Y1235)發生反式自磷酸化。隨後，羧基末端尾部的酪胺酸殘基1349及1356被磷酸化，藉此形成獨特的串聯SH2識別模體並引起募集負責下游信號傳導之信號效應蛋白(例如，GAB1、GRB2、SHC、CRK、PI3K、PLC γ 1、SHP2及STAT3)。

【0069】 HGF係MET的主要配位體，係一種分泌型單鏈83 kDa前驅蛋白。全長HGF含有N末端(N)域、四個連續的半胱氨酸捲曲區(K1-K4)域及絲氨酸蛋白酶同源(SPH)域。HGF的Arg494與Val495之間的蛋白酶切割產生57k Da α 次單元及26 kDa β 次單元，其藉由 α 次單元的Cys487與 β 次單

元的Cys604之間的二硫鍵共價連接。雖然前HGF (pro-HGF)及經切割之HGF均可以高親及力與MET結合，但只有經切割之成熟HGF才能活化MET信號傳導。NK1係HGF的天然同功異型物，亦可以結合並活化MET。

【0070】 在惡性實體腫瘤中，HGF主要由周圍的基質細胞表現及釋放，使腫瘤及基質細胞經由HGF彼此通信，創造有助於癌症進展的微環境。舉例而言，來自腫瘤基質的HGF作用於腫瘤細胞，不僅刺激增殖及癌轉移，而且刺激HGF誘導物的產生。此等HGF誘導物，包括bFGF、IL-1 β 、TGF- α 、PDGF及前列腺素E2 (PGE2)，作用於基質纖維母細胞，進一步誘導HGF表現。此形成了反饋迴路，驅動腫瘤中MET活化增加。以此方式，腫瘤與基質細胞之間的相互作用不斷地驅動著腫瘤的生長、侵襲及轉移。此外，腫瘤本身亦可產生HGF，且此種現象已在腎細胞癌、大腸直腸癌、乳癌、神經膠質瘤、多發性骨髓瘤、及滑膜肉瘤、骨肉瘤及纖維肉瘤中偵測到。

【0071】 癌症中MET路徑的失調經由多種機制發生，包括基因突變、擴增、重排及蛋白質過表現。已經鑑定出幾種MET融合，包括在誘變的骨肉瘤細胞株中發現的*c-MET*與*TPR* (易位啟動子區域核籃蛋白基因)之間的融合，以及在肺腺癌患者中偵測到之*c-MET-KIF5B* (致動蛋白(kinesin)家族成員5B基因)之間的融合。此外，導致外顯子14跳躍的MET剪接位點突變係非小細胞肺癌(NSCLC)的重要分子驅動因素。最近，已顯示此類外顯子跳躍突變發生在3%至4%的NSCLC腺癌、2%的鱗狀細胞癌及1%至8%的其他肺癌亞型中。此等外顯子跳躍突變通常會導致MET永久活化，經由下游信號傳導路徑驅動腫瘤形成。

MET活化及細胞內信號傳導路徑

【0072】 MET的活化啟動一系列細胞內信號傳導路徑，包括PI3K/AKT、Ras/MAPK、JAK/STAT、SRC、Wnt/ β -鏈蛋白及其他信號傳導路徑，藉此調節增殖、運動、遷移及侵襲。在正常生理條件下，MET在控制組織穩態及傷口癒合方面起著重要作用，但在癌症中，異常的MET活化經由此等路徑驅動腫瘤增殖、增強的癌轉移及抗藥性。

【0073】 Ras/MAPK/ERK信號傳導路徑將信號自細胞表面受體(包括MET)傳達至細胞核中的DNA，基因表現的調節發生在細胞核中。儘管信號傳導級聯包含許多不同的蛋白質，其經由蛋白質磷酸化來傳播信號，但該路徑通常可分為3個步驟：(i) Ras活化，(ii)激酶信號轉導級聯，以及(iii)轉譯及轉錄的調節。簡而言之，MET活化會導致Ras活化，從而磷酸化並活化RAF激酶的蛋白激酶活性。RAF激酶又會磷酸化並活化MEK (MEK1及MEK2)，MEK磷酸化並活化MAPK (亦稱為ERK)蛋白。MAPK活化會調節數種轉錄因子的活性並調節蛋白質表現。藉由改變轉錄因子的水平及活性，MAPK導致對細胞週期很重要的基因轉錄發生改變。根據刺激及細胞類型，此路徑可以傳遞導致細胞凋亡或細胞週期進展的預防或誘導的信號。在癌症中，異常的Ras活化可導致腫瘤生長、逃避細胞凋亡、局部組織侵襲及癌轉移。

【0074】 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B (PKB/AKT)信號傳導路徑參與多種細胞生理過程的調節，包括代謝、增殖、細胞存活、生長及血管生成。PI3K係脂質激酶家族的一員，且藉由質膜中磷脂酰肌醇脂質的3-羥基之磷酸化來活化，形成磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)。PIP3在質膜上與PKB/Akt結合，允許丙酮酸去氫酶激酶1 (PDK1)進入並磷酸化

AKT之「活化環」中的T308，從而導致部分PKB/Akt活化。隨後藉由mTOR或藉由DNA-PK對羧基末端疏水模體中的S473處的Akt進行磷酸化，從而刺激完全的Akt活性。Akt的活化導致細胞質及細胞核中額外的受質特異性磷酸化事件，包括CREB的活化、p27的抑制、FOXO在細胞質中的定位、PtdIns-3ps的活化及mTOR的活化。經由此等下游效應物，PI3K/Akt路徑介導了許多驅動癌症進展的細胞功能，包括血管生成、代謝、生長、增殖、存活、蛋白質合成、轉錄及細胞凋亡。

【0075】 JAK-STAT路徑對多種細胞介素及生長因子至關重要，可引起關鍵的細胞事件，諸如細胞分化、造血及免疫系統發育。JAK/STAT信號傳導路徑亦在不同癌症類型的增殖及存活中發揮重要作用。MET活化Janus激酶(JAK)導致信號轉導及轉錄活化因子(STAT)蛋白磷酸化，隨後二聚化並易位至細胞核中，其在細胞核中調節基因表現並驅動腫瘤增殖。舉例而言，STAT3係腫瘤形成的關鍵驅動因素，並調節許多致癌基因的表現，包括BCL-XL、c-MYC、Mcl1、存活素(Survivin)、BEGF、HIF-1 α 、HGF、IL-12及MMP。以此方式，JAK/STAT路徑藉由增強細胞增殖、血管生成、癌轉移及免疫逃逸來驅動腫瘤進展。

【0076】 Wnt/ β -鏈蛋白信號傳導路徑係保守的信號傳導軸，參與多種生理過程，諸如增殖、分化、凋亡、遷移、侵襲及組織穩態。Wnt/ β -鏈蛋白信號傳導路徑的活化導致 β -鏈蛋白的細胞溶質濃度升高， β -鏈蛋白遷移至細胞核並與T細胞特異性因子(TCF)/淋巴增強子結合因子(LEF)及其輔活化物(諸如Pygopus及Bcl-9)相互作用。此轉而又增強了目標基因的表現，包括c-Myc、週期蛋白D1及CDKN1A，該等目標基因驅動癌症幹細胞更新、細胞增殖及分化，由此在腫瘤形成及治療反應中發揮關鍵作用。

因此，藉由調節多種致瘤信號傳導路徑，MET係腫瘤生長、存活、侵襲及轉移的主要驅動因素。

MET激酶抑制劑

【0077】 已經開發了數種靶向MET或HGF的藥劑，包括小分子抑制劑及單株抗體。目前FDA批准或正在進行臨床評估的單株抗體包括抗MET抗體(例如奧那妥組單抗(onartuzumab)及依瑪妥珠單抗(emibetuzumab))、抗HGF抗體(例如非拉妥組單抗(ficlatuzumab)及利妥木單抗(rilotumumab))及抗MET/EGFR雙特異性抗體(例如埃萬妥單抗(amivantamab))。此等療法阻止HGF與MET結合，藉此關閉MET活化。此外，許多小分子MET抑制劑已獲得FDA批准用於治療癌症，包括卡馬替尼(capmatinib)、特泊替尼(tepotinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、MGCD265、AMG208、阿替拉替尼(al tiratinib)及戈伐替尼(golvatinib)。其中，兩種選擇性MET抑制劑卡馬替尼(Tabrecta®)及特泊替尼(Tepmetko®)經FDA批准用於治療攜帶MET外顯子14跳躍突變的晚期NSCLC患者。卡博替尼(Cabometyx®)經FDA批准用於治療局部晚期或轉移性分化型甲狀腺癌。

【0078】 小分子MET特異性抑制劑分為兩個功能不同的類別：I型抑制劑(例如，克唑替尼、卡馬替尼、特泊替尼及賽沃替尼(savolitinib))，其優先結合MET的活性構形；以及II型抑制劑(例如，卡博替尼及格列替尼(glesatinib))，其優先結合MET的非活性構形。此外，選擇性MET抑制劑包括三磷酸腺苷競爭性藥劑及三磷酸腺苷非競爭性藥劑(例如，替維替尼(tivantinib))。I型MET抑制劑進一步細分為Ia型(例如，克唑替尼)，其與溶劑前沿G1163殘基相互作用；以及Ib型(例如，卡馬替

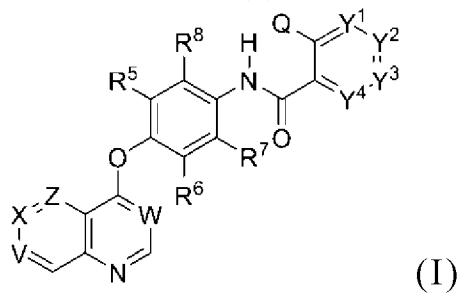
尼、特泊替尼及賽沃替尼)，其與激酶域結合。

【0079】 I型及II型抑制劑各自具有關於賦予對MET抑制劑抗性的繼發性MET突變的獨特功效概況。舉例而言，激酶域殘基D1228及Y1230中的突變藉由削弱藥物與MET激酶域之間的相互作用，在活體外賦予對I型MET抑制劑的抗性。臨床上已經確定了對所有I型MET抑制劑的抗性，患者在此等位置具有繼發性突變。此外，溶劑前沿G1163R的突變賦予對克唑替尼(一種Ia型MET抑制劑)的抗性，但在活體外對Ib型MET抑制劑(如特泊替尼、賽沃替尼或卡馬替尼)不產生抗性。然而，II型MET抑制劑對許多攜帶此等突變的癌症保持不同程度的功效，此等突變使I型抑制劑無效。鑒於突變賦予對MET抑制劑的相當大的抗性，對於MET抑制劑存在嚴重的未滿足的臨床需求，以保持對具有此等突變及其他突變的腫瘤的功效。

MET激酶抑制性化合物

【0080】 在一個態樣中，本文提供一種MET激酶抑制性化合物。

【0081】 一個實施例提供一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



其中，

V獨立地係N或C-L-R；

X獨立地係N或C-L¹-R¹；

Z係N或C-R²；其限制條件係V、X及Z不均係N；

W係C-H或N；

Y^1 獨立地係N或C- R^3 ；

Y^2 獨立地係N或C- R^4 ；

Y^3 獨立地係N或C- R^3 ；

Y^4 獨立地係N或C- R^3 ；

L係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

L^1 係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

R係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R^1 係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R^2 係H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或視情況經取代之C1-C4烷氧基；

各 R^3 係選自H、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)、-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂、視情況經取代之C1-C4烷氧基或視情況經取代之C1-C4烷基；

R^4 係獨立地選自H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情

況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R⁵係氟；

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H、鹵素、視情況經取代之C1-C4烷基、視情況經取代之C1-C4烷氧基或-CN；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸中之至少一者不為H；

Q係F或-L²-R⁹；

L²係-O-、或視情況經取代之C1-C5伸烷基；且

R⁹係選自由以下組成之群：鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基烷基。

【0082】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係N。

【0083】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係C-L-R。

【0084】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

【0085】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C-L¹-R¹。

【0086】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物，其中Z係N。

【0087】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z係C-R²。

【0088】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中W係C-H。

【0089】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中W係N。

【0090】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y¹係N。

【0091】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y¹係C-R³。

【0092】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y²係N。

【0093】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y²係C-R³。

【0094】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y³係N。

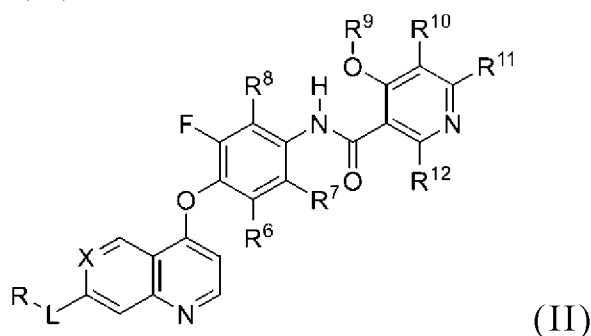
【0095】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y³係C-R⁴。

【0096】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y⁴係N。

【0097】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y⁴係C-R³。

【0098】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氟。另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L²係-O-。另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C3-C6環烷基。

【0099】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(II)之結構：



其中，

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸中之至少一者不為H；

R⁹係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

R¹⁰係H；

R¹¹係H、鹵素、-NH₂、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R¹²係H、鹵素、-NH₂、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【0100】 另一實施例提供式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽

或溶劑合物，其中X係C-L¹-R¹。

【0101】 另一實施例提供式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係-O-。

【0102】 另一實施例提供式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係一鍵。

【0103】 另一實施例提供式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係H。

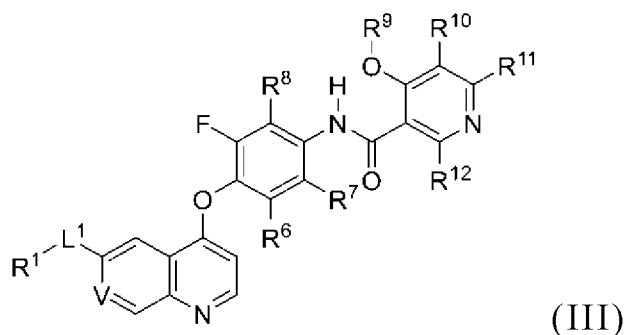
【0104】 另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1烷基。

【0105】 另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係一鍵且R¹係氫。

【0106】 另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係-O-。

【0107】 另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C2烷基。

【0108】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(III)之結構：



其中，

R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係 R^6 、 R^7 及 R^8 中之至少一者不為H；

R^9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

R^{10} 係H；

R^{11} 係H、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、 $-NH$ (視情況經取代之C1-C6烷基)或 $-N$ (視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R^{12} 係H、鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【0109】 另一實施例提供式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係C-L-R。另一實施例提供式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係-O-。另一實施例提供式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係一鍵。另一實施例提供式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係H。

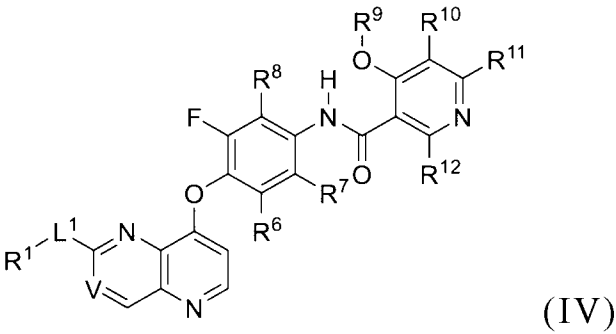
【0110】 另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情

況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1烷基。

【0111】 另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係一鍵且R係氫。另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係-O-。

【0112】 另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供式(I)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C2烷基。

【0113】 另一實施例提供式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(IV)之結構：



其中，

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸中之至少一者不為H；

R⁹係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

 R^{10} 係 H ;

R¹¹係H、鹵素、-NH₂、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況

經取代之C1-C6烷氧基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R¹²係H、鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【0114】 另一實施例提供式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係C-L-R。另一實施例提供式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係-O-。另一實施例提供式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係一鍵。另一實施例提供式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係H。

【0115】 另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1烷基。

【0116】 另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係一鍵且R係氫。另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係-O-。

【0117】 另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供式(I)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C2烷基。

【0118】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C6烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C4烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C2烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係CH₃。

【0119】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C3-C6環烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C3-C4環烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C5-C6環烷基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之環丙基。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係環丙基。

【0120】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹¹係氫。

【0121】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁸係氟。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁸係氫。

【0122】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁷係氟。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁷係氫。

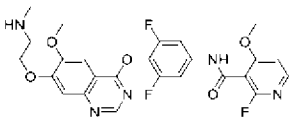
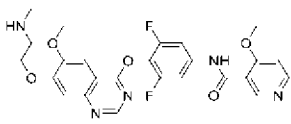
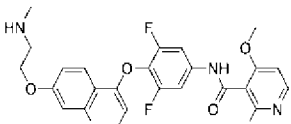
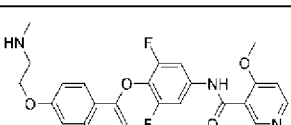
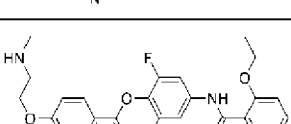
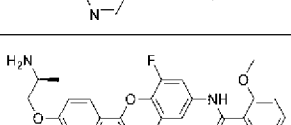
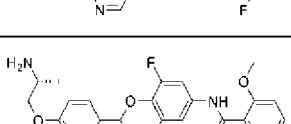
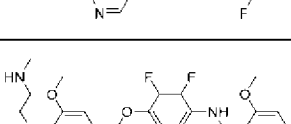
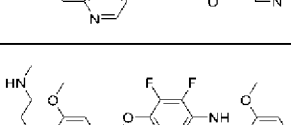
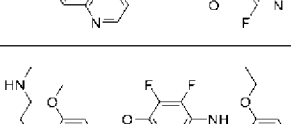
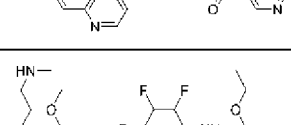
【0123】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氫。另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氟。

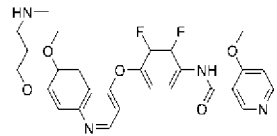
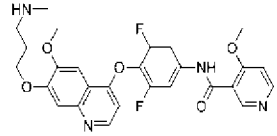
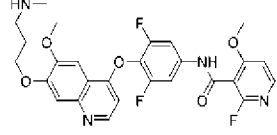
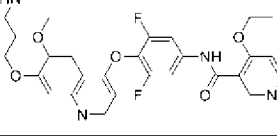
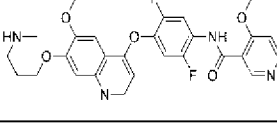
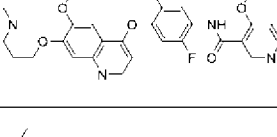
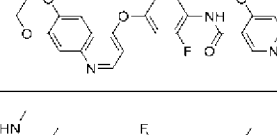
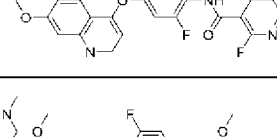
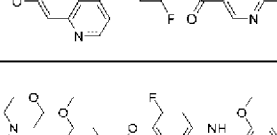
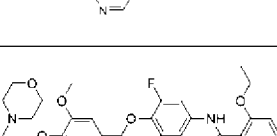
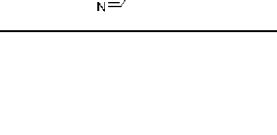
【0124】 另一實施例提供式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Q係-L²-R⁹。

【0125】 在一些實施例中，如本文所描述之MET激酶抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物具有表1中提供之結構。

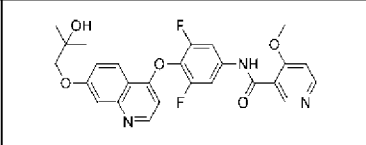
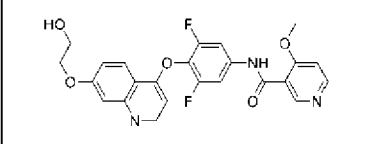
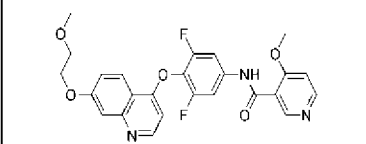
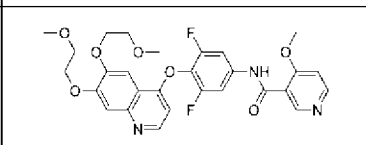
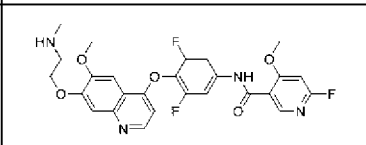
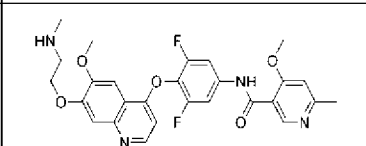
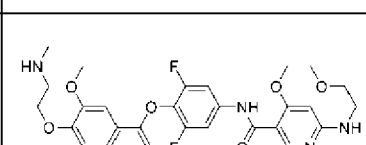
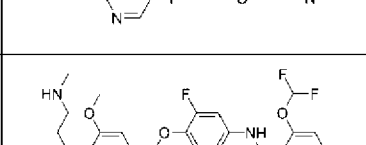
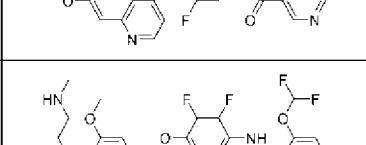
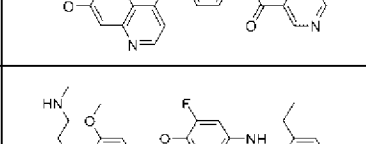
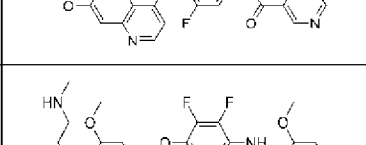
表1

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
1		<i>N</i> -[3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	511.17
2		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4,5-二氟-2-甲氧基苯甲醯胺	546.16
3		6-氯- <i>N</i> -[3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	545.13
4		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺甲酸盐	529.16
5		<i>N</i> -[3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	525.19
6		<i>N</i> -(3-氯-5-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	527.14

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
7		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	530.16
8		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	512.17
9		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	499.15
10		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	481.16
11		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	495.18
12		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-((7-(2-胺基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	499.15
13		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-((7-(2-胺基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	499.15
14		<i>N</i> -[2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	511.17
15		<i>N</i> -[2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	529.16
16		<i>N</i> -[2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	525.19
17		<i>N</i> -(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
18		<i>N</i> -(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	525.19
19		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	525.19
20		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	543.18
21		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20
22		<i>N</i> -(2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	525.19
23		<i>N</i> -(4-((7-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	553.22
24		<i>N</i> -[2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	511.17
25		<i>N</i> -(2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	529.16
26		6-氯- <i>N</i> -[2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	545.13
27		<i>N</i> -[2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	581.21
28		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(<i>N</i> -咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	595.23

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
29		<i>N</i> -[3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(咪啉-4-基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	567.20
30		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(<i>N</i> -咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	581.21
31		6-胺基- <i>N</i> -(2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(<i>N</i> -咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	596.22
32		6-胺基- <i>N</i> -[2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺	610.24
33		6-胺基- <i>N</i> -[2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	526.18
34		<i>N</i> -(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	468.13
35		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	438.12
36		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	439.11
37		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	522.10
38		<i>N</i> -(4-((7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	504.11
39		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	526.17

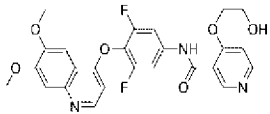
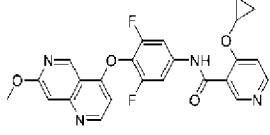
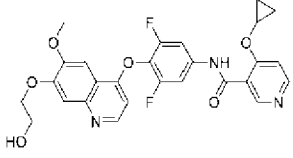
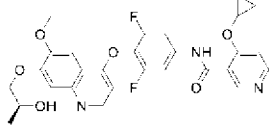
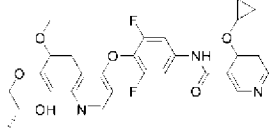
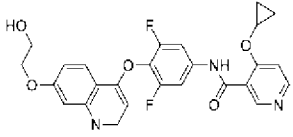
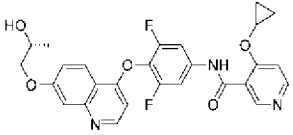
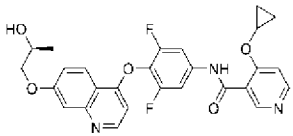
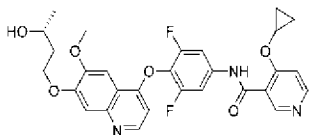
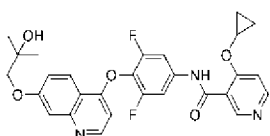
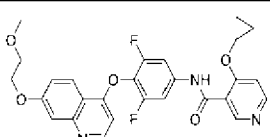
實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
40		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	496.16
41		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	468.13
42		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	482.14
43		<i>N</i> -(4-((6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	556.18
44		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	529.16
45		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺	525.19
46		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-6-((2-甲氧基乙基)胺基)吡啶-3-甲醯胺	584.22
47		<i>N</i> -[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺	547.15
48		<i>N</i> -(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺	547.15
49		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙基吡啶-3-甲醯胺	509.19
50		4-甲氧基- <i>N</i> -[2,3,5-三氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺	529.16

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
51		4-乙氧基- <i>N</i> -(2,3,5-三氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	543.18
52		<i>N</i> -[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20
53		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(<i>N</i> -咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	607.23
54		4-環丙氧基- <i>N</i> -[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺	537.19
55		4-環丁氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	551.20
56		<i>N</i> -[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20
57		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(3,3-二氟環丁氧基)吡啶-3-甲醯胺	587.18
58		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(3-氟丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	557.19
59		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-異丙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20
60		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺	561.17
61		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-氟丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	557.19

