

發明專利說明書

200410697

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91137139 ※IPC分類：A61K31/648

※申請日期：91-12-24

517
C.7D4.3/12

壹、發明名稱

(中文)化學化合物

(英文)CHEMICAL COMPOUNDS

貳、發明人(共2人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文)佛瑞德利克 亨利 強

(英文)FREDERIC HENRI JUNG

住居所地址：(中文)法國瑞姆斯賽德克斯市茲艾拉龐佩爾街

(英文)Z.I. LA POMPELLE, BP 1050, 51689 REIMS CEDEX 2,
FRANCE

國籍：(中文)法國

(英文)FRANCE

參、申請人(共1人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文)英商阿斯特捷利康英國股份有限公司

(英文)ASTRAZENECA UK LIMITED

住居所或營業所地址：(中文)英國倫敦市史丹霍普路15號

(英文)15 STANHOPE GATE, LONDON, W1K, 1LN,
UNITED KINGDOM

國籍：(中文)英國

(英文)UNITED KINGDOM

代表人：(中文)凱文 比爾

(英文)KEVIN BILL

發明人 2

姓名：(中文) 喬治斯 瑞恩 帕斯奎特

(英文) GEORGES RENE PASQUET

住居所地址：(中文) 法國瑞姆斯賽德克斯市茲艾拉龐佩爾街

(英文) Z.I. LA POMPELLE, BP 1050, 51689 REIMS CEDEX 2,

FRANCE

國籍：(中文) 法國

(英文) FRANCE

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構 2001 年 12 月 24 日 01403357.5

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 歐洲專利機構 2001 年 12 月 24 日 01403357.5

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【技術領域】

本發明有關某種用於治療某種疾病尤其增殖性疾病如癌症及用以製備供治療增殖性疾病之醫藥之喹唑啉衍生物，有關新穎喹唑啉衍生物、其製備方法及含其作為活性成分之醫藥組合物。

【先前技術】

癌症(及其他過度增殖疾病)之特徵為未控制之細胞增殖。喪失細胞增殖之正常調節功能經常因為可控制細胞循環過程之細胞路徑基因損害而發生。

在真核細胞中，蛋白質磷醯化之依序級聯被認為可控制細胞循環。在此級聯中扮演重要角色之數種蛋白質激酶族群現在已被鑑定出。許多該等激酶在人類腫瘤中之活性相較於正常組織中更增加。此可因為蛋白質表現量增加(因例如基因擴增結果)或因為輔活化劑或抑制蛋白質表面改變而發生。

該等細胞循環調節物中首先被鑑定且最被廣為研究者為胞轉蛋白(cyclin)相關性激酶(或CDKs)。在特定時間之特定CDKs活性對細胞循環之起始及統合過程兩者為必須。例如，CDK4蛋白質似乎可藉由使視網膜細胞瘤基因產物pRb磷醯化而控制進入細胞循環(G0-G1-S過渡期)。此可刺激轉錄因子E2F自pRb釋出，其接著作用而增加進入S期所必須之基因轉錄。CDK4之催化活性受結合至配對蛋白質胞轉蛋白D而刺激。癌症與細胞循環間之直接關聯首先證

明之一為觀察到胞轉蛋白D1基因在許多人類腫瘤中擴增且胞轉蛋白D蛋白質量增加(且因此增加CDK4活性)(見於Sherr, 1996, 科學 274:1672-1677; Pines, 1995, 癌症生物學之研討會 6:63-72)。其他研究(Loda等人, 1997, 天然醫藥 3(2):231-234; Gemma等人, 1996, 癌症國際期刊 68(5):605-11; Elledge等人, 1996, 細胞生物學趨勢 6; 388-392)已顯示CDK功能之負面調節物在人類腫瘤中經常向下調節或刪除而再度引起該等激酶之不當活化。

更近來, 結構不同於CDK族之蛋白質激酶已被鑑定在調節細胞循環中扮演重要角色且在腫瘤形成中亦具重要性。該等包含極光果蠅(*Drosophila aurora*)及釀酒酵母(*S. cerevisiae*)Ip11蛋白質之新鑑定人類同質物。該等基因之三種人類同質物極光-A、極光-B及極光-C(亦分別稱為極光2、極光1及極光3)可編碼細胞循環調節之絲胺酸-蘇胺酸蛋白質激酶(概述於Adams等人, 2001, 細胞生物學趨勢 11(2):49-54)。該等顯示經由G2及有絲分裂之表現及激酶活性高峰。數種觀察與涉及癌症中人類極光蛋白質有關聯。此證據對極光-A尤其強烈。該極光-A基因繪圖成染色體20q13, 其為在人類腫瘤(包含乳癌及結腸癌)中經常擴增之區域。極光-A可能為此擴增子之主要標的基因, 係由於極光-A DNA增擴增且mRNA以大於主要人類結直腸癌症之50%過度表現之故。該等腫瘤中, 極光-A蛋白質量相較於相鄰正常組織似乎大為增加。此外, 以人類極光-A轉染齧齒類纖維母細胞引起轉形, 賦予在軟瓊膠中生長之能力並