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
62		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-氟丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	557.19
63		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺	541.18
64		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	555.20
65		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	555.20
66		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺	569.21
67		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺	555.20
68		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-甲醯胺	553.18
69		4-丁氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	553.22
70		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-甲醯胺	567.20
71		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-甲醯胺	567.20
72		4-(環丙基甲氧基)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	551.20

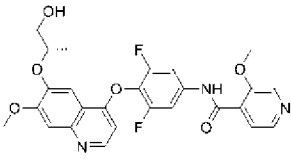
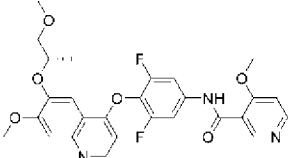
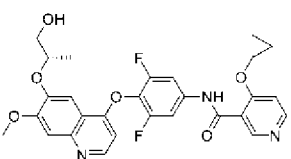
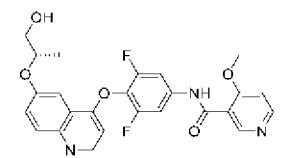
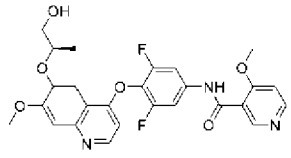
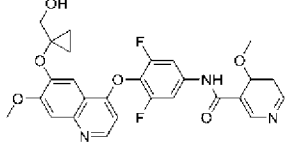
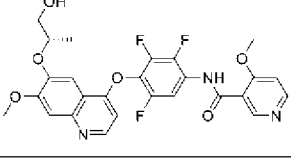
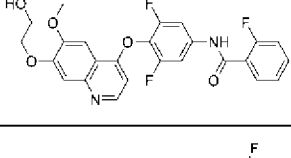
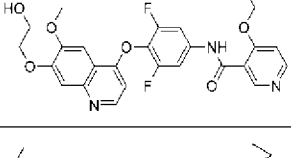
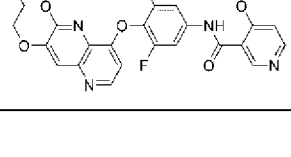
實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
73		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(丙-2-炔-1-基氧基)吡啶-3-甲醯胺	535.17
74		<i>N</i> -(4-(((7-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺	535.17
75		4-環丙氧基- <i>N</i> -(4-(((7-(2-(乙基胺基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-3-甲醯胺	551.20
76		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)嘧啶-5-甲醯胺	538.18
77		3-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶甲醯胺	537.19
78		2-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	537.19
79		2-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	507.18
80		3-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶甲醯胺	507.18
81		3-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-(((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)異菸鹼醯胺	507.18
82		<i>N</i> -[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺	539.20
83		4-環丙氧基- <i>N</i> -(2,3-二氟-4-(((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	537.19

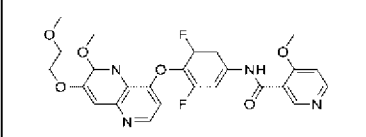
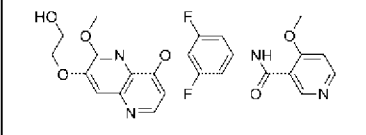
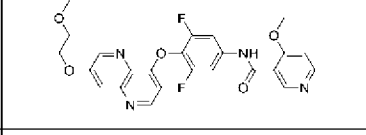
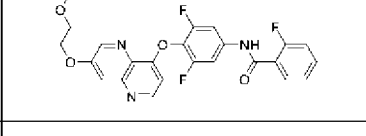
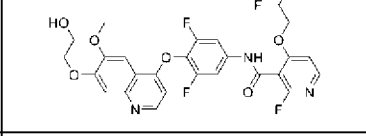
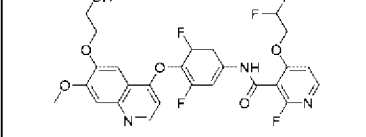
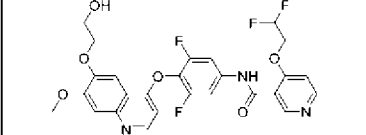
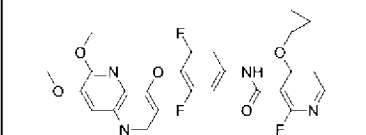
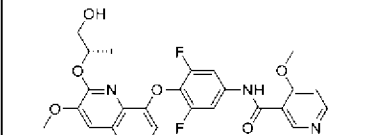
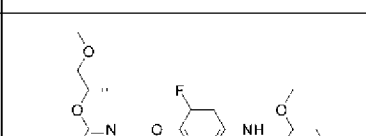
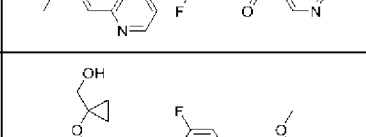
實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
84		4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	551.20
85		4-環丁氧基-N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	565.22
86		N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-甲醯胺	567.20
87		4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	507.18
88		N-(4-((7-((1-胺基環丙基)甲氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺	519.18
89		N-(4-((7-(氮雜環丁烷-3-基氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺	505.16
90		4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	464.13
91		4-環丙氧基-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-3-甲醯胺	494.14
92		4-環丙氧基-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2,3,5-三氟苯基)吡啶-3-甲醯胺	512.14
93		4-環丙氧基-N-(2,3,5-三氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	555.18
94		4-環丙氧基-N-(2,3,5-三氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	525.17

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
95		<i>N</i> -(4-(((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-甲酰胺	498.14
96		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-1,6-萘啶-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	465.13
97		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	524.16
98		(<i>S</i>)-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	538.17
99		(<i>R</i>)-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	538.17
100		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	494.14
101		(<i>R</i>)-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	508.16
102		(<i>S</i>)-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	508.16
103		(<i>R</i>)-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(3-羟基丁氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	552.19
104		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基-2-甲基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	522.18
105		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲酰胺	508.16

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
106		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	538.17
107		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	524.16
108		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	522.18
109		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟吡啶-3-甲醯胺	525.17
110		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟吡啶-3-甲醯胺	555.18
111		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	554.17
112		6-氯-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	571.15
113		6-氯-4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	541.14
114		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺	552.20
115		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲基吡啶-3-甲醯胺	521.19
116		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲基吡啶-3-甲醯胺	538.17

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
117		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲基吡啶-3-甲醯胺	551.20
118		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺	542.15
119		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-2-氟吡啶-3-甲醯胺	557.19
120		4-環丙氧基- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)塔吡-3-甲醯胺	509.16
121		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	498.14
122		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	498.14
123		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	512.16
124		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	512.16
125		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	526.17
126		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-{[6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	512.16

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
127		(S)-N-(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-甲氧基異菸鹼醯胺	512.16
128		(S)-N-(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	526.17
129		(S)-4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)菸鹼醯胺	538.17
130		(S)-N-(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	482.14
131		(R)-N-(3,5-二氟-4-{[6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	512.16
132		N-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羟基甲基)環丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	524.16
133		(S)-4-甲氧基-N-(2,3,5-三氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)菸鹼醯胺	530.15
134		N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟苯甲醯胺	485.12
135		N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺	548.14
136		4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺	539.17

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
137		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	513.15
138		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	499.14
139		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺	483.14
140		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-2-氟苯甲醯胺	470.12
141		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺	566.13
142		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-(2-羟基乙氧基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺	566.13
143		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-(2-羟基乙氧基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺	548.14
144		4-環丙氧基- <i>N</i> -(4-((6,7-二甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺	513.13
145		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	513.15
146		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	527.17
147		<i>N</i> -(3,5-二氟-4-((6-(1-羟基甲基)環丙氧基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺	525.15

實例編號	化合物結構	化合物名稱	確切質量 [M+H] ⁺
148		4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基 乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基) 吡啶-3-甲醯胺	525.15
149		4-環丙氧基-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉- 4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-3-甲醯 胺	495.14

化合物之製備

【0126】 根據熟習此項技術者已知之有機合成技術，以市售化學品及/或化學文獻中所描述之化合物為起始材料，製備本文所描述之合成化學反應中使用的化合物。「市售化學品」獲自標準商業來源，包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc.

(Rockville, MD)及Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

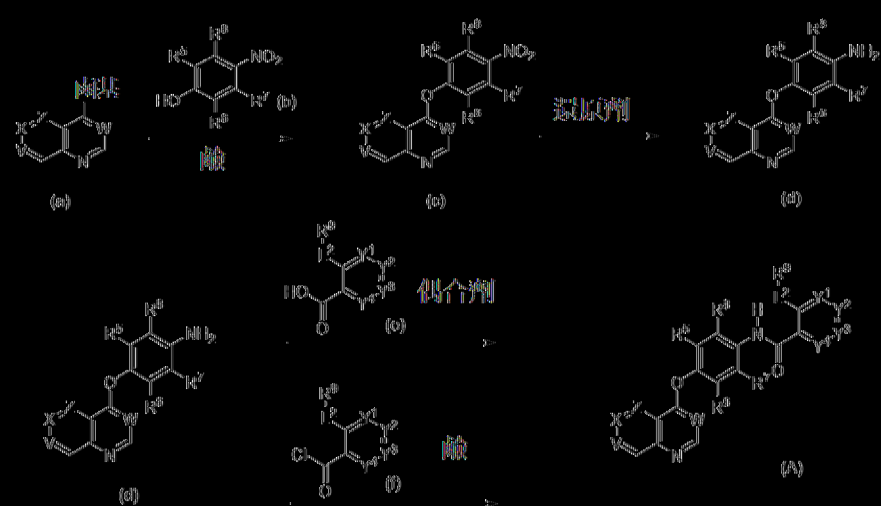
【0127】 詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的適合參考書及論文包括例如「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York ; S. R. Sandler等人, 「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983 ; H. O. House, 「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972 ; T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992 ; J. March, 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。詳述適用於製備本文所描述之化合物的反應物之合成或提及描述該製備之文章的其他適合參考書及論文包括例如Fuhrhop, J.及Penzlin G. 「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第二修訂及增訂版(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5 ; Hoffman, R.V. 「Organic Chemistry, An Intermediate Text」 (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5 ; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」 第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4 ; March, J. 「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」 第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2 ; Otera, J. (編輯) 「Modern Carbonyl Chemistry」 (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1 ; Patai, S. 「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」 (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9 ; Solomons, T. W. G. 「Organic Chemistry」 第7版(2000) John

Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0 ; Stowell, J.C., 「Intermediate Organic Chemistry」 第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2 ; 「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」 (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 8卷; 「Organic Reactions」 (1942-2000) John Wiley & Sons, 超過55卷 ; 及 「Chemistry of Functional Groups」 John Wiley & Sons, 73卷。

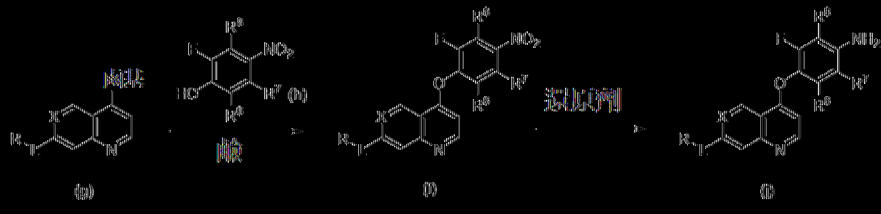
【0128】 可視情況經由已知化學品之索引以及經由線上資料庫(可聯繫美國化學學會(American Chemical Society), Washington, D.C.以獲得更多細節)鑑別特定的及類似的反應物，該等索引係由美國化學學會之化學摘要服務社(Chemical Abstract Service)製備，其可在大部分公共圖書館及大學圖書館獲得。已知但未列市購目錄的化學品視情況藉由常規化學品合成機構製備，其中許多標準化學品供應機構(例如以上所列的彼等機構)提供常規合成服務。適用於本文所描述之化合物之醫藥鹽之製備及選擇的參考文獻係P. H. Stahl及C. G. Wermuth 「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

【0129】 一般合成方法1 (下文)用於製備實例1-51、121-134、137-140、145-147。鹵基-雜環(a)與硝苯酚(b)在鹼，諸如DIEA (N,N-二異丙基乙胺)存在下反應，得到硝基化合物(c)。化合物(c)在Pd/C存在下用還原劑，諸如氫氣還原，得到胺化合物(d)。隨後，使用偶合劑，諸如HATU，將胺(d)與酸(e)偶合，得到式(A)之化合物。或者，使胺(d)與酸氯化物(f)在鹼，諸如DIEA存在下反應，得到具有式(A)之化合物。

一般合成方法1

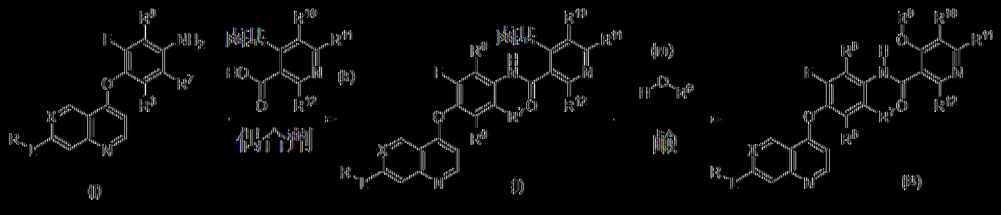


鹵代雜環(g)與2-氟-4-硝基酚(h)反應，得到醚(i)，使用一般合成方法1中描述的相同方法將其還原為胺(j)。



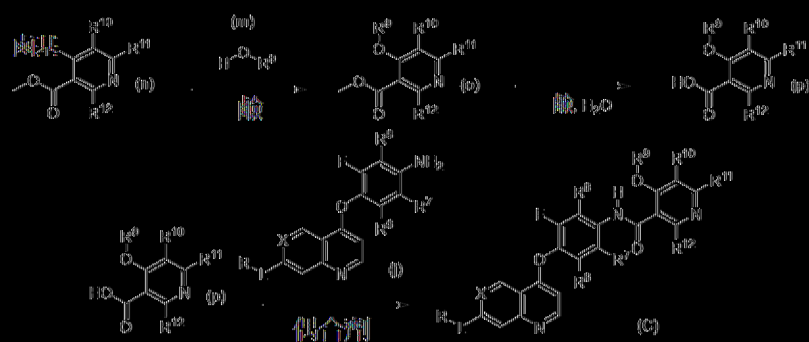
[(0130)] 一般合成方法2(下文)用於製備實例52、108、135、136及143。使用偶合劑，諸如HATU，將胺(j)與酸(k)偶合，得到(l)。接著使用鹼，諸如DBU，使化合物(l)與醇(m)反應，得到具有式(B)之化合物。

一般合成方法2



[(0131)] 一般合成方法3(下文)用於製備實例109、120、141、142、144、148、149。使用鹼，諸如DBU使酯(n)與醇(m)反應，得到中間物(o)，接著在水中用鹼，諸如氫氧化鋰將其皂化為酸(p)。隨後，使用偶合劑，諸如HATU將酸(p)與胺(j)偶合，得到具有式(C)之化合物。

一般合成方法3



〔0132〕 使用合適的起始材料，使用上文針對合成具有式(A)、(B)或(C)之化合物所述之一般合成方法1、2或3合成本文中由表1或式(I)、(II)、(III)或(IV)所述之MOET激酶抑制性化合物。

醫藥組合物

〔0133〕 在某些實施例中，本文所描述之MOET激酶抑制性化合物係作為純化學品投與。在其他實施例中，本文所描述之MOET激酶抑制性化合物與在所選投與途徑及標準藥學實踐的基礎上選擇的醫藥學上適合的或可接受的載劑(在本文中亦稱為醫藥學上適合的(或可接受的)賦形劑、生理學上適合的(或可接受的)賦形劑、或生理學上適合的(或可接受的)載劑)組合，如例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所描述。

〔0134〕 本文提供一種醫藥組合物，其包含至少一種如本文所描述之MOET激酶抑制性化合物或其立體異構物、醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。若載劑(或賦形劑)與組合物之其他成分相容且對組合物之接受者(亦即，個體或患者)無害，則該(等)載劑為可接受的或適合的。

〔0135〕 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

〔0136〕 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含

將式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0137】 在某些實施例中，如由式(I)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物所描述之MET激酶抑制性化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應中間物或合成副產物，該等其他有機小分子例如在合成方法之一或多個步驟中產生。

【0138】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0139】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0140】 在某些實施例中，如由式(II)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物所描述之MET激酶抑制性化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應中間物或合成副產物，該等其他有機小分子例如在合成方法之一或多個步驟中產生。

【0141】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0142】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0143】 在某些實施例中，如由式(III)或其醫藥學上可接受之鹽或

溶劑合物所描述之MET激酶抑制性化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應中間物或合成副產物，該等其他有機小分子例如在合成方法之一或多個步驟中產生。

【0144】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0145】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0146】 在某些實施例中，如由式(IV)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物所描述之MET激酶抑制性化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應中間物或合成副產物，該等其他有機小分子例如在合成方法之一或多個步驟中產生。

【0147】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0148】 一個實施例提供一種製備醫藥組合物之方法，該方法包含將表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0149】 在某些實施例中，如由表1或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物所描述之MET激酶抑制性化合物係實質上純的，因為其含有小於約5%、或小於約2%、或小於約1%、或小於約0.5%、或小於約0.1%之其他有機小分子，諸如未反應中間物或合成副產物，該等其他有機小分子例

如在合成方法之一或多個步驟中產生。

【0150】 適合之口服劑型包括例如硬或軟明膠、甲基纖維素或容易溶解於消化道中的另一適合材料之錠劑、丸劑、藥囊或膠囊。在一些實施例中，使用適合之無毒性固體載劑，其包括例如醫藥級之甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂及其類似者。(參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 第21版. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

【0151】 在一些實施例中，將如藉由式(I)、(II)、(III)或(IV)或表1所描述之MET激酶抑制性化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物調配用於藉由注射投與。在一些情況下，注射調配物為水性調配物。在一些情況下，注射調配物為非水調配物。在一些情況下，注射調配物為油類調配物，諸如芝麻油或其類似物。

【0152】 包含至少一種如本文所描述之MET激酶抑制性化合物之組合物之劑量視個體或患者(例如人類)病狀而不同。在一些實施例中，此類因素包括一般健康狀況、年齡及其他因素。

【0153】 以適於待治療(或待預防)之疾病的方式投與醫藥組合物。適當劑量及適合持續時間及投與頻率將藉由諸如以下因素來判定：患者病狀、患者疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法。一般而言，適當劑量及治療方案會提供呈足以提供治療效益及/或預防效益(例如經改良之臨床結果，諸如較頻繁的完全或部分緩解、或較長無病存活期及/或總存活期、或減輕症狀嚴重程度)之量的組合物。一般使用實驗模型及/或臨床試驗測定最佳劑量。最佳劑量視患者之身體質量、重量或血量而定。

【0154】 口服劑量通常在約1.0 mg至約1000 mg之範圍內，每天一至四次或更多次。

治療方法

【0155】 一個實施例提供一種式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0156】 一個實施例提供一種式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0157】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑，用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0158】 一個實施例提供一種式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【0159】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0160】 一個實施例提供一種式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0161】 一個實施例提供一種式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0162】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑，用於

治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0163】 一個實施例提供一種式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【0164】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0165】 一個實施例提供一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0166】 一個實施例提供一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0167】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑，用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0168】 一個實施例提供一種式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【0169】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0170】 一個實施例提供一種式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0171】 一個實施例提供一種式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0172】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑，用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0173】 一個實施例提供一種式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【0174】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0175】 一個實施例提供一種表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【0176】 一個實施例提供一種表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0177】 一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑，用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【0178】 一個實施例提供一種表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【0179】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方

法，其包含向該患者投與表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中，提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0180】 本文提供其中該醫藥組合物係經口投與的方法。本文提供其中該醫藥組合物係藉由注射投與的方法。

【0181】 一個實施例提供一種抑制MET激酶之方法，其包含使MET激酶與式(I)、(II)、(III)或(IV)或表1之化合物接觸。另一實施例提供抑制MET激酶之方法，其中MET激酶在活體內環境中進行接觸。另一實施例提供抑制MET激酶之方法，其中MET激酶在活體外環境中進行接觸。

【0182】 根據本發明，其他實施例及用途對於熟習此項技術者將顯而易見。以下實例僅為說明各種實施例而提供，而不應視為以任何方式限制本發明。

實例

I.化學合成

【0183】 在一些實施例中，本文所揭示之MET激酶抑制性化合物根據以下實例合成。如下文及本發明說明書通篇中所用，除非另有指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

°C 攝氏度

δ_H 自四甲基矽烷向低場以每百萬份中之份數為單位之化學位移

DCM 二氯甲烷(CH_2Cl_2)

DMF 二甲基甲醯胺

DMSO 二甲亞砜

EA 乙酸乙酯

ESI 電噴霧電離

Et 乙基

g 公克

h 小時

HPLC 高效液相層析

Hz 赫茲

J 耦合常數(在NMR光譜測定法中)

LCMS 液相層析質譜法

μ 微

m 多重峰(光譜)；公尺；毫

M 莫耳

M^+ 母分子離子

Me 甲基

MHz 兆赫茲

min 分鐘

mol 莫耳；分子(如以莫耳重量為單位)

mL 毫升

MS 質譜分析法

nm 奈米

NMR 核磁共振

pH 氫之電位；水溶液酸度或鹼度之量度

PE 石油醚

RT 室溫

s 單峰(光譜)

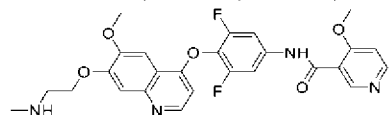
t 三重峰(光譜)

T 溫度

TFA 三氟乙酸

THF 四氫呋喃

【0184】 實例1：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0185】 步驟1：*N*-{2-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙基}-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0186】 在0℃下向經攪拌之*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(627 mg, 3.578 mmol)及4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇(500 mg, 2.385 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加三苯膦(1.25 g, 4.770 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(965 mg, 4.772 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈棕黃色油狀物之*N*-{2-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙基}-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(850 mg, 97%)。MS ESI $C_{18}H_{23}ClN_2O_4$ [$M + H$]⁺, 計算值367.13, 369.13 實驗值367.10, 369.10。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J =

4.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H)。

【0187】 步驟2：*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0188】 在室溫下向經攪拌之*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(500 mg, 1.363 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(286 mg, 1.636 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(5 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(528 mg, 4.089 mmol)。將所得混合物在140°C下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(100 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(3/7)溶離。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(370 mg, 54%)。MS ESI $C_{24}H_{25}F_2N_3O_7$ $[M + H]^+$, 計算值 506.17 實驗值 506.20； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.85 (2F)。

【0189】 步驟3：*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0190】 在室溫下向經攪拌之*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(380 mg, 0.752

mmol)於四氫呋喃(5 mL)及水(2.5 mL)中之混合物中添加鐵粉(210 mg, 3.760 mmol)及氯化銨(80 mg, 1.504 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(50 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(2/3/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(280 mg, 73%)。MS ESI $C_{24}H_{27}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值476.19 實驗值476.15; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.41-6.32 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.68 (2F)。

【0191】 步驟4： *N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0192】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基吡啶-3-甲酸(39 mg, 0.252 mmol)及*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲脲鎘六氟磷酸鹽(120 mg, 0.315 mmol)於*N*, *N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.210 mmol)及*N*, *N*-二異丙基乙胺(81 mg, 0.630 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌24小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓

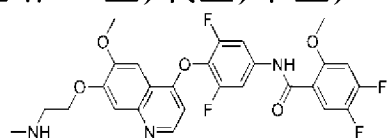
下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(1/6/2)溶離。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(100 mg, 78%)。MS ESI $C_{31}H_{32}F_2N_4O_7$ $[M + H]^+$, 計算值611.22 實驗值611.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 6H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.44-1.30 (m, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.60 (2F)。

【0193】 步驟5：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0194】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.164 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(0.4 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物(100 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μ m; 移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：22%至32% B於8分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(32.6 mg, 39%)。MS ESI $C_{26}H_{24}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值511.17 實驗值511.20; ^1H NMR (400

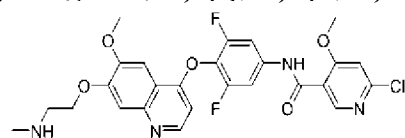
MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.67-8.57 (m, 2H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 6H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.58 (2F)。

【0195】 實例2：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4,5-二氟-2-甲氧基苯甲醯胺



【0196】 使用與實例1類似的方法合成。遵循之前描述的類似程序。灰白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.63 (2F), -131.31 (1F), -148.45 (1F)。

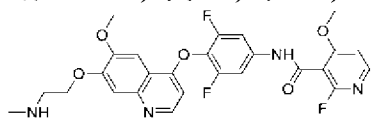
【0197】 實例3：6-氯-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0198】 使用與實例1類似的方法合成。獲得白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值545.13, 547.13 實驗值545.20, 547.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.3-8.65 (m, 2H), 7.7-7.76 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22

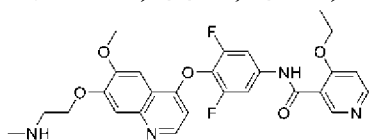
(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (m, t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.44 (2F)。

【0199】 實例4：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



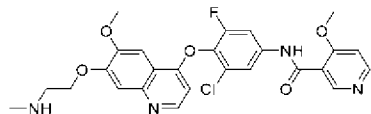
【0200】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值529.16 實驗值529.15； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.20-11.12 (m, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.33-8.21 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 6H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.53 (1F), -126.11 (2F)。

【0201】 實例5：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



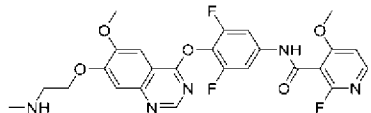
【0202】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值525.19 實驗值525.20。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.51 (2F)。

【0203】 實例6：*N*-(3-氯-5-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



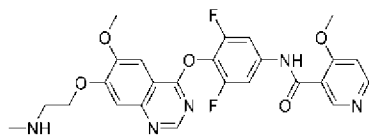
【0204】 使用與實例1類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{26}H_{24}ClFN_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值527.00, 529.00 實驗值527.20, 529.20。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。
 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -125.17 (1F)。

【0205】 實例7：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



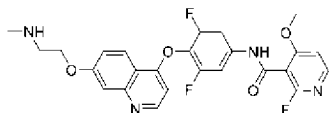
【0206】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{22}F_3N_5O_5$ $[M + H]^+$, 計算值530.16, 實驗值530.30； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)； ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.56 (1F), -125.40 (1F), -125.83 (1F)。

【0207】 實例8：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



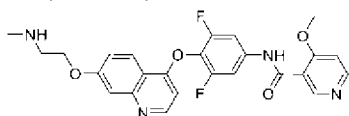
【0208】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{23}F_2N_5O_5$ $[M + H]^+$, 計算值512.17, 實驗值512.30; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.64-8.59 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.90 (2F)。

【0209】 實例9：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0210】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{21}F_3N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值499.15 實驗值499.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.56(1F), -126.28 (2F)。

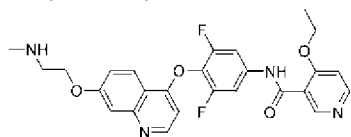
【0211】 實例10：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0212】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI

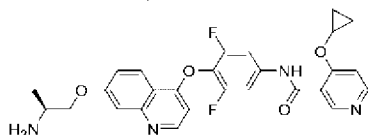
$C_{25}H_{22}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值481.16, 實驗值481.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H) 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.76 (2F)。

【0213】 實例11：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0214】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{24}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值495.18, 實驗值495.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.66-8.62 (m, 2H), 8.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -126.68(2F)。

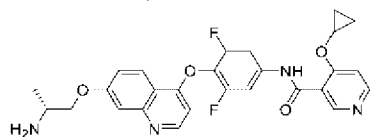
【0215】 實例12：(*S*)-*N*-(4-((7-(2-胺基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0216】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值507.18 實驗值507.15。 ^1H NMR (400

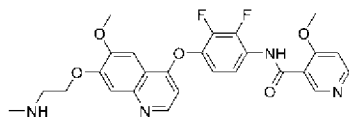
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.13-3.90 (m, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 1.14 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 0.92-0.78 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.67 (2F)。

【0217】 實例13：(R)-N-(4-((7-(2-胺基丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0218】 使用與實例1類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI C₂₇H₂₄F₂N₄O₄ [M + H]⁺, 計算值507.18, 實驗值507.10。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98-0.76 (m, 4H)。

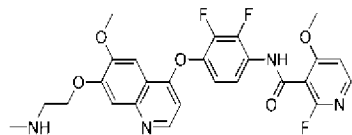
【0219】 實例14：N-(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0220】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₄F₂N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值511.17 實驗值511.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H),

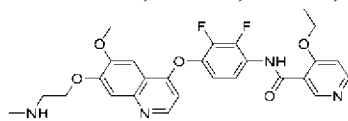
7.40-7.27 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -144.18 (1F), -152.75 (1F)。

【0221】 實例15：*N*-(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0222】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值529.16 實驗值529.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 6H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.71 (1F), -143.54 (1F), -152.46 (1F)。

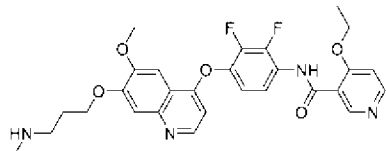
【0223】 實例16：*N*-(2,3-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0224】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M - H]^-$, 計算值523.19 實驗值523.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20-8.07 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.16 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.2$

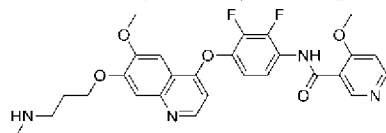
Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -146.26 (1F), -152.68 (1F)。

【0225】 實例17：*N*-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(甲基胺基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0226】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₈F₂N₄O₅. [M + H]⁺, 計算值539.20 實驗值539.35。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -150.01 (1F), -154.42 (1F)。

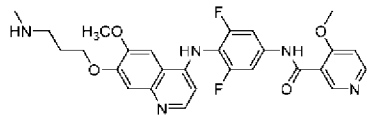
【0227】 實例18：*N*-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(甲基胺基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0228】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₇H₂₆F₂N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值525.20 實驗值525.15。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 4.05 (dd, *J* = 3.4, 1.6 Hz, 3H), 2.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (dd, *J* = 8.4, 3.4 Hz, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz,

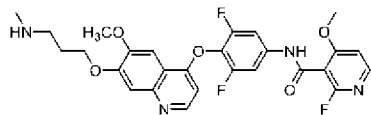
CD₃OD) δ -148.81(1F), -154.31(1F)。

【0229】 實例19：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)胺基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



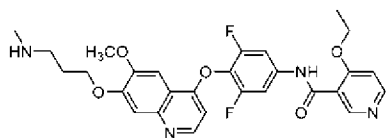
【0230】 使用與實例1類似的方法合成。淺棕色固體，呈TFA鹽狀。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.27 (brs, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.46 (brs, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.12 (brs, 2H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 2.18 (brs, 2H) ppm; ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -117.104. LCMS m/z : 524.59 [M+H]⁺

【0231】 實例20：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



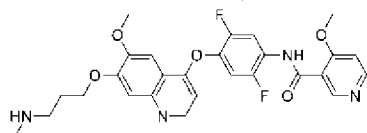
【0232】 使用與實例1類似的方法合成。淺棕色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.69 (brs, 1H), 8.59 (brs, 2H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 4.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.63 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.24 (brs, 1H) ppm; LCMS m/z : 543[M + H]⁺。

【0233】 實例21：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



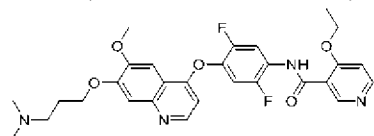
【0234】 使用與實例1類似的方法合成。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79-8.70 (m, 4H), 7.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (brs, 1H), 4.40-4.31 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.55 -3.38 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.23 (brs, 1H) ppm; LCMS *m/z*: 539 [M + H]⁺。

【0235】 實例22：N-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(甲基胺基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



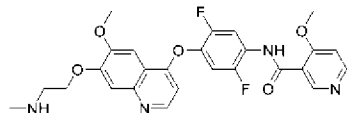
【0236】 使用與實例1類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI C₂₇H₂₆F₂N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值525.19 實驗值525.35。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.8, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.89 (1F), -132.81 (1F)。

【0237】 實例23：N-(4-((7-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2,5-二氟苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



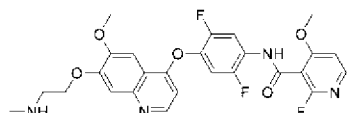
【0238】 使用與實例1類似的方法合成。淺棕色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; LCMS *m/z*: [M + H]⁺ 553。

【0239】 實例24：*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0240】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₄F₂N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值511.17 實驗值511.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127.00 (1F), -132.86 (1F)。

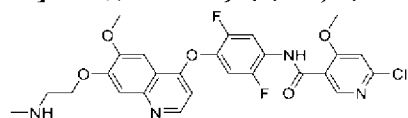
【0241】 實例25：*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-2-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0242】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₃F₃N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值529.16 實驗值529.20。¹H NMR (400

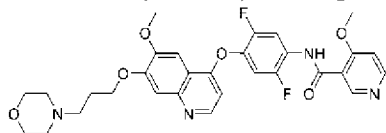
MHz, DMSO- d_6) δ 10.84-10.79 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J = 10.6, 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -72.69 (1F), -125.42 (1F), -132.70 (1F)。

【0243】 實例26：6-氯-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0244】 使用與實例1類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值545.13, 547.13 實驗值545.15, 547.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.40 (1F), -132.83 (1F)。

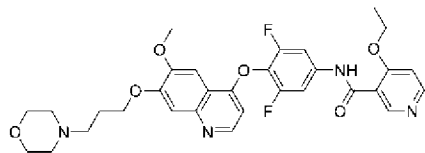
【0245】 實例27：*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0246】 4-甲氧基吡啶-3-甲酸(68 mg, 0.448 mmol)於乙酸乙酯中之溶液用丙烷膦酸環酐(2 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.2 mL)處理。將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著逐滴添加含2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯胺(100 mg, 0.224 mmol)之乙酸

乙酯(2 mL)。將所得混合物在70℃下攪拌12小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 19×250 mm, 10 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：44%至49% B於8分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈淺黃色固體狀之*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(34.4 mg, 26%)。MS ESI C₃₀H₃₀F₂N₄O₆ [M + H]⁺, 計算值581.21 實驗值581.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30-10.25 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.03-1.95 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.93 (1F), 132.86 (1F)。

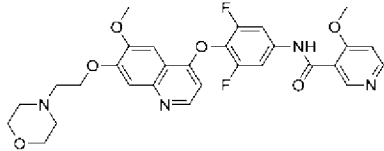
【0247】 實例28：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0248】 使用與實例27類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₃₁H₃₂F₂N₄O₆ [M + H]⁺, 計算值595.23 實驗值595.25；¹H NMR (400

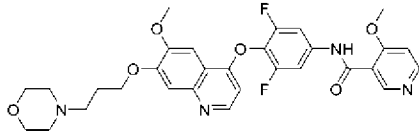
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.37-4.15 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 4H), 2.51-2.46 (m, 6H), 1.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -126.49 (2F)。

【0249】 實例29：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(咪啉-4-基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0250】 使用與實例27類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₉H₂₈F₂N₄O₆ [M + H]⁺, 計算值567.20 實驗值567.25；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.67-8.58 (m, 2H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.81 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.58 (2F)。

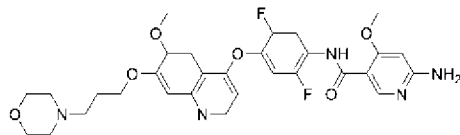
【0251】 實例30：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(*N*-咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0252】 使用與實例27類似的方法合成。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (t, *J* = 10.0, 2H), 8.51 (t, *J* = 11.6, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0, 1H), 6.61 (d,

$J = 5.2$, 1H), 4.23 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.60 (t, $J = 9.2$ Hz, 4H), 2.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.0 (t, $J = 13.6$ 2H) ppm; LCMS m/z : 581.48 $[M + H]^+$ 。

【0253】實例31：6-胺基-*N*-(2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(*N*-咪啉基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0254】步驟1：4-氯-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉

【0255】 將3-(咪啉-4-基)丙-1-醇(1.52 g, 10.49 mmol)及4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇(2.00 g, 9.541 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在0°C下在氮氣氛圍下攪拌20分鐘。在0°C下向以上混合物中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(3.86 g, 19.08 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氯-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉(2.66 g, 82%)。MS ESI $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$ $[M + H]^+$ ，計算值337.12, 339.12 實驗值337.10, 339.10。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 4H), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

【0256】步驟2：4-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉

【0257】 在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉(1.8 g, 5.34 mmol)及2,5-二氟-4-硝基苯酚(1.87 g, 10.21 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(20 mL)中之溶液中逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.38 g, 10.68 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在140°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用DCM/甲醇(10/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈棕色粗油狀物之4-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉(1.28 g, 50%)。MS ESI $C_{23}H_{23}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值476.16 實驗值476.15。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 3.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 5H), 3.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 5H), 2.67-2.65 (m, 2H)。

【0258】 步驟3：2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯胺

【0259】 在室溫下向經攪拌之4-(2,5-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉(1.28 g, 2.69 mmol)、鐵粉(375 mg, 6.730 mmol)及氯化銨(288 mg, 5.384 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液中添加水(4 mL)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲

醇(10/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯胺(820 mg，68%)。MS ESI $C_{23}H_{25}F_2N_3O_4$ $[M + H]^+$ ，計算值446.18 實驗值446.20。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。

【0260】 步驟4：6-氯-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0261】 將6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲酸(101 mg，0.539 mmol)於磷醯氯(260 mg，0.673 mmol)中之溶液在75℃下攪拌3小時，在室溫下向以上混合物中逐滴添加含*N,N*-二異丙基乙胺(0.3 mL)及2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯胺(200 mg，0.449 mmol)之二氯甲烷(3 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)純化，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氯-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(200 mg，72%)。MS ESI $C_{30}H_{29}ClF_2N_4O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值615.17, 617.17 實驗值615.20, 617.20。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.08-6.92 (m, 1H),

6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.92-3.74 (m, 5H), 2.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.28-2.14 (m, 2H)。

【0262】 步驟5：*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基-6-{{(4-甲氧基苯基)甲基}胺基}吡啶-3-甲醯胺

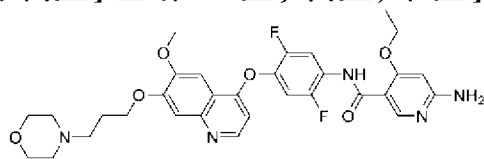
【0263】 將6-氯-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)-苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.163 mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(110 mg, 0.815 mmol)、BrettPhos (CAS:1070663-78-3) (17 mg, 0.033 mmol)、BrettPhos Pd G3 (CAS:1470372-59-8) (15 mg, 0.016 mmol)及三級丁醇鈉(32 mg, 0.326 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)純化，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之化合物*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)-苯基]-4-甲氧基-6-{{(4-甲氧基苯基)甲基}胺基}-吡啶-3-甲醯胺(60 mg, 51%)。MS ESI $C_{38}H_{39}F_2N_5O_7$ $[M + H]^+$, 計算值716.28 實驗值716.25。

【0264】 步驟6：6-胺基-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0265】 將*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基-6-{{(4-甲氧基苯基)甲基}胺基}吡啶-3-甲醯胺

(60 mg, 0.084 mmol)及三氟甲磺酸(0.5 mL)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌12小時。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)純化，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×15 mm, 5μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：28%至38% B於8分鐘內，38% B；波長：254/220 nm)，且收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之化合物6-胺基-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(4.2 mg, 8%)。MS ESI $C_{30}H_{31}F_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值596.22 實驗值596.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.52-8.40 (m, 3H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 3.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -130.61 (1F), -132.70 (1F)。

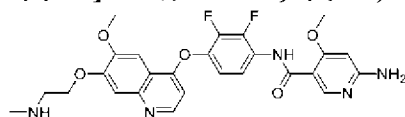
【0266】 實例32：6-胺基-*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(咪啉-4-基)丙氧基]-喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0267】 使用與實例31類似的方法合成。白色固體。MS ESI

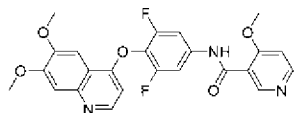
$C_{31}H_{33}F_2N_5O_6$ $[M + H]^+$, 計算值610.24 實驗值610.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.62-8.53 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -131.21 (1F), -132.43 (1F)。

【0268】 實例33：6-胺基-N-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0269】 使用與實例31類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{25}F_2N_5O_5$ $[M + H]^+$, 計算值526.18 實驗值526.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 2H), 8.19-8.04 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01-3.94 (m, 6H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -147.81 (1F), -153.14 (1F)。

【0270】 實例34：N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0271】 步驟1：4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉

【0272】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(200 mg，

0.894 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(187 mg, 1.073 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(5 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(346 mg, 2.682 mmol)。將所得混合物在140℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(30 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。獲得呈棕色固體狀之粗產物4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(330 mg, 90%)且不經進一步純化即用於下一步驟。MS ESI $C_{17}H_{12}BrF_2N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值363.07 實驗值363.05。

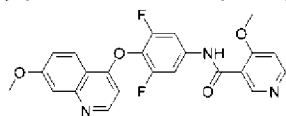
【0273】 步驟2：4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺

【0274】 在室溫下向經攪拌之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(330 mg, 0.806 mmol)於四氫呋喃(7 mL)及水(7 mL)中之溶液中添加鐵粉(225 mg, 4.030 mmol)及氯化銨(86 mg, 1.612 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/10)溶離。收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(180 mg, 67%)。MS ESI $C_{17}H_{14}F_2N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值333.10 實驗值333.10； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.95 (s, 6H). ^{19}F NMR (37MHz, DMSO- d_6) δ -129.14 (2F)。

【0275】 步驟3：*N*-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0276】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基吡啶-3-甲酸(92 mg, 0.600 mmol)及*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(171 mg, 0.450 mmol)於*N*, *N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加*N*, *N*-二異丙基乙胺(78 mg, 0.600 mmol)及4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(50 mg, 0.150 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱：C18管柱 120 g；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：80 mL/min；梯度：40%至80% B於30分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(22 mg, 31%)。MS ESI $C_{24}H_{19}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$ 計算值468.13 實驗值468.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.68-8.55 (m, 2H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 9H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.56 (2F)。

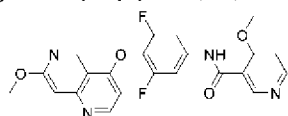
【0277】 實例35：*N*-{3,5-二氟-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0278】 使用與實例34類似的方法合成。白色固體。MS ESI

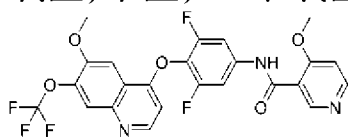
$C_{23}H_{17}F_2N_3O_4$ $[M + H]^+$, 計算值437.12 實驗值438.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.68-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35-7.18 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -127.17 (2F)。

【0279】 實例36：*N*-{3,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,6-噻啉-4-基)氧基]苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0280】 使用與實例34類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{22}H_{16}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值439.11 實驗值439.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.63 (2F)。

【0281】 實例37：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)噻啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0282】 步驟1：7-(溴二氟甲氧基)-4-氯-6-甲氧基噻啉

【0283】 在-60°C 下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基噻啉-7-醇(1.20 g, 5.72 mmol)及碳酸鉀(2.37 g, 17.17 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(120 mL)中之混合物中添加二溴二氟甲烷(2.40 g, 11.44 mmol)。將所得混合物在100°C 下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(300 mL)稀

釋。所得混合物用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之7-(溴二氟甲氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(238.2 mg，12%)。MS ESI $C_{11}H_7BrClF_2NO_2$ $[M + H]^+$ ，計算值337.90, 339.90 實驗值338.10, 340.10。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。

【0284】 步驟2：4-氯-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉

【0285】 將7-(溴二氟甲氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(238 mg，0.704 mmol)及四氟硼酸銀(274 mg，1.408 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：65%至85% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-氯-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉(130 mg，66%)。MS ESI $C_{11}H_7ClF_3NO_2$ $[M + H]^+$ ，計算值278.01, 280.01 實驗值278.20, 280.20。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。

【0286】 步驟3：4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉

【0287】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉(100 mg，0.360 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(75 mg，0.432 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(2 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(93 mg，0.720

mmol)。將所得混合物在140℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉(111 mg, 74%)。MS ESI $C_{17}H_9F_5N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值417.04 實驗值417.25。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.11 (s, 3H)。

【0288】 步驟4：3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯胺

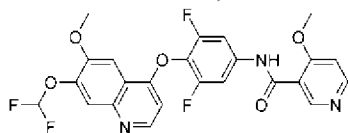
【0289】 在室溫下向經攪拌之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉(111 mg, 0.267 mmol)及Fe (74 mg, 1.335 mmol)於四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加氯化銨(28 mg, 0.534 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：65%至85% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯胺(93 mg, 90%)。MS ESI $C_{17}H_{11}F_5N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值387.27 實驗值387.30。

【0290】 步驟5：N-(3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-

基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0291】 在室溫下向經攪拌之3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯胺(90 mg, 0.233 mmol)及4-甲氧基吡啶-3-甲酸(71 mg, 0.466 mmol)於*N, N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N, N, N', N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(132 mg, 0.350 mmol)及*N, N*-二異丙基乙胺(90 mg, 0.699 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30*150 mm, 5 μ m；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：45%至55% B於8分鐘內，55% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：7；運作次數：0)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(13.5 mg, 11 %)。MS ESI C₂₄H₁₆F₅N₃O₅ [M + H]⁺, 計算值522.10 實驗值522.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.73-8.53 (m, 3H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57.01 (2F), -128.45 (3F)。

【0292】 實例38：N-(4-((7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0293】 步驟1：4-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉

【0294】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇(500 mg, 2.385 mmol)及2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(727 mg, 4.770 mmol)於*N, N*-二甲基

甲醯胺(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中逐份添加碳酸鉀(495 mg, 3.577 mmol)。將所得混合物在120°C下攪拌45分鐘。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 µm, 80 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；在42% B下收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之4-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉(69 mg, 11%)。MS ESI $C_{11}H_8ClF_2NO_2$ $[M + H]^+$, 計算值260.60 實驗值260.20。

【0295】 步驟2：4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉

【0296】 在室溫下向經攪拌之4-氯-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉(90 mg, 0.347 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(61 mg, 0.347 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(0.5 mL)中之溶液中逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(134 mg, 1.041 mmol)。將所得混合物在140°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 µm, 40 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至60% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉(47 mg, 34 %)。MS ESI $C_{17}H_{10}F_4N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值399.30 實驗值399.25。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.97-6.57 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H)。

【0297】 步驟3：4-{[7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯胺

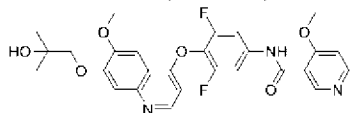
【0298】 在室溫下向經攪拌之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉(47 mg, 0.118 mmol)及鐵粉(27 mg, 0.472 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)及水(0.1 mL)中之溶液中逐份添加氯化銨(32 mg, 0.590 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物。將所得混合物過濾，濾餅用二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-{[7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯胺(15 mg, 35%)。MS ESI $C_{17}H_{12}F_4N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值369.30 實驗值369.25。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.98-6.42 (m, 2H), 6.42-6.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H)。

【0299】 步驟4：N-(4-{[7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0300】 在室溫下向經攪拌之4-{[7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯胺(15 mg, 0.041 mmol)、4-甲氧基吡啶-3-甲酸(8 mg, 0.049 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(24 mg, 0.061 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(16 mg, 0.123 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱 30×150mm 5 μm ；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：加60 mL/min；梯度：25%至30% B於12分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，

且凍乾，得到呈灰白色固體狀之*N*-(4-{[7-(二氟甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(2 mg, 8%)。MS ESI $C_{24}H_{17}F_4N_3O_5$ $[M + H]^+$ ，計算值504.40 實驗值504.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.66-8.59 (m, 3H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.66-7.26 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -82.82 (2F), -126.56 (2F)。

【0301】 實例39：N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0302】 步驟1：1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇

【0303】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇(500 mg, 2.385 mmol)及碳酸鉀(659 mg, 4.770 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺中之混合物中逐份添加2,2-二甲基環氧乙烷(206 mg, 2.862 mmol)。將所得混合物在120°C下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 80 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇(354 mg, 52%)。MS ESI $C_{14}H_{16}ClNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值282.08, 284.08 實驗值282.05, 284.05。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。

【0304】 步驟2：1-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-

基]氧基}-2-甲基丙-2-醇

【0305】 在室溫下向經攪拌之1-[(4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇(350 mg, 1.242 mmol)及2, 6-二氟-4-硝基苯酚(217 mg, 1.242 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮中之混合物中添加*N, N*-二異丙基乙胺(321 mg, 2.484 mmol)。將所得混合物在140℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：35%至75% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之1-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-2-醇(250 mg, 47%)。MS ESI $C_{20}H_{18}F_2N_2O_6$ $[M + H]^+$, 計算值421.37 實驗值421.30。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-8.12 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。

【0306】 步驟3：1-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-2-醇

【0307】 在室溫下向經攪拌之1-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-2-醇(250 mg, 0.595 mmol)及鐵粉(166 mg, 2.975 mmol)之混合物中添加碳酸氫銨(63 mg, 1.190 mmol)及水(2 mL)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。將所得混合物過濾，濾餅用甲醇(3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 80 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶

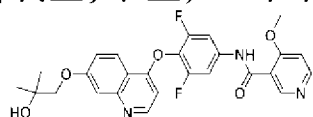
離劑B：乙腈；梯度：45%至65% B於25分鐘內；流速：50 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之1-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-2-醇(136 mg，58%)。MS ESI $C_{20}H_{20}F_2N_2O_4$ $[M + H]^+$ ，計算值391.14 實驗值391.35。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.33-6.43 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。

【0308】 步驟4：N-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0309】 在室溫下向經攪拌之1-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-2-醇(136 mg，0.348 mmol)及4-甲氧基吡啶-3-甲酸(64 mg，0.418 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺中之混合物中添加O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽(198 mg，0.522 mmol)及N, N-二異丙基乙胺(180 mg，1.392 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 19×250 mm, 10 μ m；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：甲醇；流速：25 mL/min；梯度：44%至64% B於8分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之化合物N-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基]氧基}-苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(23 mg，12%)。MS ESI $C_{27}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值526.51 實驗值526.25。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.69 (s, 1H) 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d,

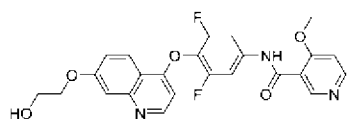
$J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.58 (2F)。

【0310】 實例40：N-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0311】 使用與實例39類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值496.16 實驗值496.20。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.51 (2F)。

【0312】 實例41：N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0313】 步驟1：2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]乙醇

【0314】 在 0°C 下向經攪拌之4-氯喹啉-7-醇(300 mg, 1.670 mmol)及三苯膦(657 mg, 2.505 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(675 mg, 3.340 mmol)及乙二醇(124 mg, 2.004 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/2)溶離，在減壓下濃縮，得到呈