在無毛小鼠中形成腫瘤(Bischoff等人, 1998, EMBO期刊, 17(11):3052-3065)。其他研究者(Zhou等人, 1998, 天然基因學 20(2):189-93)已顯示極光-A之人工過度表現引起中心體數量增加及非整倍體增加(為癌症發展之已知事件)。其他研究者已顯示相對於正常細胞, 腫瘤細胞中極光-B(Adams等人, 2001, 染色體, 110(2):65-74)及極光-C(Kimura等人, 1999, 生物化學期刊, 274(11):7334-40)表現增加。

重要地, 亦已證明極光-A表現及功能因以反意寡核苷酸處理人類腫瘤細胞株而廢除(WO 97/22702及WO 99/37788)可引起細胞循環遏止並於該等腫瘤細胞株中展現抗增殖效果。此外, 極光-A及極光-B之小分子抑制劑已證明在人類腫瘤細胞中具有抗增殖效果(Keen等人, 2001, Poster# 2455, 美國癌症協會研究年會)。此顯示極光-A(及可能之極光-B)功能之抑制作用將具有抗增殖效果, 其可用於治療人類腫瘤及其他過度增殖疾病。再者, 作為該等疾病之治療方法之極光激酶抑制作用對標的細胞循環上游之發訊路徑具有明顯優點(如藉生長因子受體酪胺酸激酶所活化者, 如表皮生長因子受體(EGFR))。由於細胞循環最終係在所有該等各樣發訊事件之下游, 因此細胞循環指向性療法如抑制極光激酶將預期對所有增殖腫瘤具活性, 同時指向特定發訊分子(如EGFR)之方法將預期僅在可表現該等受體之腫瘤細胞亞群中具活性。亦相信在該等發訊路徑間存在有重要之"相互溝通", 意指一成分之抑制作用可補償其他者。

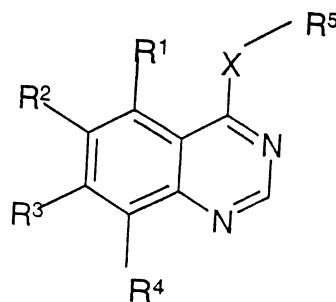
迄今已提出數種喹唑啉衍生物可用於抑制各種激酶。例如，WO 96/09294、WO 96/15118及WO 99/06378描述使用某種喹唑啉化合物作為受體酪胺酸激酶抑制劑，其可用於治療增殖疾病及WO 00/21955揭示某種喹唑啉衍生物作為VEGF效果之抑制劑。

喹唑啉衍生物亦已被揭示可用以抑制極光-A激酶。WO 02/00649揭示具有5-員雜芳族環之喹唑啉衍生物，其中該環尤其為經取代之噻唑或經取代噻吩。然而，儘管有WO 02/00649之化合物，但仍需要具有極光激酶抑制性質之其他化合物。

本發明已成功地發現一種新穎系列之化合物可用以治療增殖疾病如癌症，尤其如其中已知極光激酶具有作用之結直腸或乳癌之疾病。

【發明內容】

依據本發明一目的係提供一種式(I)化合物或其鹽、酯或醯胺之用途：



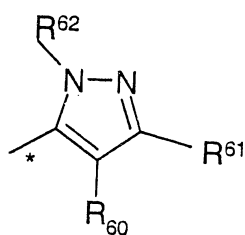
(I)

其中：

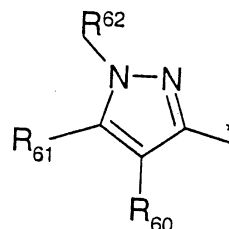
X為O或S、S(O)或S(O)₂或NR⁶其中R⁶為氫或C₁₋₆烷基；

(5)

R^5 為式 (a) 或 (b) 之基：



(a)



(b)

其中 * 表示鍵結至式 (I) 之 X 基之點；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 係獨立選自氫、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^7R^8$ 或 $-X^1R^9$ ；