淺黃色油狀物之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]乙醇(200 mg, 53%)。MS ESI $C_{11}H_{10}ClNO_2$ $[M + H]^+$. 計算值224.04, 226.04 實驗值224.10, 226.10。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.2, 4.2$ Hz, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H)。

【0315】 步驟2：2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇

【0316】 在室溫下向經攪拌之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]乙醇(200 mg, 0.894 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(188 mg, 1.073 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(4 mL)中之混合物中添加*N, N*-二異丙基乙胺(173 mg, 1.341 mmol)。將所得混合物在100°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至45% B於15分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈黃色固體狀之2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇(200 mg, 62%)。MS ESI $C_{17}H_{12}F_2N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值363.07 實驗值363.05。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -119.75 (2F)。

【0317】 步驟3：2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇

【0318】 在室溫下向經攪拌之2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇(200 mg, 0.552 mmol)於水(1 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之

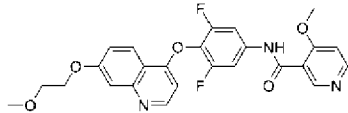
混合物中添加Fe (154 mg, 2.760 mmol)及氯化銨(59 mg, 1.104 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至50% B於25分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇(50 mg, 27%)。MS ESI $C_{17}H_{14}F_2N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值332.10 實驗值333.05。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -129.34 (2F)。

【0319】 步驟4：N-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0320】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基吡啶-3-甲酸(27 mg, 0.180 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(86 mg, 0.225 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加N, N-二異丙基乙胺(49 mg, 0.375 mmol)及2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙醇(50 mg, 0.150 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 19×250 mm, 10 μ m；移動相A：水(10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：42%至45% B於4.5分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍

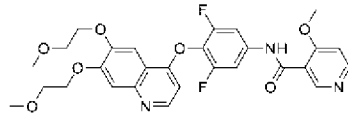
乾，得到呈白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(1.3 mg，2%)。MS ESI $C_{24}H_{19}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$ ，計算值468.13 實驗值468.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.69-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.76(2F)。

【0321】 實例42：N-(3,5-二氟-4-{[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0322】 使用與實例41類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{21}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$ ，計算值482.14 實驗值482.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.67-8.63 (m, 2H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.77 (2F)。

【0323】 實例43：N-(4-((6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0324】 步驟1：4-氯喹啉-6,7-二醇

【0325】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(5.00 g，
第 107 頁(發明說明書)

22.35 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中逐滴添加三溴化硼(21 mL, 223.55 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。反應藉由在0°C下添加甲醇(100 mL)來淬滅。混合物在減壓下濃縮。殘餘產物藉由逆相層析純化, 用30%乙腈/水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)溶離, 且收集含有所需產物之溶離份, 在減壓下濃縮, 得到呈棕色固體狀之4-氯喹啉-6,7-二醇(4 g, 91%)。MS ESI $C_9H_6ClNO_2$ $[M + H]^+$, 計算值196.01, 198.01 實驗值195.90, 197.90。

【0326】 步驟2：4-氯-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉

【0327】 在室溫下向經攪拌之4-氯喹啉-6,7-二醇(2.00 g, 10.22 mmol)及2-溴乙基甲基醚(3.55 g, 25.56 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.24 g, 30.67 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(4×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後, 在減壓下濃縮濾液。殘餘產物藉由逆相層析純化, 用50%乙腈/水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)溶離, 且收集含有所需產物之溶離份, 且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之4-氯-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉(800 mg, 25%)。MS ESI $C_{15}H_{18}ClNO_4$ $[M + H]^+$, 計算值312.09, 314.09 實驗值312.30, 314.30。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 4H), 3.94-3.86 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)。

【0328】 步驟3：4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉

【0329】 在室溫下向經攪拌之4-氯-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉

(0.50 g, 1.60 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(0.34 g, 1.925 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(0.5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.62 g, 4.81 mmol)。將所得混合物在140℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘產物藉由逆相層析純化, 用45%乙腈/水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)溶離, 且收集含有所需產物之溶離份, 在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉(490 mg, 68%)。MS ESI $C_{21}H_{20}F_2N_2O_7$ $[M + H]^+$, 計算值451.12, 實驗值451.35。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 4H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.52 (s, 6H)。

【0330】 步驟4：4-{{6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基}氧基}-3,5-二氟苯胺

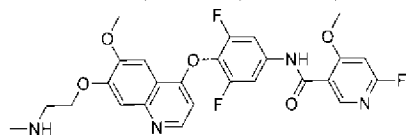
【0331】 在室溫下向經攪拌之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉(0.20 g, 0.44 mmol)及鐵(0.12 g, 2.22 mmol)於四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.11 g, 2.220 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物, 用甲醇(3×100 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。殘餘產物藉由逆相層析純化, 用45%乙腈/水(外加0.05%碳酸氫銨)溶離, 且收集含有所需產物之溶離份, 在減壓下濃縮, 得到呈白色固體狀之4-{{6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基}氧基}-3,5-二氟苯胺(180 mg, 96%)。MS ESI $C_{21}H_{22}F_2N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值421.15 實驗值421.35。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.42-6.31 (m, 2H), 4.39-4.31 (m, 4H), 3.91-3.90 (m,

4H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)。

【0332】 步驟5：N-(4-{[6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0333】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基吡啶-3-甲酸(27 mg, 0.170 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(90 mg, 0.231 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(46 mg, 0.35 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。在室溫下向以上混合物中添加4-{[6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯胺(50 mg, 0.112 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。粗產物(40 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：31%至41% B於8分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之N-(4-{[6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(14.2 mg, 21%)。MS ESI $C_{28}H_{27}F_2N_3O_7$ $[M + H]^+$ ，計算值556.18，實驗值556.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)。 ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) -126.57 (2F)。

【0334】 實例44：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0335】 步驟1：6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯

【0336】 在室溫下向經攪拌之6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(1 g, 4.96 mmol)於二甲亞碲(20 mL)中之混合物中逐份添加群落刺激因子(3.77 g, 24.80 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物過濾，濾餅用二甲亞碲(10 mL)洗滌。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至50% B於25分鐘內；流速：70 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(380 mg, 41%)。MS ESI C₈H₈FNO₃ [M + H]⁺, 計算值186.05, 實驗值186.20。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

【0337】 步驟2：6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸

【0338】 在室溫下向經攪拌之6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(380 mg, 2.052 mmol)於水(2 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之混合物中逐份添加氫氧化鋰(245 mg, 10.230 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。殘餘物用鹽酸酸化至pH 5。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L甲酸)；溶離劑B：乙腈；梯度：15%至35% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離

份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸(120 mg，34%)。MS ESI $C_7H_6FNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值172.03 實驗值172.00。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)。

【0339】 步驟3：*N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

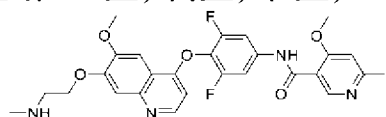
【0340】 在室溫下向經攪拌之6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲酸(120 mg，0.701 mmol)及丙基膦酸酐(1 N於乙酸乙酯中，2 mL)於乙酸乙酯(2 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(181 mg，1.400 mmol)及*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(266 mg，0.559 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。所得混合物用水(100 mL)稀釋。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH 8。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：55%至75% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(150 mg，34%)。MS ESI $C_{31}H_{31}F_3N_4O_7$ $[M + H]^+$ ，計算值629.21，實驗值629.05。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H),

4.21 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0341】 步驟4：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽

【0342】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-({4-[2,6-二氟-4-(6-氟-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(150 mg, 0.239 mmol)於二噁烷(4 mL)中之混合物中逐滴添加鹽酸(氣體, 4 N於1,4-二噁烷中, 1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L鹽酸)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽(33 mg, 26%)。MS ESI C₂₆H₂₃F₃N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值529.16, 實驗值529.30。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.92-8.84 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.71 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.71 (s, 3H)。¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆) δ -62.94 (1F), -126.40 (2F)。

【0343】 實例45：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0344】 步驟1：4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯

【0345】 在室溫下向經攪拌之6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(600

mg, 2.976 mmol)及甲基硼酸(methylboronic acid) (534 mg, 8.928 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加碳酸鉍(2909 mg, 8.928 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鉀(II) (218 mg, 0.298 mmol)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，矽膠；移動相，乙腈/水，0%至10% B於20 min內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(133 mg, 25%)。MS ESI $C_9H_{11}NO_3$ $[M + H]^+$, 計算值182.07 實驗值182.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)。

【0346】 步驟2：4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸

【0347】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(130 mg, 0.717 mmol)於水(2 mL)及四氫呋喃(4 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰(172 mg, 7 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，矽膠；移動相，乙腈/水，40%至60% B於4.5分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸(100 mg, 83%)。MS ESI $C_8H_9NO_3$ $[M + H]^+$, 計算值167.06 實驗值168.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

【0348】 步驟3：N-[2-({4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-N-甲基胺甲酸三級丁酯

【0349】 在室溫下向經攪拌之O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N',

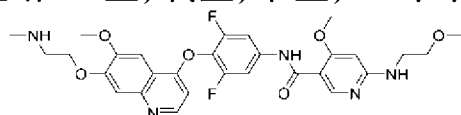
N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽(299 mg, 0.789 mmol)及*N*-(2-([4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基)乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(250 mg, 0.526 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中添加4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸(105 mg, 0.631 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(170 mg, 1.315 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析在以下條件下純化：管柱，矽膠；移動相，乙腈/水，40%至60% B於4.5分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-[2-([4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)-苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(50 mg, 15%)。MS ESI $C_{32}H_{34}F_2N_4O_7$ $[M + H]^+$, 計算值625.24 實驗值625.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 3.65 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.72 (2F)。

【0350】 步驟4：*N*-[3,5-二氟-4-([6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基]氧基)苯基]-4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-甲醯胺

【0351】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-([4-[2,6-二氟-4-(4-甲氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(50 mg, 0.080 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中添加含鹽酸(氣體)之1,4-二噁烷(0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：

XBridge Shield RP18 OBD管柱, 19×250 mm, 10μm；移動相A：水(10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：甲醇 --HPLC；流速：25 mL/min；梯度：53%至63% B於8分鐘內，63% B；波長：254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基-6-甲基-吡啶-3-甲醯胺(16.2 mg，38%)。MS ESI C₂₇H₂₆F₂N₄O₅ [M + H]⁺，計算值525.19 實驗值482.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 3.12 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.72 (2F)。

【0352】實例46：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-6-((2-甲氧基乙基)胺基)吡啶-3-甲醯胺



【0353】步驟1：*N*-[2-({4-[4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0354】在室溫下向經攪拌之*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(300 mg，0.631 mmol)及6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲酸(142 mg，0.757 mmol)於*N*, *N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之混合物中添加*O*-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(360 mg，0.947 mmol)及*N*, *N*-二異丙基乙胺(408 mg，3.155 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，在減

壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-[2-({4-[4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(343 mg，84%)。MS ESI $C_{31}H_{31}ClF_2N_4O_7$ $[M + H]^+$ ，計算值645.18，647.18 實驗值645.55，647.55。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.25 (d, J = 34.5 Hz, 5H), 4.07 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0355】 步驟2：*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-{4-甲氧基-6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-醯胺基}苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

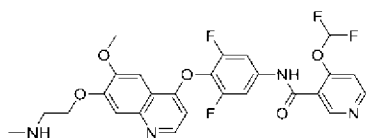
【0356】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-({4-[4-(6-氯-4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(350 mg，0.543 mmol)及2-甲氧基乙-1-胺(122 mg，1.629 mmol)於二噁烷(7 mL)中之混合物中添加BrettPhos (CAS:1070663-78-3) (58 mg，0.109 mmol)及BrettPhos Pd G3 (CAS:1470372-59-8) (49 mg，0.054 mmol)。將所得混合物在90℃下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-{4-甲氧基-6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-醯胺基}苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(80 mg，21%)。MS ESI $C_{34}H_{39}F_2N_5O_8$ $[M + H]^+$ ，計算值684.28 實驗值684.60。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 6.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19-4.02 (m,

6H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0357】 步驟3：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-甲氧基-6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-甲醯胺

【0358】 將含*N*-(2-{[4-(2,6-二氟-4-{4-甲氧基-6-[(2-甲氧基乙基)胺基]-吡啶-3-醯胺基}-苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(80 mg, 0.117 mmol)之鹽酸(氣體)於1,4-二噁烷(1 mL)及二噁烷(1 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30*150 mm, 5 μ m；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：25%至35% B於8分鐘內，35% B；波長：254/220 nm；RT1(min)：7；運作次數：0)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)-苯基]-4-甲氧基-6-[(2-甲氧基乙基)胺基]吡啶-3-甲醯胺(19.7 mg, 29%)。MS ESI $C_{29}H_{31}F_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值584.22 實驗值584.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -127.19 (2F)。

【0359】 實例47：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0360】 步驟1：*N*-{2-[(4-{4-[4-(二氟甲氧基)吡啶-3-醯胺基]-2,6-二氟苯氧基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙基}-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

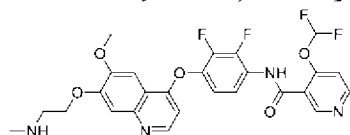
【0361】 在室溫下向經攪拌之 N -[2-({4-[2,6-二氟-4-(4-羥基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]- N -甲基胺甲酸三級丁酯(90 mg, 0.151 mmol)及2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(46 mg, 0.302 mmol)於水(0.2 mL)及 N,N -二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(31 mg, 0.226 mmol)。將所得混合物在120°C下攪拌45分鐘。使混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈黃色固體狀之 N -{2-[(4-{4-[4-(二氟甲氧基)吡啶-3-醯胺基]-2,6-二氟-苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]- N -甲基胺甲酸三級丁酯(45 mg, 46%)。MS ESI $C_{31}H_{30}F_4N_4O_7$ $[M + H]^+$, 計算值647.21 實驗值647.55。

【0362】 步驟2：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺

【0363】 *N*-{2-[(4-{4-[4-(二氟甲氧基)吡啶-3-醯胺基]-2,6-二氟苯氧基}-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基]乙基}-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(45 mg, 0.070 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液添加鹽酸(氣體, 4 N於1,4-二噁烷中, 1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物在減壓下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱: XBridge Prep Phenyl OBD 管柱, 19×250 mm, 5 μm; 移動相A: 水(外加10 mmol/L碳酸氫銨), 移動相B: MeOH; 流速: 25 mL/min; 梯度: 30%至70% B於12分鐘內; 偵測器: UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份, 濃縮, 且凍乾, 得

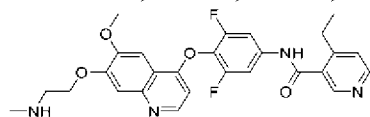
到呈白色固體狀之*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)-乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺(11.9 mg, 31%)。MS ESI $C_{26}H_{22}F_4N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值547.15 實驗值547.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.06-7.66 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.46 (2F), -94.62 (2F)。

【0364】 實例48：*N*-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0365】 使用與實例47相同的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{22}F_4N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值547.15 實驗值547.15。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.40-8.34 (m, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -96.55 (2F), -150.61 (1F), -154.53 (1F)。

【0366】 實例49：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙基吡啶-3-甲醯胺



【0367】 步驟1：4-乙基菸鹼酸甲酯

【0368】 在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之4-氯吡啶-3-甲酸甲酯(500 mg, 2.914 mmol)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(898 mg, 5.828 mmol)及磷酸鉀(1.86 g, 8.742 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加Pd₂(dba)₃ (CAS: 60748-47-2 g, 531 mg, 0.583 mmol)及XantPhos (CAS: 161265-03-8, 139 mg, 0.291 mmol)。將所得混合物在90°C下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫，減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之4-乙基菸鹼酸甲酯(316 mg, 72%)。MS ESI C₉H₉NO₂ [M + H]⁺, 計算值164.20 實驗值164.10。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)。

【0369】 步驟2：4-乙基吡啶-3-甲酸甲酯

【0370】 在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之4-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(316 mg, 1.937 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中逐份添加鈀/碳(272 mg, 1.937 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。過濾所得混合物，濾餅用甲醇(3×50 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之4-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(285 mg, 89%)。MS ESI C₉H₁₁NO₂ [M + H]⁺, 計算值166.20 實驗值166.30。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0371】 步驟3：4-乙基吡啶-3-甲酸

【0372】 在室溫下向經攪拌之4-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(285 mg, 1.725 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)及水(1.5 mL)中之溶液中逐份添加氫氧化鋰(165 mg, 6.900 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫，且用濃鹽酸酸化至pH 6。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 80 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；在42% B下收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之4-乙基吡啶-3-甲酸(252 mg, 96%)。MS ESI $C_8H_9NO_2$ $[M + H]^+$ ，計算值152.20 實驗值152.25。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.06 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0373】 步驟4：*N*-[2-({4-[4-(4-乙基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0374】 在室溫下向經攪拌之4-乙基吡啶-3-甲酸(230 mg, 1.522 mmol)、*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(362 mg, 0.761 mmol)及*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(868 mg, 2.283 mmol)於*N*, *N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中之溶液中添加*N*, *N*-二異丙基乙胺(590 mg, 4.566 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；在42% B下收集

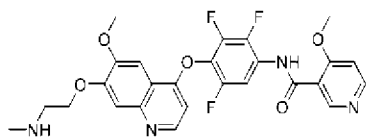
所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之*N*-[2-({4-[4-(4-乙基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(39.8 mg，4%)。MS ESI $C_{32}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值609.70 實驗值609.50。

【0375】 步驟5：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-乙基吡啶-3-甲醯胺

【0376】 在0℃下向經攪拌之*N*-[2-({4-[4-(4-乙基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-6-甲氧基-喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(39 mg，0.064 mmol)於二噁烷(1 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(氣體，4 N於1,4-二噁烷中，0.6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物在減壓下濃縮。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L 碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：36%至46% B於8分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈灰白色固體狀之*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基-胺基)-乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-乙基吡啶-3-甲醯胺(16 mg，50%)。MS ESI $C_{27}H_{26}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$ ，計算值509.50 實驗值509.30。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.03-2.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.40 (2F)。

【0377】 實例50：4-甲氧基-*N*-(2,3,5-三氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基

胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0378】 步驟1：*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,3,6-三氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0379】 將*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(300 mg, 0.631 mmol) (來自實例1)及 Selectfluor (224 mg, 0.632 mmol)之溶液於乙腈(2 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中在室溫下攪拌16小時。混合物在室溫下用水淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈棕黃色固體狀之*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,3,6-三氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(70 mg, 22%)。MS ESI $C_{24}H_{26}F_3N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值494.18 實驗值494.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

【0380】 步驟2：*N*-[2-({6-甲氧基-4-[2,3,6-三氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0381】 將4-甲氧基吡啶-3-甲酸(44 mg, 0.287 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(37 mg, 0.286 mmol)於丙基膦酸酐(1 N於乙酸乙酯中, 1 mL)中

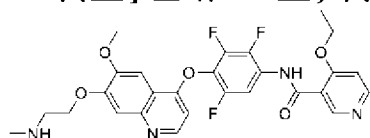
之溶液在室溫下攪拌20分鐘，接著在室溫下添加*N*-(2-{[4-(4-胺基-2,3,6-三氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基}乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(70 mg, 0.142 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。混合物用飽和碳酸氫鈉(水溶液)鹼化至pH 8。所得混合物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-[2-({6-甲氧基-4-[2,3,6-三氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(30 mg, 33%)。MS ESI $C_{31}H_{31}F_3N_4O_7$ $[M + H]^+$, 計算值629.21 實驗值629.20。

【0382】 步驟3：4-甲氧基-*N*-[2,3,5-三氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-吡啶-3-甲醯胺

【0383】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-({6-甲氧基-4-[2,3,6-三氟-4-(4-甲氧基吡啶-3-醯胺基)苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(30 mg, 0.048 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加鹽酸(氣體, 4 N於1,4-二噁烷中, 0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物(30 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：24%至34% B於8分鐘內，34% B；偵測器：UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-*N*-[2,3,5-三氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺(8 mg, 31%)。MS ESI $C_{26}H_{23}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值529.16 實驗

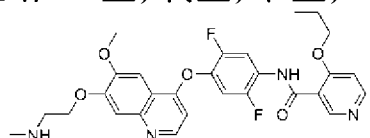
值529.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.73(1H), -149.78(2H)。

【0384】 實例51：4-乙氧基-*N*-[2,3,5-三氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0385】 使用針對實例50所描述之相同方法合成。白色固體。MS ESI C₂₇H₂₅F₃N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值543.18 實驗值543.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34-8.25 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.24-4.22 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.54-1.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -131.40 (1F), -149.82 (1F), -151.73 (1F)。

【0386】 實例52：*N*-(2,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0387】 步驟1：*N*-[2-({4-[4-(4-氯吡啶-3-醯胺基)-2,5-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯

【0388】 在室溫下向經攪拌之*N*-(2-([4-(4-胺基-2,5-二氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基)-乙基)-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(500 mg, 1.052 mmol)及4-氯吡啶-3-羰基氯(370 mg, 2.104 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(272 mg, 2.104 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用水淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(1×20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，且收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之*N*-[2-([4-(4-氯吡啶-3-醯胺基)-2,5-二氟苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(520 mg, 80%)。MS ESI $C_{30}H_{29}ClF_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值615.17, 617.17 實驗值615.40, 617.40。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

【0389】 步驟2：(2-((4-(2,5-二氟-4-(4-丙氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)乙基)(甲基)胺甲酸三級丁酯

【0390】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2-([4-(4-氯吡啶-3-醯胺基)-2,5-二氟苯氧基]-6-甲氧基-喹啉-7-基)氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(100 mg, 0.163 mmol)及丙醇(98 mg, 1.630 mmol)於二甲亞碲(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(65 mg, 1.630 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純

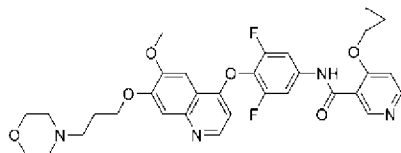
化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：40%至80% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm。收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之(2-((4-(2,5-二氟-4-(4-丙氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)乙基)(甲基)-胺甲酸三級丁酯(24 mg, 27%)。MS ESI $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值639.20 實驗值639.30。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.57-8.49 (m, 1H), 8.43 (dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.23 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 9H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0391】 步驟3：*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺

【0392】 在室溫下向經攪拌之*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)-苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺(20 mg, 0.037 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加鹽酸(氣體, 4 N於1,4-二噁烷中, 0.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物(20 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱, 30×150 mm, 5 μm ；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：40%至55% B於8分鐘內；偵測器：UV 254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-[2,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基

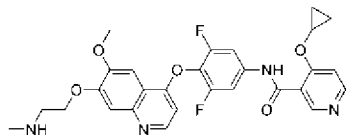
胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺(11 mg, 54%)。MS ESI $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值539.20 實驗值539.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 12.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34-4.17 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -128.60 (1F), -132.50 (1F)。

【0393】 實例53：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[3-(喹啉-4-基)丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



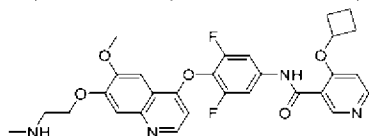
【0394】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{32}H_{32}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值607.23 實驗值607.20； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 0.94-0.75 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.25 (2F)。

【0395】 實例54：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



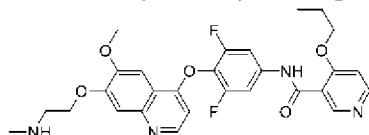
【0396】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值537.19 實驗值537.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.69-8.60 (m, 2H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.61-7.41 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

【0397】 實例55：4-環丁氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



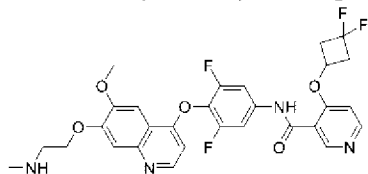
【0398】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{29}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M - H]^-$, 計算值549.20, 實驗值549.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

【0399】 實例56：*N*-[3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基)氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺



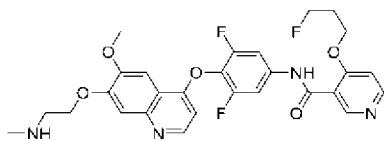
【0400】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值539.20 實驗值539.25; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21-4.19 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48 (2F)。

【0401】 實例57：N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(3,3-二氟環丁氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0402】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{29}H_{26}F_4N_4O_5$ $[M + H]^+$ 計算值587.18 實驗值587.20。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55-7.76 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ -86.90 (1F), -97.00 (1F), 127.95 (2F)。

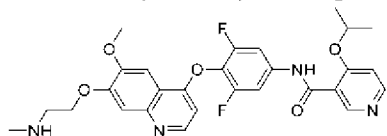
【0403】 實例58：N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(3-氟丙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0404】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI

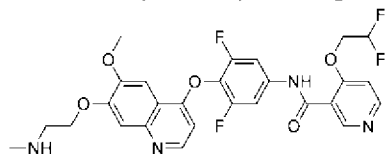
$C_{28}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值557.19 實驗值557.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.47 (2F), -126.15 (1F)。

【0405】 實例59：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-異丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0406】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值539.20 實驗值539.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48 (2F)。

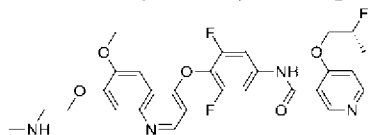
【0407】 實例60：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0408】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI

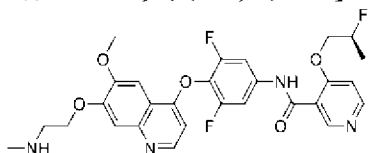
$C_{27}H_{24}F_4N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值561.17 實驗值561.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63-6.32 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.89 (2F), -126.45 (2F)。

【0409】 實例61：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-[(2*R*)-2-氟丙氧基]吡啶-3-甲醯胺



【0410】 使用與實例52類似的方法合成，並進行對掌性純化。獲得白色固體。MS ESI $C_{28}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值557.19 實驗值557.15； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25-5.00 (m, 1H), 4.49-4.26 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (dd, $J = 6.8, 6.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48 (1F), -178.30 (2F)。

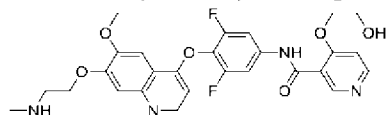
【0411】 實例62：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-[(2*S*)-2-氟丙氧基]吡啶-3-甲醯胺



【0412】 使用與實例52類似的方法合成，並進行對掌性純化。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值557.19 實驗值557.15； ^1H

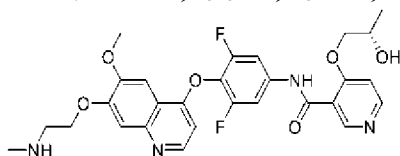
NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.25-5.00 (m, 2H), 4.49-4.26 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (dd, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.48 (1F), -178.30 (2F)。

【0413】 實例63：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0414】 使用與實例52類似的方法合成。黃色固體。MS ESI C₂₇H₂₆F₂N₄O₆ [M + H]⁺ 計算值541.18 實驗值541.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.48 (2F)。

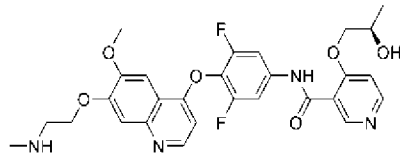
【0415】 實例64：*(S)*-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0416】 使用與實例52類似的方法合成，並進行對掌性純化。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₈F₂N₄O₆ [M + H]⁺，計算值555.20 實驗值555.15。¹H

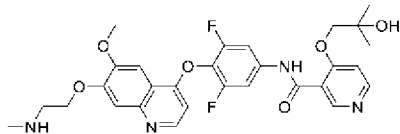
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48 (2F)。

【0417】 實例65：(*R*)-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0418】 使用與實例52類似的方法合成，並進行對掌性純化。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{28}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值555.20 實驗值555.15；¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.47 (2F)。

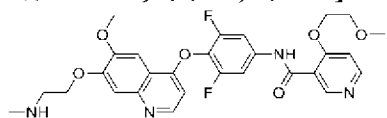
【0419】 實例66：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0420】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{29}H_{30}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值569.21 實驗值569.25。¹H NMR (400

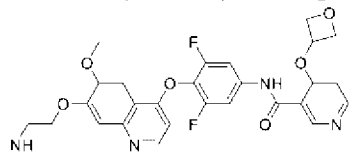
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.46 (2F)。

【0421】 實例67：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0422】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₈F₂N₄O₆ [M + H]⁺, 計算值555.20 實驗值555.35。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.25-4.53 (m, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64-3.88 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.48 (2F)。

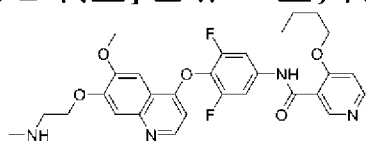
【0423】 實例68：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0424】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₆F₂N₄O₆ [M + H]⁺ 計算值553.18 實驗值553.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d,

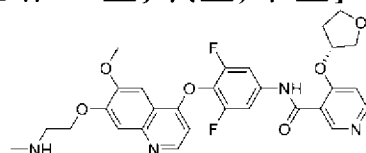
$J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

【0425】實例69：4-丁氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0426】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值553.22 實驗值553.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (m, $J = 6.8, 6.2$ Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.50 (2F)。

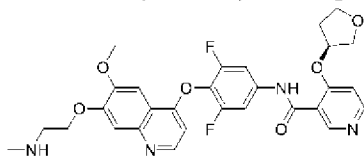
【0427】實例70：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-[(3*R*)-氧雜環戊-3-基氧基]吡啶-3-甲醯胺



【0428】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值567.20 實驗值567.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H),

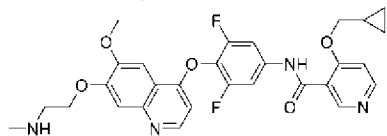
8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.74 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H)。 ^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.41 (2F)。

【0429】 實例71：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-[(3*S*)-氧雜環戊-3-基氧基]吡啶-3-甲醯胺



【0430】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值567.20 實驗值567.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.29-5.29 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92-3.74 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.41 (2F)。

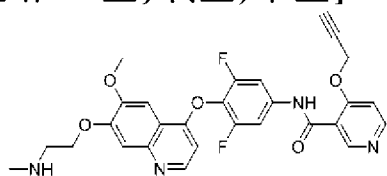
【0431】 實例72：4-(環丙基甲氧基)-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0432】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值551.20 實驗值551.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H),

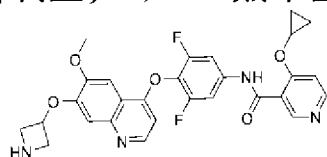
8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.39-1.27 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.20 (2F)。

【0433】實例73：*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-(丙-2-炔-1-基氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0434】使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{24}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值535.17 實驗值535.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 2H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

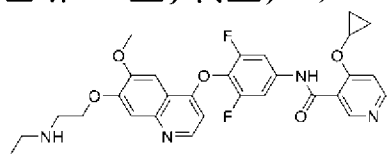
【0435】實例74：*N*-(4-{[7-(氮雜環丁烷-3-基氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0436】使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{24}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值534.17 實驗值534.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H),

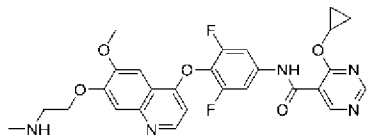
8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.52 (2F)。

【0437】 實例75：4-環丙氧基-N-[4-({7-[2-(乙基胺基)乙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}氧基)-3,5-二氟苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0438】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值551.20 實驗值551.35； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.95-1.67 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92-0.77 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

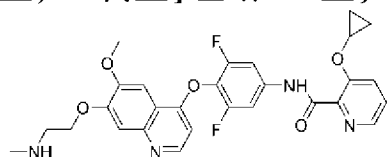
【0439】 實例76：4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]嘧啶-5-甲醯胺



【0440】 使用與實例52類似的方法合成。無色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值538.18 實驗值538.25。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, $J =$

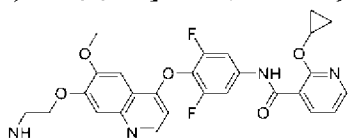
5.2 Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.86-0.83 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.30 (2F)。

【0441】 實例77：3-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-2-甲醯胺



【0442】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值537.19 實驗值537.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.76-0.68 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68 (2F)。

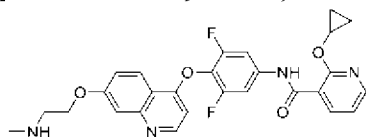
【0443】 實例78：2-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0444】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值537.19 實驗值537.10； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.56

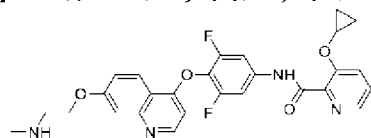
(s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.85-0.74 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.52 (2F)。

【0445】 實例79：2-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0446】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值507.18 實驗值507.20； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.82-0.77 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.71 (2F)。

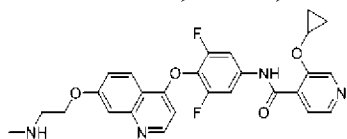
【0447】 實例80：3-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-2-甲醯胺



【0448】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 計算值507.18 實驗值507.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H),

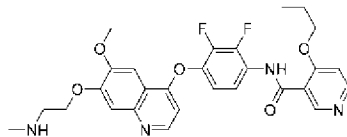
7.64 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.93-0.79 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.88 (2F)。

【0449】 實例81：3-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)異菸鹼醯胺



【0450】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值507.18, 實驗值507.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.97-0.76 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.55 (2F)

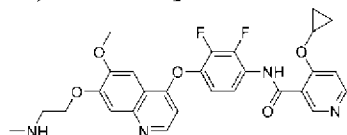
【0451】 實例82：N-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-4-丙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0452】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M - H]^-$, 計算值537.20 實驗值537.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.27

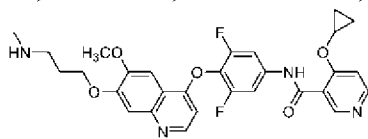
(m, 2H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -146.00 (1F), -152.67 (1F)。

【0453】 實例83：4-環丙氧基-N-[2,3-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0454】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值537.19 實驗值537.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 5.4$ Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.98-0.87 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -145.73 (1F), -152.73 (1F)。

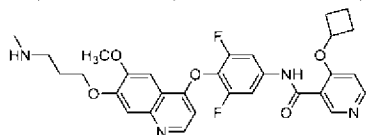
【0455】 實例84：4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0456】 使用與實例52類似的方法合成。淺棕色半固體，呈TFA鹽形式。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 3H), 8.42 (bs, 2H), 7.72 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, $J= 5.6$ Hz, 1H), 7.52 (s,1H), 6.83 (bs,1H), 4.29 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.12 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.12-3.11 (m, 2H), 2.64 (t, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.17 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.66-1.55 (m, 6H), 1.12 (s, 1H), 0.91 (bs, 2H), 0.81

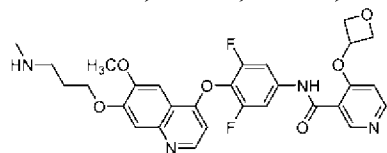
(bs, 2H), ppm; LCMS: RT 4.00; m/z : 551.43[M + H]⁺。

【0457】 實例85：4-環丁氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0458】 使用與實例52類似的方法合成。淺棕色半固體，呈TFA鹽形式。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.71-8.61 (m, 3H), 8.40 (brs, 1H), 7.77 (d, J =10Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J =5.6Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.2. Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.65-2.63, (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 2H)。ppm; LCMS: RT 4.20.34; m/z : 565.59[M + H]⁺。

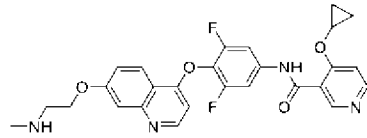
【0459】 實例86：N-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0460】 使用與實例52類似的方法合成。無色半固體，呈TFA鹽形式。¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 8.38 (brs, 1H), 7.77 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.73-6.71 (brs, 1H), 5.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 7.2Hz, 5.2 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 2H) ppm. LCMS: RT 1.34; m/z : 557[M + H]⁺。

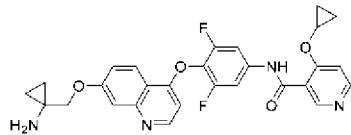
【0461】 實例87：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙

氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



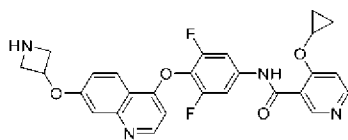
【0462】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{24}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值507.18 實驗值507.25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 3H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69 (2F)。

【0463】 實例88：N-[4-({7-[(2R)-2-氨基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)-3,5-二氟苯基]-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺



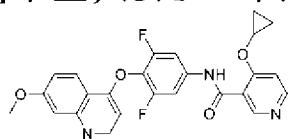
【0464】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{24}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值519.18 實驗值519.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.67-8.60 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 4H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68 (2F)。

【0465】 實例89：N-(4-{[7-(氮雜環丁烷-3-基氧基)喹啉-4-基]氧基}-3,5-二氟苯基)-4-環丙氧基吡啶-3-甲醯胺



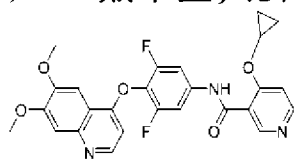
【0466】 使用與實例52類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{27}H_{22}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值505.16 實驗值505.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.82-8.63 (m, 3H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 0.93-0.77 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.72 (2F)。

【0467】 實例90：4-環丙氧基-*N*-{3,5-二氟-4-[(7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基}吡啶-3-甲醯胺



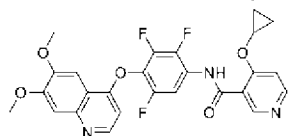
【0468】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{19}F_2N_3O_4$ $[M + H]^+$, 計算值464.13 實驗值464.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 0.98-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.70 (2F)。

【0469】 實例91：4-環丙氧基-*N*-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}吡啶-3-甲醯胺



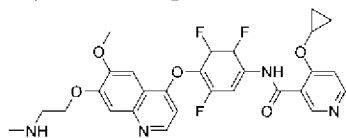
【0470】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{21}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值494.14 實驗值494.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 6H), 0.79-0.92 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

【0471】 實例92：4-環丙氧基-*N*-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-2,3,5-三氟苯基}吡啶-3-甲醯胺



【0472】 使用與實例52及50類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{20}F_3N_3O_5$ $[M + H]^+$ 計算值512.14 實驗值512.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27-7.18 (m, 1H), 3.98 (s, 6H), 0.99-0.83 (m, 4H)。

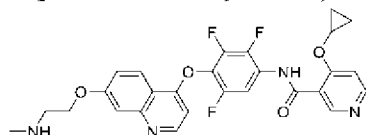
【0473】 實例93：4-環丙氧基-*N*-[2,3,5-三氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0474】 使用與實例52及50類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值555.18 實驗值555.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26-8.16 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46 (s,

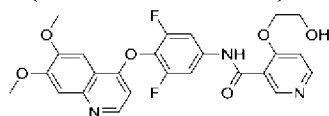
1H), 6.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.99-0.86 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -131.50(1F), -149.75 (1F), -151.23 (1F)。

【0475】 實例94：4-環丙氧基-N-[2,3,5-三氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0476】 使用與實例52及50類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{23}F_3N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值525.17 實驗值525.10；¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69-8.64 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.24-2.17 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 3H), 2.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -132.26 (1F), -149.91 (1F), -151.11 (1F)。

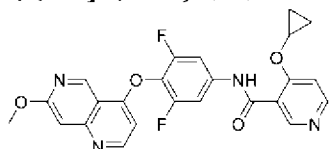
【0477】 實例95：N-{4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-(2-羥基乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0478】 使用與實例52類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值498.14 實驗值498.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.32 (t,

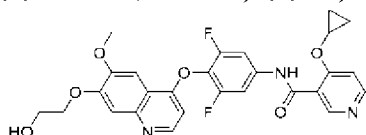
$J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.84 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -126.50 (2F)。

【0479】 實例96：4-環丙氧基-*N*-{3,5-二氟-4-[(7-甲氧基-1,6-啞啉-4-基)氧基]苯基}吡啶-3-甲醯胺



【0480】 使用與實例52類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值465.40 實驗值465.15。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.55 (2F)。

【0481】 實例97：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0482】 步驟1：7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-6-甲氧基喹啉

【0483】 在氮氣氛圍下向經攪拌之4-氯-6-甲氧基喹啉-7-醇(1 g, 4.77 mmol)及三苯膦(2 g, 7.63 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2 g, 9.89 mmol)及2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙醇(1 g, 5.67 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙

酸乙酯(1/1)溶離，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之7-{2-[(三級丁基二甲基-矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-6-甲氧基喹啉(1.5 g, 85%)。MS ESI $C_{18}H_{26}ClNO_3Si$ $[M + H]^+$, 計算值368.14, 370.14 實驗值368.20, 370.20。
 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

【0484】 步驟2：7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉

【0485】 在室溫下向經攪拌之7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-6-甲氧基喹啉(1.5 g, 4.08 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(0.86 g, 4.91 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(15 mL)中之混合物中添加 N,N -二異丙基乙胺(0.79 g, 6.11 mmol)。將所得混合物在140°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：35%至55% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-喹啉(1 g, 48%)。MS ESI $C_{24}H_{28}F_2N_2O_6Si$ $[M + H]^+$, 計算值507.17 實驗值507.20。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -122.69 (2F)。

【0486】 步驟3：4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺

【0487】 在室溫下向經攪拌之7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉(900 mg, 1.777 mmol)於水(4 mL)及四氫呋喃(8 mL)中之混合物中添加鐵粉(496 mg, 8.881 mmol)及氯化銨(475 mg, 8.880 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：85%至100% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基-喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(500 mg, 59%)。MS ESI $C_{24}H_{30}F_2N_2O_4Si$ $[M + H]^+$ ，計算值477.19 實驗值477.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.44-6.42 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.03 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.15 (2F)。

【0488】 步驟4：*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-氯吡啶-3-甲醯胺

【0489】 將4-氯吡啶-3-甲酸(149 mg, 0.946 mmol)於亞硫醯氯(2 mL)中之混合物在80℃下攪拌3小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。將以上所得混合物逐份添加至含4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(300 mg，

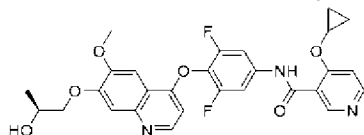
0.629 mmol)之四氫呋喃(8 mL)中，接著在室溫下經5分鐘添加*N,N*-二異丙基乙胺(163 mg, 1.261 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌12小時。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：55%至65% B於20 min內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-氯吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 39%)。MS ESI $C_{30}H_{32}ClF_2N_3O_5Si$ $[M + H]^+$, 計算值616.18, 618.18 實驗值616.20, 618.20。

【0490】 步驟5：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺

【0491】 在室溫下向經攪拌之*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-氯吡啶-3-甲醯胺(150 mg, 0.299 mmol)及環丙醇(35 mg, 0.603 mmol)於二甲亞碸(3 mL)中之混合物中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(91 mg, 0.598 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌12小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且在減壓下凍乾，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}-苯基)吡啶-3-甲醯胺(74 mg, 57%)。MS ESI

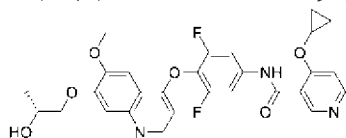
$C_{27}H_{23}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值524.16 實驗值524.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 0.92-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.47 (2F)。

【0492】 實例98：4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({7-[(2*S*)-2-羥基丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0493】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值538.17 實驗值538.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 3H), 4.01-3.95 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.93-0.66 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.49 (2F)。

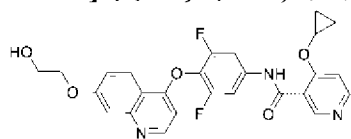
【0494】 實例99：4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({7-[(2*R*)-2-羥基丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0495】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值538.17 實驗值538.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H),

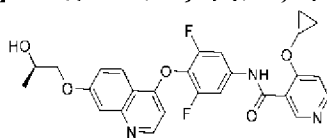
8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 3H), 3.99-3.9 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.48 (2F)。

【0496】 實例100：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0497】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值494.14 實驗值494.15。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.62 (s, 1H), 8.67-8.60 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 0.98-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.69 (2F)。

【0498】 實例101：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(2*R*)-2-羥基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺

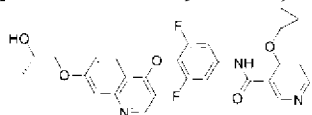


【0499】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值508.20 實驗值508.15。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),

7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.95-0.77 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.69 (2F)。

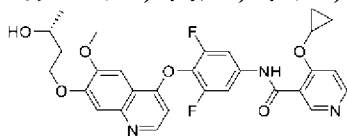
【0500】 實例102：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(2*S*)-2-羟基丙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0501】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值508.20 實驗值508.15。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 8.67-8.60 (m, 3H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.15-3.93 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.93-0.78 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.69 (2F)。

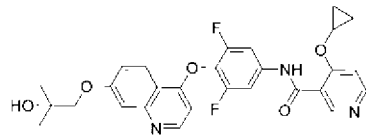
【0502】 實例103：(*R*)-4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(3-羟基丁氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0503】 使用與實例97類似的方法合成。淺棕色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.65 (brs, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.59 - 8.57 (brs, 2H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.62 (brs, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (brs, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.98 - 0.83

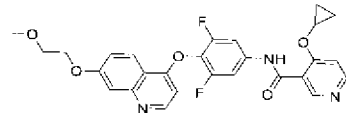
(m, 4H) ppm; LCMS m/z : 522.44 $[M+H]^+$ 。

【0504】 實例104：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基-2-甲基丙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺



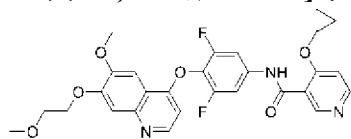
【0505】 使用與實例97及40類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值522.20 實驗值522.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.94-0.76 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68 (2F)。

【0506】 實例105：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺



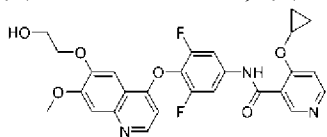
【0507】 使用與實例97及41類似的方法合成。淺黃色固體。MS ESI $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值508.10 實驗值508.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.66-8.59 (m, 3H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68 (2F)。

【0508】 實例106：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基}氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0509】 使用與實例97及41類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值538.17 實驗值538.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.48 (2F)。

【0510】 實例107：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0511】 步驟1：4-氯-7-甲氧基喹啉-6-醇

【0512】 將4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(1.50 g, 6.71 mmol)及(2*S*)-2-胺基-4-(甲基硫基)丁酸(2.02 g, 13.55 mmol)於甲磺酸(10 mL)中之混合物在120°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。混合物用氫氧化銨(水溶液)中和至pH 8。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：42%至62% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-氯-7-甲氧基喹啉-6-醇(800 mg, 57%)。MS

ESI $C_{10}H_8ClNO_2$ $[M + H]^+$, 計算值210.02, 212.02 實驗值210.00, 212.00。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0513】 步驟2：6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-7-甲氧基喹啉

【0514】 在0℃下向經攪拌之4-氯-7-甲氧基喹啉-6-醇(400 mg, 1.908 mmol)及2-[(三級丁基二甲基-矽烷基)氧基]乙醇(404 mg, 2.290 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之混合物中添加三苯膦(751 mg, 2.862 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(771 mg, 3.816 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且將所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-7-甲氧基喹啉(622 mg, 88%)。MS ESI $C_{18}H_{26}ClNO_3Si$ $[M + H]^+$, 計算值368.14, 370.14 實驗值368.16, 370.16。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.30-1.27 (m, 9H), 0.19-0.10 (m, 6H)。

【0515】 步驟3：6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

【0516】 在室溫下向經攪拌之6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-氯-7-甲氧基喹啉(622 mg, 1.690 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(355 mg, 2.028 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(15 mL)中之混合物中添加 N,N -二異丙基乙胺(437 mg, 3.380 mmol)。將所得混合物在140℃下攪拌16

小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：15%至35% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(178 mg，21%)。MS ESI $C_{24}H_{28}F_2N_2O_6Si$ $[M + H]^+$ ，計算值507.17 實驗值507.15。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

【0517】 步驟4：4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺

【0518】 在室溫下向經攪拌之6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(178 mg，0.351 mmol)及鐵粉(98 mg，1.755 mmol)於四氫呋喃(3 mL)及水(1 mL)中之混合物中添加氯化銨(37 mg，0.702 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物；濾餅用甲醇(3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-[(6-{2-[(三級丁基-二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(145 mg，86%)。MS ESI $C_{24}H_{30}F_2N_2O_4Si$ $[M + H]^+$ ，計算值477.19 實驗值477.20。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06 (s,

3H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

【0519】 步驟5：4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺

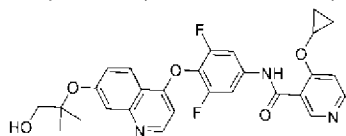
【0520】 在室溫下向經攪拌之4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(100 mg, 0.210 mmol)及4-氯吡啶-3-羰基氯(111 mg, 0.630 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(81 mg, 0.630 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(71 mg, 67%)。MS ESI C₂₄H₁₈ClF₂N₃O₅ [M + H]⁺, 計算值502.09, 504.09 實驗值502.10, 504.10。

【0521】 步驟6：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺

【0522】 在室溫下向經攪拌之4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(61 mg, 0.122 mmol)及環丙醇(63 mg, 1.098 mmol)於二甲亞砜(2 mL)中之混合物中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(37 mg, 0.244 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱 30*150mm 5μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：

32%至37% B於8分鐘內；偵測器：254/220 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈棕色固體狀之4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基}氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(11.4 mg, 18%)。MS ESI $C_{27}H_{23}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值524.16 實驗值524.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.82 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 2H), ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.53 (2F)。

【0523】 實例108：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0524】 步驟1：2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯

【0525】 在室溫下向經攪拌之4-氯喹啉-7-醇(2 g, 11.13 mmol)及 α -溴異丁酸乙酯(4.34 g, 22.25 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.08 g, 22.28 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(100 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(1.9 g, 57%)。

MS ESI $C_{15}H_{16}ClNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值294.08, 296.08 實驗值294.00,

296.00。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0526】 步驟2：2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-1-醇

【0527】 在0℃下向經攪拌之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙酸乙酯(2 g, 6.80 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.52 g, 13.61 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。反應藉由在室溫下添加飽和氯化銨(水溶液)(100 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(5/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色油狀物之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-1-醇(0.9 g, 50%)。MS ESI $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值252.07, 254.07 實驗值252.20, 254.20； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。

【0528】 步驟3：2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇

【0529】 在室溫下向經攪拌之2-[(4-氯喹啉-7-基)氧基]-2-甲基丙-1-醇(900 mg, 3.576 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(751 mg, 4.291 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(10 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(924 mg, 7.152 mmol)。將所得混合物在140℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(100 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯

(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇(650 mg，46%)。MS ESI $C_{19}H_{16}F_2N_2O_5$ $[M + H]^+$ ，計算值391.10 實驗值391.10； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.291 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)。