R^7 及 R^8 獨立為氫或 C_{1-3} 烷基；

X^1 為化學鍵、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCO-$ 、羰基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}CO-$ 、 $-CONR^{11}-$ 、 $-SO_2NR^{12}-$ 、 $-NR^{13}SO_2-$ 或 $-NR^{14}-$ ；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 獨立為氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基；

R^9 係選自下列基：

1) 氫或可為未取代或可經一或多個選自羥基、氟或胺基之基取代之 C_{1-5} 烷基；

2) C_{1-5} 烷基 X^2COR^{15} (其中 X^2 代表 $-O-$ 或 $-NR^{16}-$ (其中 R^{15} 代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{16} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{17}R^{18}$ 或 $-OR^{19}$ (其中 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 可相同或不同且各代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基))；

3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{20} (其中 X^3 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{21}CO-$ 、 $-CONR^{22}-$ 、 $-SO_2NR^{23}-$ 、 $-NR^{24}SO_2-$ 或 $-NR^{25}-$ (其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基))；

基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{20} 代表氫、 C_{1-3} 烷基、環戊基、環己基或含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之 5-或 6-員飽和雜環基，該 C_{1-3} 烷基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基，及該環狀基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基)；

4) C_{1-5} 烷基 $X^4 C_{1-5}$ 烷基 $X^5 R^{26}$ (其中 X^4 及 X^5 可相同或不同且各為 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²⁷CO-、-CONR²⁸-、-SO₂NR²⁹-、-NR³⁰SO₂- 或 -NR³¹- (其中 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 及 R^{31} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{26} 代表氫或 C_{1-3} 烷基)；

5) R^{32} (其中 R^{32} 為含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之 5-或 6-員飽和雜環基 (經碳或氮鍵結)，該雜環基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基磺醯基 C_{1-4} 烷基之取代基)；

6) C_{1-5} 烷基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義)；

7) C_{2-5} 烯基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義)；

8) C_{2-5} 炔基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義)；

9) R^{33} (其中 R^{33} 代表吡啶酮基、苯基或含有 1、2 或 3 個選自 O、N 及 S 之雜原子之 5-或 6-員芳族雜環基 (經碳或氮鍵結)，該吡啶酮基、苯基或芳族雜環基可在可提供之碳原子上帶有高達 5 個選自下列之取代基：羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4}

烷基胺基、 C_{1-4} 羥基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONR}^{34}\text{R}^{35}$ 及 $-\text{NR}^{36}\text{COR}^{37}$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 可相同或不同且各代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基))；

10) C_{1-5} 烷基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

11) C_{2-5} 烯基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

12) C_{2-5} 炔基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

13) C_{1-5} 烷基 X^6R^{33} (其中 X^6 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{38}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{39}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{40}-$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{42}-$ (其中 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 及 R^{42} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

14) C_{2-5} 烯基 X^7R^{33} (其中 X^7 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{44}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{47}-$ (其中 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

15) C_{2-5} 炔基 X^8R^{33} (其中 X^8 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{49}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}-$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{52}-$ (其中 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

16) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{33} (其中 X^9 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{54}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}-$ 、 $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{57}-$ (其中 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 及 R^{57} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

17) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{32} (其中 X^9 及 R^{32} 如前述定義)；

18)視情況經1、2或3個鹵基取代之 C_{1-5} 烷基；

19) C_{1-5} 烷基 $X^{10}C_{1-5}$ 烷基 $X^{11}R^{90}$ (其中 X^{10} 及 X^{11} 可相同或不同且各為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{91}CO-$ 、 $-CONR^{92}-$ 、 $-SO_2NR^{93}-$ 、 $-NR^{94}SO_2-$ 或 $-NR^{95}-$ (其中 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 及 R^{95} 各獨立代表 C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 烷基 (經 1、2 或 3 個鹵基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代 (且其中有 2 個 C_{1-4} 烷氧基時，該烷氧基之 C_{1-4} 烷基可形成具有 2 個氧原子之 5- 或 6- 員飽和雜環基))、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 環烷基 (視情況經鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 羥基烷基取代)、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基 (視情況經鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-4} 羥基烷基取代) 或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{90} 代表氫或 C_{1-3} 烷基)；

20) C_{3-6} 環烷基；

21) R^{96} (其中 R^{96} 為含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之飽和或不飽和 5- 或 6- 員雜環基 (經碳或氮鍵結)，該雜環基可帶有 1 或 2 個選自 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷基、羥基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基之取代基)；

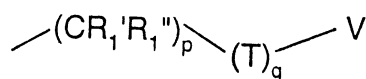
22) C_{1-5} 烷基 R^{96} (其中 R^{96} 如前述定義)；