【0530】 步驟4：2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇

【0531】 在室溫下向經攪拌之2-{[4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇(650 mg，1.665 mmol)、鐵粉(465 mg，8.327 mmol)於四氫呋喃(8 mL)及水(4 mL)中之混合物中添加氯化銨(356 mg，6.655 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物過濾，濾餅用乙酸乙酯(3×20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇(520 mg，86%)。MS ESI $C_{19}H_{18}F_2N_2O_3$ $[M + H]^+$ ，計算值361.13 實驗值361.15。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。

【0532】 步驟5：4-氯-N-[3,5-二氟-4-({7-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)

氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺

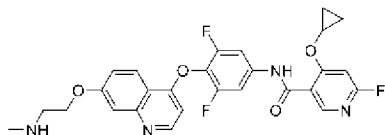
【0533】 在室溫下向經攪拌之2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}-2-甲基丙-1-醇(300 mg, 0.832 mmol)及4-氯吡啶-3-羰基氯(176 mg, 1.000 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(215 mg, 1.663 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氯-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺(240 mg, 57%)。MS ESI $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_4$ $[M + H]^+$ ，計算值500.11, 502.11 實驗值500.00, 501.65。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。

【0534】 步驟6：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺

【0535】 在室溫下向經攪拌之4-氯-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺(240 mg, 0.480 mmol)及環丙醇(279 mg, 4.800 mmol)於二甲亞碲(5 mL)中之溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(731 mg, 4.800 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(50 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘

餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到粗產物(150 mg)。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱, 19×250 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：45%至50% B於10分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[(1-羥基-2-甲基丙-2-基)氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺(81 mg, 32%)。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值522.18 實驗值522.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.69 (2F)。

【0536】 實例109：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氟吡啶-3-甲醯胺



【0537】 步驟1：6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯

【0538】 在室溫下向經攪拌之4,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(10 g, 45.44 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(34.6 g, 227.22 mmol)於二甲亞砜(100 mL)中之混合物中添加環丙醇(13.2 g, 227.22 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用

水(500 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(5×300 mL)萃取，經無水酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(5/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯(3.8 g, 33%)。MS ESI $C_{11}H_{12}ClNO_3$ $[M + H]^+$, 計算值242.05, 244.05 實驗值242.00, 244.00。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.02-0.89 (m, 4H)。

【0539】 步驟2：4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸乙酯

【0540】 將6-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯(500 mg, 2.069 mmol)及氟化鉍(3.14 g, 20.69 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之混合物在90 °C下加熱攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(100 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸乙酯(428 mg, 80%)。MS ESI $C_{11}H_{12}FNO_3$ $[M + H]^+$, 計算值226.08 實驗值226.05。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95-0.82 (m, 4H)。

【0541】 步驟3：4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸

【0542】 在室溫下向經攪拌之4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸乙酯(420 mg, 1.865 mmol)於四氫呋喃(4 mL)及水(4 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰(223 mg, 9.325 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。混合物用鹽酸(水溶液)酸化至pH 6。沈澱之固體藉由過

濾且用水(3×5 mL)洗滌來收集，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸(198 mg，48%)。MS ESI $C_9H_8FNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值198.05 實驗值198.05。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 4H)。

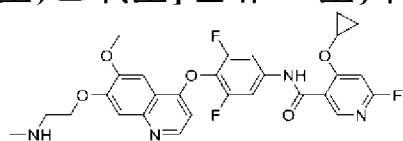
【0543】 步驟4：N-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-N-甲基胺甲酸三級丁酯

【0544】 在室溫下向經攪拌之4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-甲酸(80 mg，0.406 mmol)及O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(231 mg，0.609 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中添加N, N-二異丙基乙胺(209 mg，1.624 mmol)及N-(2-{[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基}乙基)-N-甲基胺甲酸三級丁酯(180 mg，0.406 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 40 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至65% B；流速：30 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之N-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-N-甲基胺甲酸三級丁酯(101 mg，39%)。MS ESI $C_{32}H_{31}F_3N_4O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值625.22 實驗值625.20。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 2H)。

【0545】 步驟5：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-氟吡啶-3-甲醯胺

【0546】 將*N*-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-氟吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]-喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(101 mg, 0.162 mmol)及鹽酸(氣體, 4 N於1,4-二噁烷中, 1 mL)於1,4-二噁烷(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。沈澱之固體藉由過濾且用乙醚(3×5 mL)洗滌來收集。粗產物(101 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：34%至44% B；偵測器：UV 220/254 nm)，收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-氟吡啶-3-甲醯胺(35.8 mg, 42%)。MS ESI C₂₇H₂₃F₃N₄O₄ [M + H]⁺，計算值525.17 實驗值525.25。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.12 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.06-0.91 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -64.57 (1F), -128.09 (2F)。

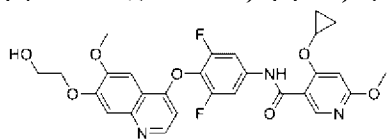
【0547】 實例110：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-氟吡啶-3-甲醯胺



【0548】 使用與實例109類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₅F₃N₄O₅ [M + H]⁺，計算值555.18 實驗值555.15。¹H NMR (400

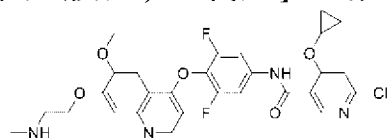
MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.06-0.94 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.19 (1F), -126.45 (2F)。

【0549】 實例111：4-環丙氧基-N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0550】 使用與實例109類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₅F₂N₃O₇ [M + H]⁺, 計算值554.17; 實驗值554.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 0.94-0.78 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -126.63 (2F)。

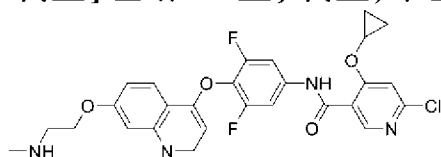
【0551】 實例112：6-氯-4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0552】 使用與實例109類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₈H₂₅ClF₂N₄O₅ [M+H]⁺, 計算值570.15, 572.15 實驗值570.20, 572.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.56-8.45 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz,

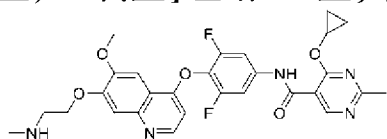
1H), 4.31 (tt, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.95 (q, $J = 6.2, 5.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.81-0.69 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.28 (2F)。

【0553】 實例113：6-氯-4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]吡啶-3-甲醯胺



【0554】 使用與實例109類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{23}ClF_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值541.14, 543.14, 實驗值541.25, 543.25；¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.95-0.80 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.57 (2F)。

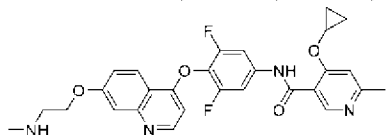
【0555】 實例114：4-環丙氧基-N-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-2-甲基嘧啶-5-甲醯胺



【0556】 使用與實例109類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{28}H_{27}F_2N_5O_5$ $[M + H]^+$, 計算值552.60 實驗值552.30。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376

MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.42 (2F)。

【0557】 實例115：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-(甲基胺基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0558】 步驟1：6-溴-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸甲酯

【0559】 在室溫下向經攪拌之6-溴-4-氯吡啶-3-甲酸甲酯(1 g, 3.99 mmol)及環丙醇(1.16 g, 19.96 mmol)於二甲亞砜(10.00 mL)中之混合物中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.19 mL, 7.984 mmol)。將所得混合物在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。混合物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：2%至5% B；流速：40 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-溴-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸甲酯(190 mg, 19%)。MS ESI C₁₀H₁₀BrNO₃ [M + H]⁺, 計算值271.98, 273.98 實驗值272.05, 274.05。

【0560】 步驟2：4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯

【0561】 在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之6-溴-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸甲酯(190 mg, 0.698 mmol)及三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三硼環己烷(175 mg, 1.396 mmol)及碳酸鉀(337 mg, 2.443 mmol)於二噁烷(2 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0.070 mmol, CAS: 72287-26-4)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在

減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(110 mg，76%)。MS ESI $C_{11}H_{13}NO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值208.10 實驗值208.10。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 4H)。

【0562】 步驟3：4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸

【0563】 將4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(110 mg，0.531 mmol)及氫氧化鋰(63 mg，2.655 mmol)於四氫呋喃(1 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用鹽酸(4 N於水中)酸化至pH 6。混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 40 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L鹽酸)；溶離劑B：乙腈；梯度：2%至5% B於10分鐘內；流速：40 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸(270 mg，粗製)。MS ESI $C_{10}H_{11}NO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值194.10 實驗值194.05。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

【0564】 步驟4：N-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-N-甲基胺甲酸三級丁酯

【0565】 將4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-甲酸(160 mg，0.828 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(58 mg，0.448 mmol)於丙基膦酸酐(2 mL，1 N於乙酸乙酯中)中之混合物在室溫下攪拌5分鐘。在室溫下向以上混合物中添加N-(2-[4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)喹啉-7-基]氧基)乙基)-N-甲基胺甲酸三

級丁酯(100 mg, 0.224 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。用飽和碳酸氫鈉將混合物鹼化至pH 8。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。混合物在減壓下濃縮。混合物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色油狀物之*N*-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基-胺甲酸三級丁酯(85 mg, 61%)。MS ESI $C_{33}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值621.20 實驗值621.20。

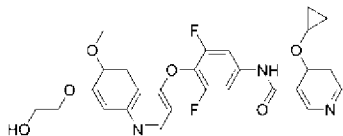
【0566】 步驟5：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-甲基吡啶-3-甲醯胺

【0567】 在0℃下向經攪拌之*N*-[2-({4-[4-(4-環丙氧基-6-甲基吡啶-3-醯胺基)-2,6-二氟苯氧基]喹啉-7-基}氧基)乙基]-*N*-甲基胺甲酸三級丁酯(85 mg, 0.137 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加鹽酸(4 mL, 4 N於二噁烷中)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用氨(氣體, 7 N於甲醇中)鹼化至pH 8。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：29%至39% B；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-甲基吡啶-3-甲醯胺(32.4 mg, 45%)。MS ESI $C_{28}H_{26}F_2N_4O_4$ $[M + H]^+$, 計算值521.20 實驗值521.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76-7.66

(m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.93-0.80 (m, 4H)。

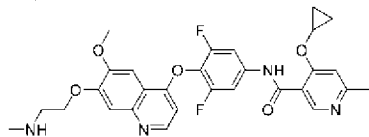
^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.79 (2F)。

【0568】 實例116：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0569】 使用與實例97及115類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值538.20 實驗值538.10。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.59 (2F)。

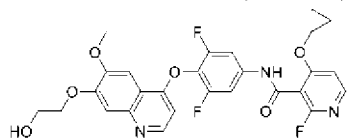
【0570】 實例117：4-環丙氧基-*N*-[3,5-二氟-4-({6-甲氧基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]喹啉-4-基}氧基)苯基]-6-甲基吡啶-3-甲醯胺



【0571】 使用與實例52及115類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值551.20; 實驗值551.30。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H),

2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 0.94-0.77 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.60 (2F)。

【0572】 實例118：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺



【0573】 步驟1：2-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯

【0574】 在室溫下向經攪拌之2,4-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(2 g, 9.09 mmol)及環丙醇(2.1 g, 36.35 mmol)於二甲亞砜(20 mL)中之溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.7 g, 18.17 mmol)。將所得混合物在70 °C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(100 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之2-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯(800 mg, 36%)。MS ESI C₁₁H₁₂ClNO₃ [M + H]⁺, 計算值242.05, 244.05 實驗值242.00, 244.00。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.78 (m, 4H)。

【0575】 步驟2：4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸乙酯

【0576】 在室溫下向經攪拌之2-氯-4-環丙氧基吡啶-3-甲酸乙酯(800 mg, 3.310 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之溶液中添加氟化鉍(2.51 g, 16.55 mmol)。將所得混合物在90 °C下攪拌96小時。使混合物冷卻至室溫。反應藉由在室溫下添加水(50 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯

(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱, 19×250 mm, 5 μm；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：25 mL/min；梯度：40%至42% B於12分鐘內，偵測器：UV 220/254 nm)，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸乙酯(150 mg，20%)。MS ESI $C_{11}H_{12}FNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值226.08 實驗值226.05； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90-0.89 (m, 4H)。

【0577】 步驟3：4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸

【0578】 在室溫下向經攪拌之4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸乙酯(150 mg，0.666 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(80 mg，3.340 mmol)及水(1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用鹽酸(水溶液)酸化至pH 5。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至60% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm。收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸(69 mg，52%)。MS ESI $C_9H_8FNO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值198.05 實驗值198.00； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 4H)。

【0579】 步驟4：N-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧

基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲醯胺

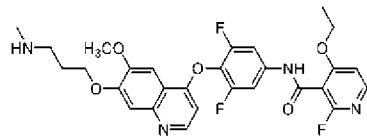
【0580】 將4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸(69 mg, 0.350 mmol)於乙二醯氯(1 mL)中之溶液在室溫下攪拌16小時。減壓濃縮所得混合物。將二氯甲烷(2 mL)添加至以上混合物中，接著逐份添加4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(100 mg, 0.210 mmol)。接著，將*N,N*-二異丙基乙胺(90 mg, 0.700 mmol)在攪拌下添加至以上混合物中。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。反應藉由在室溫下添加水(10 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲醯胺(25 mg, 10%)。MS ESI $C_{33}H_{36}F_3N_3O_6Si$ $[M + H]^+$, 計算值656.23 實驗值656.20。

【0581】 步驟5：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺

【0582】 在室溫下向經攪拌之*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲醯胺(20 mg, 0.030 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用氨(7 N於甲醇中)鹼化至pH 8。減壓濃縮所得混合物。粗產物(30 mg)藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5

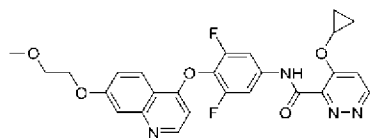
μm ；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：30%至40% B於8分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基]氧基}苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺(1.9 mg，11%)。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ ，計算值542.15 實驗值542.10。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.48 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.62 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CD_3OD) δ -73.95 (1F), -127.76 (2F)。

【0583】 實例119：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(甲基胺基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基吡啶-3-甲醯胺



【0584】 使用與實例118類似的方法合成。淺棕色固體。 ^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.77 (brs, 1H), 8.76 (brs, 2H), 8.26 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.12 (brs, 1H), 4.35-4.25 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.6$ Hz, 3H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.34 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.24 (brs, 1H) ppm. LCMS m/z : 557 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0585】 實例120：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)嗒吡-3-甲醯胺



【0586】 步驟1：6-氯-4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯

【0587】 在室溫下向經攪拌之4,6-二氯嗒吡-3-甲酸乙酯(1 g, 4.52 mmol)及環丙醇(0.39 g, 6.78 mmol)於二甲亞砜(10 mL)中之混合物中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.38 g, 9.05 mmol)。將所得混合物在50℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm, 330 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至60% B於25分鐘內；流速：80 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之6-氯-4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯(500 mg, 46%)。MS ESI $C_{10}H_{11}ClN_2O_3$ $[M + H]^+$ ，計算值243.05 實驗值243.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)。

【0588】 步驟2：4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯

【0589】 將6-氯-4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯(500 mg, 2.060 mmol)及Pd/C (387 mg, 1.030 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。將所得混合物過濾，濾餅用甲醇(3×10 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯(374 mg, 87%)。MS ESI $C_{10}H_{12}N_2O_3$ $[M + H]^+$ ，計算值209.08 實驗值209.05。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H)。

【0590】 步驟3：4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸

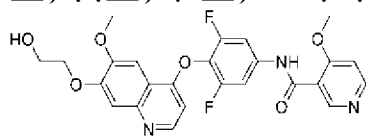
【0591】 將4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸乙酯(374 mg, 1.796 mmol)及氫氧化鋰(215 mg, 8.980 mmol)於四氫呋喃(4 mL)及水(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。混合物用鹽酸(水溶液)酸化至pH 6。沈澱之固體藉由過濾且用水(2×10 mL)洗滌來收集，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸(258 mg, 79%)。MS ESI $C_8H_8N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值181.05 實驗值181.20。

【0592】 步驟4：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)嗒吡-3-甲醯胺

【0593】 將4-環丙氧基嗒吡-3-甲酸(31 mg, 0.173 mmol)於乙二醯氯(2 mL)中之混合物在75°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。向以上反應中添加3,5-二氟-4-{[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯胺(60 mg, 0.173 mmol)及四氫呋喃(2 mL)在室溫下攪拌5分鐘。向最終反應中添加*N,N*-二異丙基乙胺(45 mg, 0.346 mmol)，且在室溫下攪拌5小時。減壓濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC用以下條件純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱, 30×150 mm, 5 μ m；移動相A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流速：60 mL/min；梯度：36%至46% B於8分鐘內；偵測器：UV 220/254 nm)。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈黃色固體狀之4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)嗒吡-3-甲醯胺(0.9 mg, 1%)。MS ESI $C_{26}H_{22}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值509.16 實驗值509.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m,

2H), 7.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.2$, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.51 (2F)。

【0594】 實例121：N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0595】 步驟1：N-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

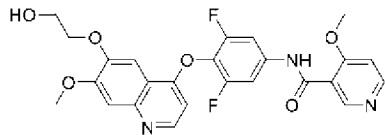
【0596】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基吡啶-3-甲酸(128 mg, 0.840 mmol)及丙基膦酸酐(1.5 mL, 50%於乙酸乙酯中)於吡啶(3 mL)中之混合物中添加4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(200 mg, 0.420 mmol, 在實例3之步驟97中合成)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：55%至75% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之N-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(143 mg, 56%)。MS ESI $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值612.23 實驗值612.15。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.2$

Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.14 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0597】 步驟2：*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0598】 在室溫下向經攪拌之*N*-{4-[(7-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(143 mg, 0.234 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1.5 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和碳酸氫鈉(水溶液)鹼化至pH 8。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：30%至50% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；所需溶離份在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(48 mg, 41%)。MS ESI $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值498.14 實驗值498.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.56 (2F)。

【0599】 實例122：*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0600】 步驟1：1-(苯甲氧基)-2-甲氧基-4-硝基苯

【0601】 在室溫下向經攪拌之2-甲氧基-4-硝基苯(100.00 g, 591.24 mmol)及碳酸鉀(245.14 g, 1773.72 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 L)中之混合物中添加溴甲苯(121.35 g, 709.49 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至室溫，且用水(1×3 L)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×3 L)萃取。合併之有機層用水(5×2 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(苯甲氧基)-2-甲氧基-4-硝基苯(143.40 g, 94%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

【0602】 步驟2：4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯胺

【0603】 在室溫下向經攪拌之1-(苯甲氧基)-2-甲氧基-4-硝基苯(73.40 g, 283.11 mmol)及鐵粉(79.05 g, 1415.56 mmol)於四氫呋喃(700 mL)中之混合物中添加氯化銨(30.29 g, 566.22 mmol)及水(700 mL)。將所得混合物在70℃下攪拌4小時。使混合物冷卻至室溫。將所得混合物過濾，濾餅用甲醇(5×200 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。沈澱之固體藉由過濾且用水(10×200 mL)洗滌來收集收集固體，且在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯胺(64 g, 粗製)。MS ESI C₁₄H₁₅NO₂ [M + H]⁺, 計算值230.11 實驗值229.85。

【0604】 步驟3：5-([4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯基]胺基)亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

【0605】 將4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯胺(64.00 g, 279.13 mmol)、5-(甲氧基亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(62.36 g, 334.96

mmol)於異丙醇(600 mL)中之混合物在110℃下攪拌4小時。反應後，使混合物冷卻至室溫。沈澱之固體藉由過濾且用異丙醇(5×200 mL)洗滌來收集收集固體，且在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之5-([4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯基]胺基}亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(92 g，粗製)。MS ESI $C_{21}H_{21}NO_6$ $[M + H]^+$ ，計算值384.14 實驗值383.95。

【0606】 步驟4：6-(苯甲氧基)-7-甲氧基喹啉-4-醇

【0607】 將5-([4-(苯甲氧基)-3-甲氧基苯基]胺基}亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(92.00 g，239.96 mmol)於二苯基醚(1 L)中之混合物在220℃下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。將殘餘物溶解在石油醚(5 L)中。沈澱之固體藉由過濾且用石油醚(5×500 mL)洗滌來收集。收集固體，且在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之6-(苯甲氧基)-7-甲氧基喹啉-4-醇(66.30 g，粗製)。MS ESI $C_{17}H_{15}NO_3$ $[M + H]^+$ ，計算值282.11 實驗值281.95。

【0608】 步驟5：6-(苯甲氧基)-4-氯-7-甲氧基喹啉

【0609】 在室溫下向經攪拌之6-(苯甲氧基)-7-甲氧基喹啉-4-醇(66.30 g，235.68 mmol)及氧氯化磷(54.20 g，353.52 mmol)於1,2-二氯乙烷(600 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(60.92 g，471.36 mmol)。將所得混合物在80℃下攪拌4小時。在反應完成之後，使混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(1 L)淬滅，且用二氯甲烷(5×2 L)萃取。合併之有機層用水(3×1 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-(苯甲氧基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(76 g，粗製)。MS ESI $C_{17}H_{14}ClNO_2$ $[M + H]^+$ ，計算值300.07, 302.07 實驗值299.85, 301.85。

【0610】 步驟6：6-(苯甲氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

【0611】 在室溫下向經攪拌之6-(苯甲氧基)-4-氯-7-甲氧基喹啉(17.00 g, 56.71 mmol)及2,6-二氟-4-硝基苯酚(11.92 g, 68.06 mmol)於1-甲基-2-吡咯啉酮(170 mL)中之混合物中添加*N,N*-二異丙基乙胺(14.66 g, 113.43 mmol)。將所得混合物在140°C下攪拌16小時。在反應完成之後，使混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(1 L)淬滅，且用乙酸乙酯(4×2 L)萃取。合併之有機層用水(5×2 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。此得到呈黃色固體狀之6-(苯甲氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(17 g, 粗製)。MS ESI $C_{23}H_{16}F_2N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值439.10 實驗值439.00。

【0612】 步驟7：4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇

【0613】 將6-(苯甲氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(17 g, 38.78 mmol)及鈹/碳(16.51 g, 155.11 mmol)於甲醇(170 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌16小時。在反應完成之後，過濾反應混合物，濾餅用甲醇(5×100 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗產物4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇(5.9 g)。MS ESI $C_{16}H_{12}F_2N_2O_3$ $[M + H]^+$, 計算值319.08, 實驗值318.90。

【0614】 步驟8：4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺

【0615】 在室溫下在氫氣氛圍下向經攪拌之4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇(5.9 g, 粗製)及2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙醇(3.60 g, 20.39 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之混合物中添加三苯膦

(9.72 g, 37.07 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(7.50 g, 37.07 mmol)。將所得混合物在室溫下再攪拌16小時。反應完成之後，在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(4/3/1)溶離，得到呈黃色固體狀之4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(1.6 g)。MS ESI $C_{24}H_{30}F_2N_2O_4Si$ $[M + H]^+$ ，計算值477.19 實驗值477.35。

【0616】 步驟9：*N*-{4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

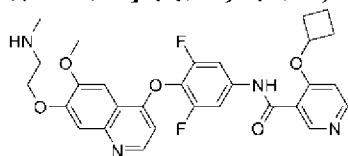
【0617】 在室溫下向4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(1.6 g, 3.36 mmol)及4-甲氧基吡啶-3-甲酸(0.62 g, 4.05 mmol)於吡啶(16 mL)中之混合物添加丙基膦酸酐(8 mL, 50%於乙酸乙酯中)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。在反應完成之後，反應混合物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 330 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：100 mL/min；偵測器：220/254 nm；在42% B下收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之*N*-{4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(1.3 g, 63%)。MS ESI $C_{31}H_{35}F_2N_3O_6Si$ $[M + H]^+$ ，計算值612.23 實驗值612.35。

【0618】 步驟10：*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0619】 向經攪拌之*N*-{4-[(6-{2-[(三級丁基二甲基矽烷基)氧基]乙

氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺 (100 mg, 0.163 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用飽和氯化銨(水溶液)中和至pH 8。粗產物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlashTM C18-I, 20-40 μ m, 330 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至75% B於25分鐘內；流速：80 mL/min；偵測器：220/254 nm；在45% B下收集所需溶離份。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(49.7 mg, 61%)。MS ESI $C_{25}H_{21}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值498.14 實驗值498.05。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.87-3.82 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.59 (2F)。

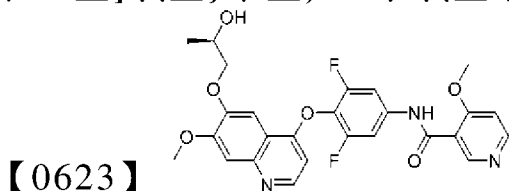
【0620】實例123：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-(2-羥基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0621】 使用與實例122類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{26}H_{23}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$ ，計算值512.16 實驗值512.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H),

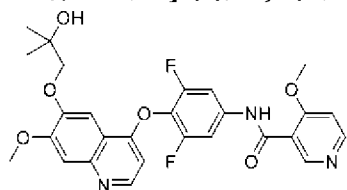
7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.12-3.89 (m, 9H), 1.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.61 (2F)。

【0622】 實例124：(*R*)-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-(2-羥基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基}氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0624】 使用與實例122類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值512.16 實驗值512.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.13-3.93 (m, 9H), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.62 (2F)。

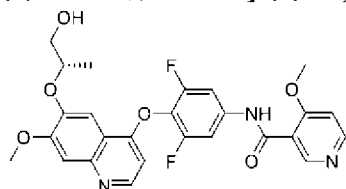
【0625】 實例125：*N*-(3,5-二氟-4-{{6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基}氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0626】 使用與實例122類似的方法合成。白色固體。MS ESI $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 計算值526.17 實驗值526.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s,

3H), 3.97 (s, 3H), 1.18 (s, 6H) 。 ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126.64 (2F) 。

【0627】 實例126：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0628】 步驟1：4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇

【0629】 將呈黃色固體狀之6-(苯甲氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(225 g, 0.5 mol)及33% HBr於乙酸(450 mL)中之混合物在33-35°C下加熱3小時。將混合物冷卻至25-30°C，且添加至甲基三級丁基醚(1575 mL)中，且再攪拌3小時。沈澱藉由過濾收集，用7% NaHCO_3 水溶液、水、甲醇洗滌，且在鼓風爐中乾燥，得到4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇(162 g, 90%)。LC/MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 348.8. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.2 (s, 1H), 8.5-8.4 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 4.0 (s, 3H) 。

【0630】 步驟2：(*S*)-6-((1-(苯甲氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉

【0631】 在0°C下在氮氣氛圍下向4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇(1 g, 2.87 mmol)及 PPh_3 (2.25 g, 8.61 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-(苯甲氧基)丙-2-醇(0.72 g, 4.30 mmol)及偶氮二甲酸二乙酯(1.25 g, 7.17 mmol)，且攪拌10分鐘。將所得反應混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌4小時。反應完成(藉由TLC監測)後，所得反應混合物用冰冷的水(50 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×45 mL)萃取。合併

之有機層用鹽水(3×60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/2)溶離，得到呈淺黃色固體狀之(*S*)-6-((1-(苯甲氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉3 (0.5 g, 35%)。LC-MS: *m/z* 497.42 [M+H]⁺。

【0632】 步驟3：(*S*)-2-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丙-1-醇

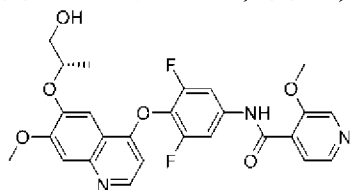
【0633】 向經攪拌之(*S*)-6-((1-(苯甲氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉(0.5 g, 1.00 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (100 mg, 10%)，且將反應混合物在氫氣氛圍下攪拌16小時。反應過程藉由LCMS監測。反應完成後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用MeOH (15 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗(*S*)-2-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丙-1-醇4 (0.2 g, 粗製)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: *m/z* 377.27 [M+H]⁺。

【0634】 步驟4：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-([6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0635】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基菸鹼酸(48.8 mg, 0.32 mmol)於無水DMF (1.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (103 mg, 0.79 mmol)及HATU (202.2 mg, 0.53 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，向反應混合物中添加(*S*)-2-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丙-1-醇(100 mg, 0.26 mmol)，且在80℃下在微波照射下再加熱3小時。將反應混合物傾入冰水(30 mL)中，且用EtOAc (3×20 mL)萃取。合併之有機

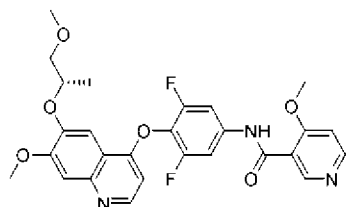
層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(15 mg，11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.69 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.67 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 512.33 [M+H]⁺。

【0636】 實例127：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-3-甲氧基異菸鹼醯胺



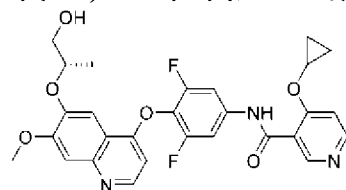
【0637】 使用與實例126類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₃F₂N₃O₆ [M + H]⁺，計算值512.16 實驗值512.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126.48 (2F)。

【0638】 實例128：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺



【0639】 使用與實例126類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{27}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值526.17 實驗值526.15。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.67-3.47 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -126.67 (2F)。

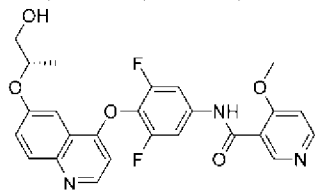
【0640】 實例129：*(S)*-4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)菸鹼鹽胺



【0641】 使用與實例126類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值538.17 實驗值538.05。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.58 (2F)。

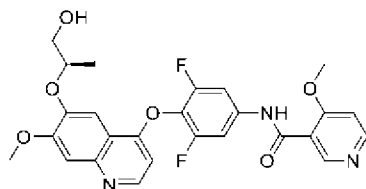
【0642】 實例130：*(S)*-*N*-(3,5-二氟-4-((6-((1-羟基丙-2-基)氧基)喹

啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺



【0643】 使用與實例126類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{21}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值482.14 實驗值482.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -126.68 (2F)。

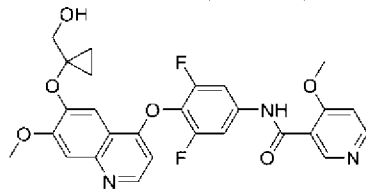
【0644】 實例131：(R)-N-(3,5-二氟-4-{[6-((1-羟基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基}苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲酰胺



【0645】 使用與實例126類似的方法合成。灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.67 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 512.33 $[M+H]^+$ 。

【0646】 實例132：N-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羟基甲基)環丙氧基)-7-

甲氧基喹啉-4-(基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺



【0647】 步驟1：三級丁基-4-溴-2-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丁酸酯

【0648】 向經攪拌之4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-醇 (2 g, 5.74 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (1.18 g, 8.35 mmol)。接著，在0℃下在氮氣氛圍下添加2,4-二溴丁酸三級丁酯(1.73 g, 5.74 mmol)。將所得混合物在70℃下在氮氣氛圍下攪拌2小時。反應完成後，反應混合物用冰冷的水(20 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濾液在減壓下濃縮，得到粗化合物。粗化合物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1:2)溶離，得到呈淺黃色固體狀之三級丁基-4-溴-2-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丁酸酯(1.48 g, 35%)。LC-MS: m/z 569.25 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.76-3.65 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0649】 步驟2：三級丁基-1-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸酯

【0650】 經攪拌之4-溴-2-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)丁酸三級丁酯(1.48 g, 2.60 mmol)於THF (20 mL)中之溶液在0℃下在氮氣氛圍下用三級丁醇鉀(0.43 g, 3.9 mmol)處理。將所得混合

物在室溫下攪拌2小時。反應混合物用冰冷的水(50 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(3×45 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×60 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用30%乙酸乙酯/石油醚溶離，得到呈淺黃色固體狀之三級丁基-1-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸酯(1 g，83.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 5.2 Hz 1H), 4.04 (s, 3H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS: *m/z* 489.60 [M+H]⁺。

【0651】 步驟3：三級丁基-1-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸酯

【0652】 向經攪拌之1-((4-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(0.5 g，1.02 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加Pd/C 10% (100 mg)，且將反應混合物在氫氣氛圍下攪拌16小時。在起始材料完成後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用MeOH (15 mL)洗滌。濃縮濾液，得到粗化合物。粗化合物藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之三級丁基-1-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸酯(0.2 g，43%)。LC-MS: *m/z* 459.28 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.29 (s, 9H)；

【0653】 步驟4：1-((4-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼鹽胺基)苯氧基)-

7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯

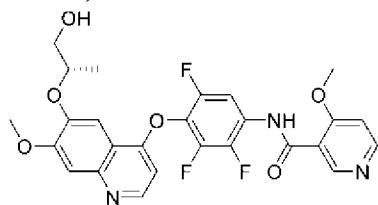
【0654】 在室溫下向經攪拌之4-甲氧基菸鹼酸(31 mg, 0.208 mmol)於無水DMF (1.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.067 mg, 0.522 mmol)及HATU (99 mg, 0.261 mmol), 且攪拌30分鐘。接著, 添加1-((4-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(80 mg, 0.174 mmol), 且在80℃下加熱3小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後, 將反應混合物傾入冰水(30 mL)中, 用EtOAc (3×20 mL)萃取。有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 且在減壓下濃縮, 得到粗產物, 其藉由逆相製備型HPLC純化, 得到呈灰白色固體狀之1-((4-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(15 mg, 14.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.31 (s, 9H); LCMS: *m/z* 594.32 [M+H]⁺。

【0655】 步驟5: N-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羥基甲基)環丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼醯胺

【0656】 在0℃下向經攪拌之1-((4-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)環丙烷-1-甲酸三級丁酯(0.170 g, 0.286 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (0.286 mL, 0.286 mmol, 1 M於THF中)。1小時後, 將反應混合物傾入飽和硫酸鈉溶液(20 mL)中, 且用EtOAc (20 mL×3)萃取。有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌, 經

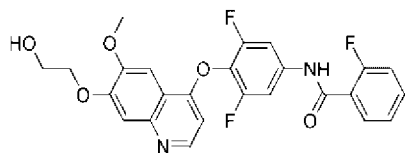
無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮，得到粗產物。粗化合物藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羥基甲基)-5環丙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-乙氧基菸鹼鹽胺(16 mg，10%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.02-0.96 (m, 4H); LC-MS: *m/z* 524.55 [M+H]⁺。

【0657】 實例133：(S)-4-甲氧基-*N*-(2,3,5-三氟-4-((6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)菸鹼鹽胺



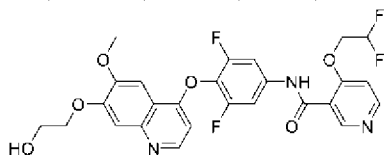
【0658】 使用與實例50及實例126類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₂F₃N₃O₆ [M + H]⁺，計算值530.15 實驗值530.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -128.98 (1F), -149.01 (1F), -156.76 (1F)。

【0659】 實例134：N-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-氟苯甲鹽胺



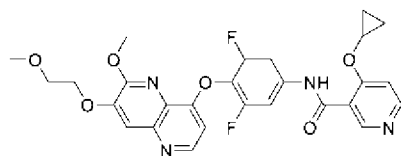
【0660】 使用與實例121類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{19}F_3N_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值485.12 實驗值485.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -114.56 (2F), -126.46 (1F)。

【0661】 實例135：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0662】 使用與實例97類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{21}F_4N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值548.14 實驗值548.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.48-6.34 (m, 1H), 4.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.87 (2F), -126.45 (2F)。

【0663】 實例136：*4*-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶-4-基)氧基)苯基)吡啶-3-甲醯胺



【0664】 步驟1：8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-吡啶

【0665】 在0℃下向經攪拌之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-吡啶-3-醇(400 mg, 1.145 mmol)、2-甲氧基乙醇(130 mg, 1.718 mmol)及三苯膦(450 mg, 1.718 mmol, 在實例6之步驟138中合成)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(694 mg, 3.435 mmol)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌16小時。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(1/1)溶離。含有所需產物之溶離份在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-吡啶(300 mg, 64%)。MS ESI $C_{18}H_{15}F_2N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值408.09 實驗值408.10。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)。

【0666】 步驟2：3,5-二氟-4-([6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-吡啶-4-基]氧基)苯胺

【0667】 在室溫下向經攪拌之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-吡啶(300 mg, 0.737 mmol)於四氫呋喃(3 mL)及水(1.5 mL)中之混合物中添加鐵粉(205 mg, 3.685 mmol)及氯化銨(197

mg, 3.685 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物；濾餅用甲醇(3×30 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。含有所需產物之溶離份在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基}氧基}苯胺(130 mg, 47%)。MS ESI C₁₈H₁₇F₂N₃O₄ [M + H]⁺, 計算值378.12 實驗值378.10。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.46-6.21 (m, 2H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.50 (s, 3H)。

【0668】 步驟3：4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基}氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺

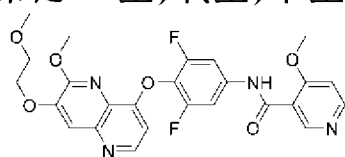
【0669】 在室溫下向經攪拌之4-氯吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.636 mmol)及丙基膦酸酐(1 mL, 50%於乙酸乙酯中)於吡啶(2 mL)中之混合物中添加3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基}氧基}苯胺(120 mg, 0.318 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時。減壓濃縮所得混合物。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlashTM C18-I, 20-40 μm, 40 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：55%至75% B於25分鐘內；流速：45 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基}氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(110 mg, 67%)。MS ESI C₂₄H₁₉ClF₂N₄O₅ [M + H]⁺, 計算值517.10, 519.10 實驗值517.25, 519.25。

【0670】 步驟4：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{{6-甲氧基-7-(2-甲氧基

基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺

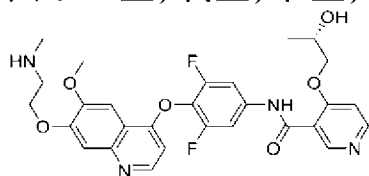
【0671】 在室溫下向經攪拌之4-氯-*N*-(3,5-二氟-4-{[7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基-1,5-噻啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.199 mmol)及環丙醇(173 mg, 2.985 mmol)於二甲亞碸中之混合物中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(121 mg, 0.796 mmol)。將所得混合物在70℃下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。反應在室溫下用水(50 mL)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由逆向急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash™ C18-I, 20-40 μm, 40 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：45%至65% B於25分鐘內；流速：45 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-{[6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基]氧基}苯基)吡啶-3-甲醯胺(61 mg, 57%)。MS ESI $C_{27}H_{24}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值539.17 實驗值539.30。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.02-0.70 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.59 (2F)。

【0672】 實例137：*N*-(3,5-二氟-4-((6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



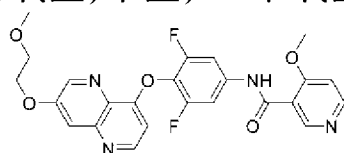
【0673】 使用與實例136類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{22}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值513.15 實驗值513.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47-4.26 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.67 (2F)。

【0674】 實例138：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基-1,5-噻啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0675】 使用與實例136類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{24}H_{20}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值499.10 實驗值499.20。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 3.82-3.78 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -126.67 (2F)。

【0676】 實例139：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺



【0677】 步驟1：3-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶

【0678】 在室溫下在氬氣氛圍下向經攪拌之5-溴吡啶-3-醇(5g,

28.74 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中饋入Cs₂CO₃ (18.7 g, 57.47 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(5.99 g, 43.10 mmol)。將所得反應混合物加熱至90℃後持續2小時。藉由TLC監測反應進展。(TLC：移動相：30% EtOAc-己烷，R_f: 0.6, UV可見光)。反應完成後，將反應混合物傾入冰冷的水中，且化合物使用EtOAc (3×50 mL)萃取。合併之有機層用水(200 mL)、鹽水溶液(2×100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈淺黃色糖漿狀之3-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(6 g, 90%)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: m/z [M+H]⁺ = 232.08; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.31-8.28 (m, 2H), 7.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0679】 步驟2：5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺

【0680】 在室溫下在N₂吹掃下向經攪拌之3-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶(10 g, 43.08 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加二苯基甲亞胺(11.7 g, 64.63 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.96 g, 4.31 mmol)、BINAP (5.3 g, 8.61 mmol)、NaOtBu (8.28 g, 86.17 mmol)。將所得反應混合物在90℃下攪拌16小時。反應過程藉由LCMS監測，在起始材料完成後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用EtOAc (100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。將粗化合物溶解在THF (100 mL)中，且在室溫下添加含4 M HCl之二噁烷(20 mL)，且攪拌4小時。反應完成後，反應混合物在減壓下濃縮，得到粗反應塊體。將粗塊體溶解在含10% TEA之DCM (250 mL)中以便鹼化，且濃縮，得到粗產物(2.5 g)。此粗混合物不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: m/z 168 [M+H]⁺。

【0681】 步驟3：7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶-4-醇

【0682】 在室溫下向經攪拌之5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-胺(1.2 g, 7.13 mmol)於EtOH (10 mL)中之溶液中添加2-(乙氧基亞甲基)-5,5-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(2.14 g, 10.7 mmol)。將所得反應混合物在90℃下加熱1小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後，反應混合物用EtOH (30 mL)稀釋，且過濾，得到固體塊體，將其乾燥，得到灰白色固體。所獲得的固體在二苯基醚中加熱至225℃後持續30分鐘。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物達至室溫，且用石油醚(70 mL)稀釋。傾析石油醚，且再在乙酸乙酯(30 mL)中攪拌，過濾且乾燥，得到呈灰白色固體狀之7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶-4-醇**7** (300 mg, 19%)。結構藉由2D NMR分析證實。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.63 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 220.0 [M+H]⁺。

【0683】 步驟4：8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶

【0684】 在室溫下向經攪拌之7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶-4-醇(1 g, 4.54 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加1,2,3-三氟-5-硝基苯(0.96 g, 5.4 mmol)及Cs₂CO₃ (2.21 g, 6.811 mmol)。接著，將所得反應混合物攪拌1小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後，反應混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，且依序用冰冷的水(100 mL)及鹽水溶液(60 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物在甲醇(30 mL)中攪拌，過濾且乾燥，得到呈灰白色固體狀之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啶(510 mg 31%)且不經進一步純化即

用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.50 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 378 [M+H]⁺。

【0685】 步驟5：3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯胺

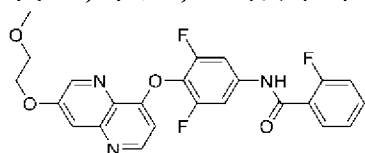
【0686】 在室溫下向經攪拌之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉(0.3 g, 0.79 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中添加鐵(0.24 g, 4.37 mmol)及濃鹽酸(0.02 mL, 0.76 mmol)。接著，將所得反應混合物攪拌1小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後，反應混合物用MeOH (20 mL)稀釋，且經由矽藻土墊過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯胺(310 mg, 粗製)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: *m/z* 348 [M+H]⁺。

【0687】 步驟6：N-(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺

【0688】 在室溫下向經攪拌之3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯胺(0.12 g, 0.79 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加4-甲氧基菸鹼酸(0.24 g, 4.37 mmol)、HATU (328 mg, 1.58 mmol)及DIPEA (0.15 mL, 1.97 mmol)。所得反應混合物在微波條件下在90℃下照射3小時。反應過程藉由LCMS監測。在完全消耗起始材料後，反應混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，且用水(30 mL)洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。粗產物藉由MS-製備型HPLC純化，得到呈

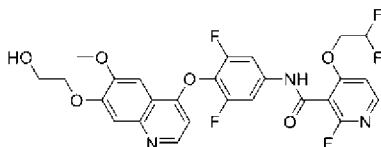
淡棕色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噁啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基吡啶-3-甲醯胺(25 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.70 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.2, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 483.12 [M+H]⁺。

【0689】 實例140：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-甲氧基乙氧基)-1,5-噁啶-4-基)氧基)苯基)-2-氟苯甲醯胺



【0690】 使用與實例139類似的方法合成。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.95 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.77-7.61 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 470.14 [M+H]⁺。

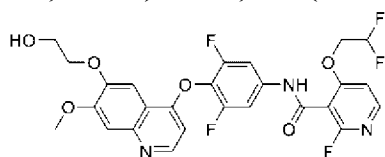
【0691】 實例141：*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基噻啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺



【0692】 使用與實例118類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₀F₅N₃O₆ [M + H]⁺, 計算值566.13 實驗值566.05。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.0

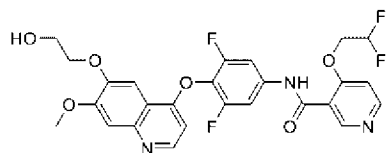
Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 4.95 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90-3.81 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -71.64 (1F), -126.15 (4F)。

【0693】 實例142：*N*-(3,5-二氟-4-((6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺



【0694】 使用與實例107及實例118類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{26}H_{20}F_5N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值566.13 實驗值566.05。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -71.64 (1F), -126.15 (4F)。

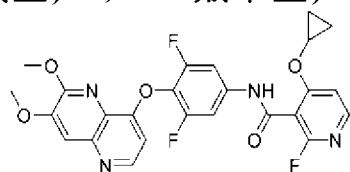
【0695】 實例143：*N*-(3,5-二氟-4-((6-(2-羥基乙氧基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-4-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



【0696】 使用與實例107類似的方法合成。灰白色固體。MS ESI $C_{26}H_{21}F_4N_3O_6$ $[M + H]^+$, 計算值548.14 實驗值548.15。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H),

8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 4.93 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -125.88 (2F), -126.48 (2F)。

【0697】 實例144：4-環丙氧基-N-(4-((6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟吡啶-3-甲醯胺



【0698】 步驟1：5-[[5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基]胺基]亞甲基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮

【0699】 將經攪拌之5-溴-6-甲氧基吡啶-3-胺(63 g, 310.28 mmol)及5-(甲氧基亞甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(69.32 g, 372.34 mmol)於丙-2-醇(1 L)中之混合物在110°C下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。沈澱之固體藉由過濾且用丙-2-醇(3×1 L)洗滌來收集。所得混合物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之5-[[5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基]胺基]亞甲基}-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(101 g, 91%)。MS ESI $C_{13}H_{13}BrN_2O_5$ $[M + H]^+$, 計算值357.00, 359.00 實驗值356.95, 358.95。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.16 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。

【0700】 步驟2：7-溴-6-甲氧基-1,5-噻啉-4-醇

【0701】 將經攪拌之5-[[5-溴-6-甲氧基吡啶-3-基]胺基]亞甲基}-

2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(30 g, 83.99 mmol)於苯醚(250 mL)中之溶液在220°C下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。產物藉由添加石油醚來沈澱。沈澱之固體藉由過濾且用石油(5×2 L)洗滌來收集。所得混合物在減壓下濃縮，得到呈棕黃色固體狀之7-溴-6-甲氧基-1,5-噻啉-4-醇(17 g, 79%)。MS ESI $C_9H_7BrN_2O_2$ $[M + H]^+$, 計算值254.97, 256.97 實驗值255.00, 257.00。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37-8.25 (m, 1H), 8.12-7.85 (m, 1H), 7.28-6.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0702】 步驟3：3-溴-8-氯-2-甲氧基-1,5-噻啉

【0703】 在室溫下向經攪拌之7-溴-6-甲氧基-1,5-噻啉-4-醇(26 g, 101.93 mmol)及*N, N*-二異丙基乙胺(41.22 g, 203.86 mmol)於1,2-二氯乙烷(500 mL)中之混合物中添加三氯化磷(18.75 g, 122.32 mmol)。將所得混合物在80°C下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫。反應在0°C下用冰淬滅。所得混合物用水(500 mL)稀釋。所得混合物用二氯甲烷(5×800 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(4/1)溶離。所得混合物在減壓下濃縮，得到呈棕黃色固體狀之3-溴-8-氯-2-甲氧基-1,5-噻啉(12 g, 43%)。MS ESI $C_9H_6BrClN_2O$ $[M + H]^+$, 計算值273.94, 275.94 實驗值273.00, 275.00。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0704】 步驟4：3-溴-8-氯-2-甲氧基-1,5-噻啉

【0705】 在室溫下向經攪拌之3-溴-8-氯-2-甲氧基-1,5-噻啉(12 g, 43.87 mmol)及2,6-二氟-4-硝苯酚(9.22 g, 52.65 mmol)於1-甲基-2-吡咯

啖酮(150 mL)中之混合物中添加*N, N*-二異丙基乙胺(17.01 g, 131.62 mmol)。將所得混合物在140°C下攪拌8小時。使混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(700 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3×1 L)萃取。合併之有機層用鹽水(3×800 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯(3/1)溶離。所得混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之3-溴-8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-啖啖(4 g, 22%)。MS ESI $C_{15}H_8BrF_2N_3O_4$ [$M + H$]⁺, 計算值411.97, 413.97 實驗值411.95, 413.95。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

【0706】 步驟5：8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,5-啖啖

【0707】 在室溫下在氮氣氛圍下向經攪拌之3-溴-8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-啖啖(4 g, 9.71 mmol)及雙(頻哪醇基)二硼(2.96 g, 11.65 mmol)於*N, N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之混合物中添加乙酸鉀(1.90 g, 19.41 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (CAS：13965-03-2) (681 mg, 0.970 mmol)。將所得混合物在100°C下在氮氣氛圍下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫。減壓濃縮所得混合物。粗產物混合物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

【0708】 步驟6：8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-啖啖-3-醇

【0709】 在室溫下向經攪拌之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,5-啖啖(4 g, 8.71 mmol)於過氧化氫(20 mL)及四氫呋喃(20 mL)中之混合物中添加乙酸(2.62 g,

43.55 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用飽和碳酸氫鈉(水溶液)鹼化至pH 8。所得混合物用乙酸乙酯(3×500 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(10/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-噻啉-3-醇(1.5 g, 49%)。MS ESI $C_{15}H_9F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值350.05 實驗值350.10。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.36-8.28 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H)。

【0710】 步驟7：8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2,3-二甲氧基-1,5-噻啉

【0711】 在室溫下向經攪拌之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1,5-噻啉-3-醇(300 mg, 0.859 mmol)及碳酸鉀(238 mg, 1.722 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物中逐滴添加碘甲烷(146 mg, 1.029 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。所得混合物用水(100 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用石油醚/乙酸乙酯/乙醇(1/1/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈黃色固體狀之8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2,3-二甲氧基-1,5-噻啉(150 mg, 48%)。MS ESI $C_{16}H_{11}F_2N_3O_5$ $[M + H]^+$, 計算值364.07 實驗值364.15。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

【0712】 步驟8：4-[(6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺

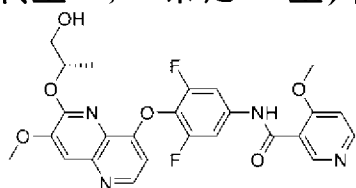
【0713】 將8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-2,3-二甲氧基-1,5-噻啉(150 mg, 0.413 mmol)、氯化銨(110 mg, 2.065 mmol)及鐵粉(115 mg, 2.065 mmol)於四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之混合物在70°C下攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物；濾餅用甲醇(3×10 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用二氯甲烷/甲醇(15/1)溶離。收集含有所需產物之溶離份，濃縮，且凍乾，得到呈白色固體狀之4-[(6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(100 mg, 72%)。MS ESI $C_{16}H_{13}F_2N_3O_3$ $[M + H]^+$, 計算值334.09 實驗值334.10。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.40-6.30 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)。

【0714】 步驟9：4-環丙氧基-*N*-{4-[(6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-2-氟吡啶-3-甲醯胺

【0715】 在室溫下向經攪拌之4-環丙氧基-2-氟吡啶-3-甲酸(71 mg, 0.360 mmol)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(1 mL)於吡啶(1 mL)中之混合物中添加4-[(6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯胺(100 mg, 0.300 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。混合物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱：WelFlash TM C18-I, 20-40 μm , 120 g；溶離劑A：水(外加10 mmol/L碳酸氫銨)；溶離劑B：乙腈；梯度：25%至45% B於25分鐘內；流速：60 mL/min；偵測器：UV 220/254 nm；收集所需溶離份，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-環丙氧基-*N*-{4-[(6,7-二甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基]-3,5-二氟苯基}-2-氟吡啶-3-甲醯胺(80 mg, 52%)。MS ESI $C_{25}H_{19}F_3N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值513.13 實驗值513.20。 ^1H NMR (400

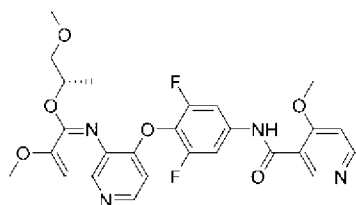
MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.78-7.54 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 6H), 0.99-0.69 (m, 4H)。¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -72.07 (1F), -126.22 (2F)。

【0716】 實例145：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((6-((1-羥基丙-2-基)氧基)-7-甲氧基-1,5-吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺



【0717】 使用與實例136及實例144類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{22}F_2N_4O_6$ $[M + H]^+$, 計算值513.15 實驗值513.26。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.67-3.46 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -127.05 (2F)。

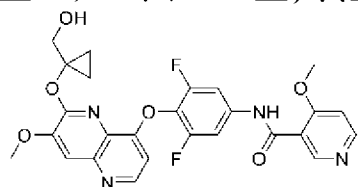
【0718】 實例146：(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((7-甲氧基-6-((1-甲氧基丙-2-基)氧基)-1,5-吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺



【0719】 使用與實例136及實例144類似的方法合成。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.63 (br s, 1H), 8.60-8.54 (m, 3H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H),

5.39-5.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC-MS: 99.59%, m/z 527.28 $[M+H]^+$ 。

【0720】 實例147：*N*-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羥基甲基)環丙氧基)-7-甲氧基-1,5-噻啉-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺



【0721】 步驟1：1-((3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0722】 在0℃下向經攪拌之1-羥基環丙烷-1-甲酸甲酯(0.92 g, 7.96 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.191 g, 7.96 mmol)。將反應混合物攪拌15分鐘，接著添加2-氯-3-甲氧基-5-硝基吡啶(1.0 g, 5.30 mmol)。使所得反應混合物在室溫下攪拌3小時。藉由TLC監測反應進展。(TLC：移動相：20% EtOAc-己烷， R_f : 0.25, UV可見光)。反應完成後，將反應混合物傾入冰冷的水中，且使用EtOAc (3×150 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、鹽水溶液(2×50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之1-((3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(1 g, 70%)。化合物不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 94.33%, m/z $[M+H]^+ = 269.06$ 。

【0723】 步驟2：1-((5-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0724】 向經攪拌之1-((3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯3 (1.0 g, 3.73 mmol)於乙醇(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加

鐵粉(1.04 g, 18.64 mmol)及氯化銨(1.99 g, 37.28 mmol)。使所得反應混合物在70℃下攪拌3小時。反應過程藉由LCMS監測，在起始材料完成後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用EtOAc (100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。將粗化合物溶解在乙酸乙酯(50 mL)中，且有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。有機層在減壓下濃縮，得到1-((5-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.6 g, 67%)。粗化合物不經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 75%, m/z $[M+H]^+ = 239.13$ 。

【0725】 步驟3：1-((8-羥基-3-甲氧基-1,5-噻啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0726】 在室溫下向經攪拌之1-((5-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯4 (2 g, 8.39 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加2-(乙氧基亞甲基)-5,5-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(2.34 g, 12.59 mmol)。將所得反應混合物在90℃下加熱1小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後，反應混合物用EtOH (30 mL)稀釋，且過濾，得到固體塊體，將其乾燥，得到灰白色固體。所獲得的固體在二苯基醚中加熱至225℃後持續30分鐘。反應完成(藉由TLC監測)後，使反應混合物冷卻至室溫，且用石油醚(100 mL)稀釋。傾析石油醚，且再在乙酸乙酯(50 mL)中攪拌，過濾且乾燥，得到呈棕色固體狀之1-((8-羥基-3-甲氧基-1,5-噻啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(600 mg, 40%)。結構藉由¹H NMR分析證實。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.55 (br s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.30-1.27 (m, 2H); LC-MS: 93.27%, m/z 291.13 $[M+H]^+$ 。

【0727】 步驟4：1-((8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基-1,5-噻啉-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0728】 在室溫下向經攪拌之1-((8-羥基-3-甲氧基-1,5-噻啉-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸酯(1.6 g, 5.51 mmol)於ACN (25 mL)中之溶液中添加1,2,3-三氟-5-硝基苯(0.75 mL, 6.61 mmol)及Cs₂CO₃ (3.59 g, 11.02 mmol)。接著，將所得反應混合物攪拌16小時。藉由TLC監測反應進展。在完全消耗起始材料後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用EtOAc (100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。將粗化合物溶解在乙酸乙酯(100 mL)中，且有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗化合物，其使用石油醚及乙酸乙酯作為溶離劑藉由管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之1-((8-(2,6-二氟-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基-1,5-噻啉-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(1.0 g, 40%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 2H); LC-MS: 96.98%, *m/z* 448.2 [M+H]⁺。

【0729】 步驟5：1-((8-(4-胺基-2,6-二氟苯氧基)-3-甲氧基-1,5-噻啉-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

【0730】 向經攪拌之1-((3-甲氧基-5-硝基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.9 g, 2.012 mmol)於乙醇(20 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加鐵粉(0.56 g, 10.05 mmol)及氯化銨(1.07 g, 20.11 mmol)。使所得反應混合物在70℃下攪拌3小時。反應過程藉由LCMS監測。在起始材料完成後，反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用EtOAc (100 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。將粗化合物溶解在乙酸乙酯(300 mL)中，且有機層用水(50

mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。濃縮有機層，得到呈灰白色固體狀之1-((5-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.65 g, 77%)。粗化合物不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H); LC-MS: 98.76%, *m/z* [M+H]⁺ = 418.19。

【0731】 步驟6：1-((8-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-3-甲氧基-1,5-吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯

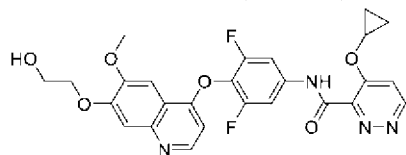
【0732】 在0℃下向經攪拌之1-((5-胺基-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.6 g, 1.43 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.59 mL, 3.59 mmol)及4-甲氧基菸鹼醯氯(0.247 g, 1.43 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應過程藉由LCMS監測。在起始材料完成後，反應混合物用DCM (50 mL)稀釋，且有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。有機層在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之1-((8-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼醯胺基)苯氧基)-3-甲氧基-1,5-吡啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.35 g, 44%)。粗化合物不經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.65 (br s, 1H), 8.62-8.58 (m, 3H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.50-1.49 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 2H); LC-MS: 96.36%, *m/z* [M+H]⁺ = 553.26。

【0733】 步驟7：N-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羥基甲基)環丙氧基)-7-甲

氧基-1,5-噁啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺

【0734】 在-78℃下向經攪拌之1-((8-(2,6-二氟-4-(4-甲氧基菸鹼鹽胺基)苯氧基)-3-甲氧基-1,5-噁啶-2-基)氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(0.35 g, 0.63 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加LAH (0.63 mL, 1.267 mmol) (2 M於THF中之溶液)。將所得反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應過程藉由LCMS監測。在起始材料完成後，反應混合物在0℃下依序用冰水(0.5 mL)及1 N氫氧化鈉(1 mL)淬滅。再添加冰水(10 mL)，且反應混合物經由矽藻土小墊過濾，且用EtOAc (100 mL)洗滌。有機層在減壓下濃縮，得到粗化合物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-(3,5-二氟-4-((6-(1-(羥基甲基)環丙氧基)-7-甲氧基-1,5-噁啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲氧基菸鹼鹽胺(53 mg, 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.59 (br s, 1H), 8.62-8.56 (m, 3H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.91-0.89 (m, 4H); LC-MS: 98.55%, *m/z* 525.27 [M+H]⁺。

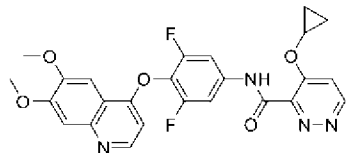
【0735】 實例148：4-環丙氧基-*N*-(3,5-二氟-4-((7-(2-羥基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)嗒吡-3-甲鹽胺



【0736】 使用與實例120類似的方法合成。白色固體。MS ESI C₂₆H₂₂F₂N₄O₆ [M + H]⁺, 計算值525.15 實驗值525.20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.64

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.84 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.31(2F)。

【0737】 實例149：4-環丙氧基-N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3,5-二氟苯基)嗒吡-3-甲醯胺



【0738】 使用與實例120類似的方法合成。白色固體。MS ESI $C_{25}H_{20}F_2N_4O_5$ $[M + H]^+$, 計算值495.14 實驗值495.25。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 9.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.81-0.79 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -126.32 (2F)。

II. 生物學評估

【0739】 實例1a：MET遷移率變動分析

【0740】 使用基於螢光的微流體遷移率變動分析評估了MET激酶活性的小分子抑制。MET在磷酸轉移至受質肽，亦即FL肽30 (5-FAM-KKKKEEIYFFF-CONH₂) (Perkin Elmer, 760430)的過程中催化由ATP產生ADP。在含有50 mM HEPES、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、0.05% BSA及2 mM DTT的緩衝液中，用10 mM MgCl₂及1.5 μ M受質肽製備0.625 nM的MET酶(Carna Biosciences, 08-151)，並在反應開始前在室溫下預培育30分鐘。加入100 μ M ATP以啟動反應。在60分鐘的激酶反應

後，遷移率變動分析電泳分離螢光標記的肽(受質及磷酸化產物)。藉由添加0.5 M EDTA終止反應。量測受質及產物兩者，且此等值之比用以藉由LabChip EZ讀取器(Perkin Elmer)產生受質向產物的轉化%。IC₅₀值使用Dotmatics Knowledge Solutions Studies曲線擬合環境(Dotmatics, Bishops Stortford, UK, CM23)使用抑制轉化率計算，且呈現在表2中。

【0741】實例1b：MET D1228N遷移率變動分析

【0742】使用基於螢光的微流體遷移率變動分析評估MET D1228N激酶活性的小分子抑制。MET D1228N在磷醯基轉移至受質肽，亦即FL肽30 (5-FAM-KKKKEEIYFFF-CONH₂) (Perkin Elmer, 760430)的過程中催化由ATP產生ADP。在含有50 mM HEPES、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、0.05% BSA及2 mM DTT的緩衝液中，用10 mM MgCl₂及1.5 μM受質肽製備0.313 nM的MET D1228N酶(Signalchem, M52-12IG)，並在反應開始前在室溫下預培育30分鐘。加入100 μM ATP以啟動反應。在60分鐘的激酶反應後，遷移率變動分析電泳分離螢光標記的肽(受質及磷酸化產物)。藉由添加0.5 M EDTA終止反應。量測受質及產物兩者，且此等值之比用以藉由LabChip EZ讀取器(Perkin Elmer)產生受質向產物的轉化%。IC₅₀值使用Dotmatics Knowledge Solutions Studies曲線擬合環境(Dotmatics, Bishops Stortford, UK, CM23)使用抑制轉化率計算，且呈現在表2中。

【0743】實例1c：CellTiter-Glo細胞生存力分析

【0744】將Ba/F3-TPR-MET及Ba/F3-TPR-MET-D1228N細胞以每孔3000個細胞接種在96孔盤中的90 μL生長培養基中，並在37°C下在5% CO₂下培育隔夜。第二天，將化合物在DMSO中自10 mM最高劑量連續稀

釋，形成9點3倍稀釋曲線。在生長培養基中稀釋100倍後，將細胞盤進一步稀釋10倍，最終體積為100 μL及0.1% DMSO。化合物及細胞在37℃下在5% CO₂下一起培育72小時。CellTiter-Glo®2.0分析藉由量化ATP來確定培養物中的活細胞數目，此表明存在代謝活躍的細胞。發光讀數與培養物中的活細胞數目成正比。CellTiter-Glo試劑(Promega，G9243)及細胞盤在室溫下平衡至少15分鐘，接著將100 μL CellTiter-Glo添加至各孔中，使試劑與培養基的比率為1:1。將樣品置於振盪器上2分鐘，隨後在室溫下避光培育30分鐘。在Perkin Elmer Envision讀盤器2105上讀取發光，並用於在Dotmatics Knowledge Solutions Studies曲線擬合環境(Dotmatics, Bishops Stortford, UK, CM23)中計算IC₅₀值，且呈現在表2中。

【0745】 例示性化合物的代表性資料呈現於表2中。

表2

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
1	A	A	A	A
2	A	A	C	B
3	A	A	A	B
4	A	A	B	B
5	A	A	A	A
6	A	A	B	B
7	A	A	C	B
8	A	A	B	B
9	A	A	B	A
10	A	A	A	A
11	A	A	NT	NT
12	A	A	A	A
13	A	A	B	A
14	A	A	B	B
15	A	A	B	B
16	A	A	B	B
17	A	A	A	A
18	A	A	B	A
19	A	A	D	D
20	A	A	A	A

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
21	A	A	B	B
22	A	A	B	B
23	A	A	B	A
24	A	A	B	A
25	A	A	B	B
26	A	A	NT	NT
27	A	A	B	B
28	A	A	A	A
29	A	A	A	A
30	A	A	A	A
31	A	A	B	B
32	A	A	B	B
33	A	A	NT	NT
34	A	A	B	A
35	A	A	B	B
36	A	A	B	B
37	A	A	B	B
38	A	A	D	D
39	A	A	B	A
40	A	A	B	B
41	A	A	B	A
42	A	A	B	A
43	A	A	A	A
44	A	A	B	B
45	A	A	B	B
46	A	A	A	A
47	A	A	B	B
48	A	A	NT	NT
49	A	A	B	B
50	A	A	A	A
51	A	A	B	A
52	A	A	B	B
53	A	A	A	A
54	A	A	A	A
55	A	A	B	A
56	A	A	A	A
57	A	A	B	B
58	A	A	A	A
59	A	A	A	A
60	A	A	A	A
61	A	A	A	A
62	A	A	A	A
63	A	A	B	B
64	A	A	B	B
65	A	A	B	A
66	A	A	B	B
67	A	A	B	B
68	A	A	B	A

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
69	A	A	A	A
70	A	A	B	B
71	A	A	B	B
72	A	A	B	A
73	A	A	A	A
74	A	A	B	B
75	A	A	A	A
76	A	A	B	B
77	A	A	A	A
78	A	A	B	B
79	A	A	B	B
80	A	A	B	A
81	A	A	A	A
82	A	A	B	B
83	A	A	NT	NT
84	A	A	B	A
85	A	A	B	B
86	A	A	B	B
87	A	A	A	A
88	A	A	B	A
89	A	A	B	B
90	A	A	B	A
91	A	A	A	A
92	A	A	B	B
93	A	A	A	A
94	A	A	A	A
95	A	A	B	B
96	A	A	B	B
97	A	A	A	A
98	A	A	A	A
99	A	A	A	A
100	A	A	B	A
101	A	A	B	B
102	A	A	B	B
103	A	A	C	B
104	A	A	C	B
105	A	A	B	A
106	A	A	A	A
107	A	A	A	A
108	A	A	C	C
109	A	A	A	A
110	A	A	A	A
111	A	A	A	A
112	A	A	B	B
113	A	A	A	A
114	A	A	B	B
115	A	A	A	A
116	A	A	A	A

#	MET	MET-D1228N	Ba/F3-TPR-MET	Ba/F3-TPR-MET-D1228N
117	A	A	A	A
118	A	A	A	A
119	A	A	B	B
120	A	A	B	B
121	A	A	A	A
122	A	A	A	A
123	A	A	A	A
124	A	A	A	A
125	A	A	A	A
126	A	A	A	A
127	A	A	A	A
128	A	A	A	A
129	A	A	A	A
130	A	A	B	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
136	A	A	A	A
137	A	A	A	A
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	A	A	A
141	A	A	A	A
142	A	A	A	A
143	A	A	A	A
144	A	A	A	A
145	A	A	A	A
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	A	B	A

注意：生物化學分析IC₅₀資料及細胞分析EC₅₀資料經指定在以下範圍內：

- A：≤ 0.10 μM
- B：> 0.10 μM至≤ 1.0 μM
- C：> 1.0 μM至≤ 10 μM
- D：> 10 μM
- NT：未測試

III. 醫藥劑型之製備

【0746】 實例1：口服膠囊

【0747】 活性成分為表1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。藉由將1至1000 mg活性成分與澱粉或其他適合之粉末摻合物混合來製備用於口服投與之膠囊。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之口服劑量單位中，其適用於口服投與。

【0748】 實例2：注射用溶液

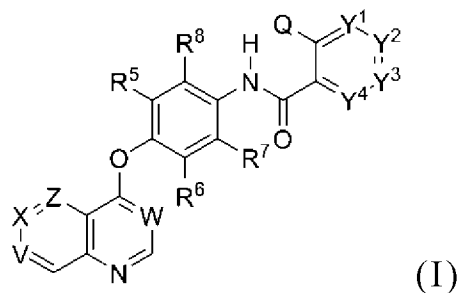
【0749】 活性成分係表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，且經調配為濃度為50 mg-eq/mL的芝麻油溶液。

【0750】 本文所描述之實例及實施例僅用於說明之目的且熟習此項技術者所提出之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(I)之結構：



其中，

V獨立地係N或C-L-R；

X獨立地係N或C-L¹-R¹；

Z係N或C-R²；其限制條件係V、X及Z不均係N；

W係C-H或N；

Y¹獨立地係N或C-R³；

Y²獨立地係N或C-R⁴；

Y³獨立地係N或C-R³；

Y⁴獨立地係N或C-R³；

L係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

L¹係一鍵、-O-、-NH-、-NHCO-或-CONH-；

R係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R^1 係選自由以下組成之群：H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳基烷基；

R^2 係H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或視情況經取代之C1-C4烷氧基；

各 R^3 係選自H、鹵素、-CN、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)、-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂、視情況經取代之C1-C4烷氧基或視情況經取代之C1-C4烷基；

R^4 係獨立地選自H、鹵素、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、視情況經取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、-NH₂、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R^5 係氟；

R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H、鹵素、視情況經取代之C1-C4烷基、視情況經取代之C1-C4烷氧基、或-CN；其限制條件係 R^6 、 R^7 及 R^8 中之至少一者不為H；

Q係氟或-L²-R⁹；

L²係-O-、或視情況經取代之C1-C5伸烷基；且

R^9 係選自由以下組成之群：鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6炔基、視情況經取代之C1-C6烯基、視情況經

取代之C3-C6環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係N。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係C-L-R。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係N。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C-L¹-R¹。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z係N。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z係C-R²。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中W係C-H。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中W係N。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y¹係N。

【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y¹係C-R³。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y²係N。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y²係C-R³。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y³係N。

【請求項15】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y³係C-R⁴。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物

物，其中Y⁴係N。

【請求項17】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Y⁴係C-R³。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氟。

【請求項19】

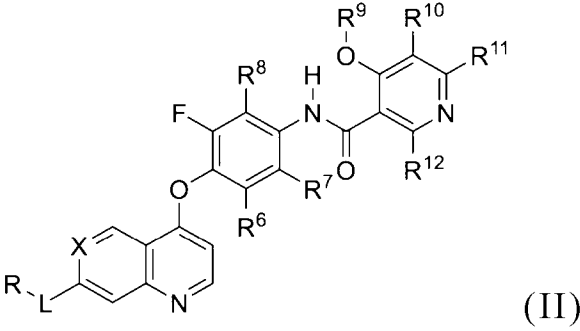
如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L²係-O-。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C3-C6環烷基。

【請求項21】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(II)之結構：



其中，

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸

中之至少一者不為H；

R^9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

R^{10} 係H；

R^{11} 係H、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、 $-NH$ (視情況經取代之C1-C6烷基)或 $-N$ (視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R^{12} 係H、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【請求項22】

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中X係C-L¹-R¹。

【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係-O-。

【請求項24】

如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係一鍵。

【請求項25】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係H。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R¹係視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項28】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1烷基。

【請求項29】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係一鍵且R¹係氫。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係-O-。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項32】

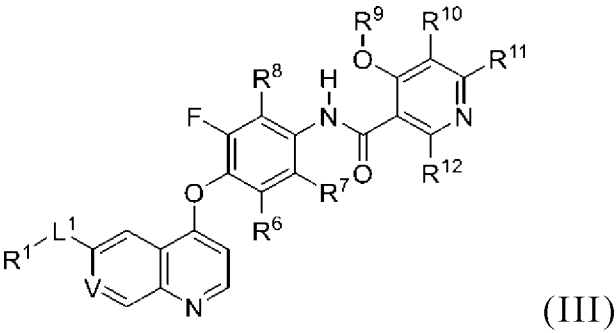
如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C4烷基。

【請求項33】

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項34】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(III)之結構：



其中，

R⁶、R⁷及R⁸各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係R⁶、R⁷及R⁸中之至少一者不為H；

R⁹係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

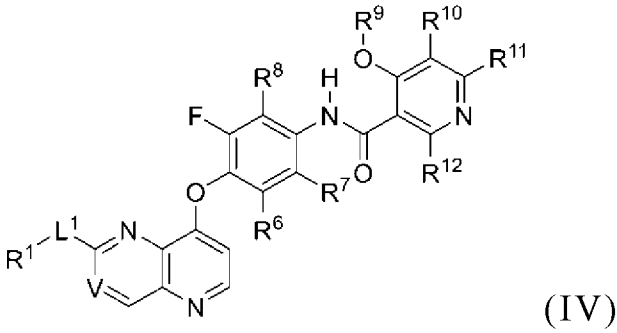
R^{10} 係H；

R¹¹係H、鹵素、-NH₂、-CN、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、-NH(視情況經取代之C1-C6烷基)或-N(視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R¹²係H、鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【請求項35】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其具有式(IV)之結構：



其中，

R^6 、 R^7 及 R^8 各自獨立地選自H或鹵素；其限制條件係 R^6 、 R^7 及 R^8 中之至少一者不為H；

R^9 係選自由以下組成之群：視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C3-C6環烷基及視情況經取代之環烷基烷基；

R^{10} 係H；

R^{11} 係H、鹵素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之C1-C6烷基、視情況經取代之C1-C6烷氧基、 $-NH$ (視情況經取代之C1-C6烷基)或 $-N$ (視情況經取代之C1-C6烷基)₂；

R^{12} 係H、鹵素、視情況經取代之C1-C6烷基或視情況經取代之C1-C6烷氧基。

【請求項36】

如請求項34或35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中V係C-L-R。

【請求項37】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係-O-。

【請求項38】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係

一鍵。

【請求項39】

如請求項38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係H。

【請求項40】

如請求項1至20或34至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項41】

如請求項1至20或34至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項42】

如請求項1至20或34至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R係視情況經取代之C1烷基。

【請求項43】

如請求項1至20或34至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L係一鍵且R係氫。

【請求項44】

如請求項1至20或34至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中L¹係-O-。

【請求項45】

如請求項1至20或34至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項46】

如請求項1至20或34至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C4烷基。

【請求項47】

如請求項1至20或34至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C6烷基。

【請求項49】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C4烷基。

【請求項50】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1-C2烷基。

【請求項51】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C1烷基。

【請求項52】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係CH₃。

【請求項53】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C3-C6環烷基。

【請求項54】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C3-C4環烷基。

【請求項55】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之C5-C6環烷基。

【請求項56】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係視情況經取代之環丙基。

【請求項57】

如請求項1至47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁹係環丙基。

【請求項58】

如請求項21至57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹¹係氫。

【請求項59】

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁸係氟。

【請求項60】

如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁸係氫。

【請求項61】

如請求項1至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物

物，其中R⁷係氟。

【請求項62】

如請求項1至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁷係氫。

【請求項63】

如請求項1至17或19至62中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氫。

【請求項64】

如請求項1至17或19至62中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中R⁶係氟。

【請求項65】

如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Q係-L²-R⁹。

【請求項66】

一種如表1中所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項67】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至65中任一項中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項68】

一種製備醫藥組合物之方法，其包含將如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑混合。

【請求項69】

如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合

物，其用於治療人類或動物身體之方法中。

【請求項70】

如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其用於治療癌症或腫瘤性疾病之方法中。

【請求項71】

一種如請求項1至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其用於製造供治療癌症或腫瘤性疾病用之藥劑。

【請求項72】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與如請求項1至65中任一項中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【請求項73】

一種治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向該患者投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至65中任一項中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項74】

一種抑制MET激酶酵素之方法，其包含使該酶與如請求項1至65中任一項之化合物接觸，其中該MET激酶在活體外環境中進行接觸。