及其中：

R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 獨立為氫、硝基、氰基、鹵基、氧代基、胺基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基甲基、二- $(C_{1-4}$ 烷氧基) 甲基或 C_{1-6} 烷醯基或選自下列之基： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、芳基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{3-10} 環炔基 (該基係視情況經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基 (視情況經 1、2 或 3 個鹵基取代)、氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、

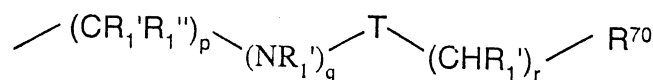
硝基、氰基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯氧基、 C_{2-10} 炔氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、芳氧基(其中芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、胺基、氰基、硝基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、肟基或 $S(O)_y$ 其中 y 為 0、1、2 或 3), 或為選自下列之基： $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 或 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ ，或為選自下列之基：苯基、苄基或含 1、2 或 3 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之 5-或 6-員雜環基，該雜環基可為芳族或非芳族且可為飽和(經環碳或氮原子鍵結)或不飽和(經環碳原子鍵結)，該苯基、苄基或雜環基可在一或多個碳環原子上經高達 5 個選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷醯基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基、 C_{2-4} 烷醯基、 C_{1-4} 烷醯基胺基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亞磺基、 C_{1-4} 烷基磺基、胺基甲醯基、N- C_{1-4} 烷基胺基甲醯基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺基甲醯基、胺基磺基、N- C_{1-4} 烷基胺基磺基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺基磺基、 C_{1-4} 烷基磺基胺基及選自嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、咪唑啉基及吡唑啉基之飽和雜環基之取代基，該飽和雜環基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷醯基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及 C_{1-4} 烷氧基羰基之取代基，或式 (k) 之基：

(10)



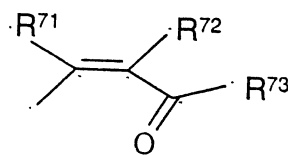
(k)

或式(II)之基：



(II)

或式(VI)之基：



(VI)

其中：

p及q獨立為0或1；

r為0、1、2、3或4；

R₁'及R₁''獨立為氫、羥基、鹵基、氰基、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基或C₂₋₁₀炔基(其中C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₂₋₁₀烯基及C₂₋₁₀炔基視情況經鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲基、胺基、羧基、胺基甲鹽基、氫硫基、胺磺鹽基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷鹽基、C₁₋₄烷鹽基氧基、C₁₋₄烷鹽基胺基、N,N-二(C₁₋₄烷鹽基)胺基、N-(C₁₋₄烷基)胺基甲鹽基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺基甲鹽基、C₁₋₄烷基S、C₁₋₄烷基S(O)、C₁₋₄烷基S(O)₂、C₁₋₄烷氧基羰基、N-(C₁₋₄烷基)胺磺

鹽基、N,N-二(C₁₋₄烷基)胺磺鹽基、C₁₋₄烷基磺鹽基胺基或雜環基)；

或R₁'及R₁"可一起形成飽和或不飽和脂3-至6-員環；

T為C=O、SO_n(其中n為0、1或2)、C(=NOR)CO、C(O)C(O)、C=NCN或CV=NO；

V獨立為R⁶³或N(R⁶³)R⁶⁴；

R⁶³及R⁶⁴獨立選自氫、-(CH₂)_q·R⁷⁰(q'為0或1)、芳基(視情況經1、2或3個C₁₋₆烷基(視情況經1、2或3個羥基取代))、C₁₋₁₀烷基(視情況經1、2或3個獨立選自芳基或雜環基之基取代，該芳基及雜環基視情況經1、2或3個獨立選自C₁₋₆烷基、硝基、氰基、鹵基、氧代基、=CR⁷⁸R⁷⁹、C(O)_xR⁷⁷、OR⁷⁷、S(O)_yR⁷⁷、NR⁷⁸R⁷⁹、C(O)NR⁷⁸R⁷⁹、OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹、=NOR⁷⁷、-NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸、-NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹、-N=CR⁷⁸R⁷⁹、S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹、-NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸之基取代)或選自C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、雜環基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷基、芳基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烯基及C₃₋₁₀環炔基(其視情況經1、2或3個獨立選自C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、硝基、氰基、鹵基、氧代基、=CR⁷⁸R⁷⁹、C(O)_xR⁷⁷、OR⁷⁷、S(O)_yR⁷⁷、NR⁷⁸R⁷⁹、C(O)NR⁷⁸R⁷⁹、OC(O)NR⁷⁸R⁷⁹、=NOR⁷⁷、-NR⁷⁷C(O)_xR⁷⁸、-NR⁷⁷CONR⁷⁸R⁷⁹、-N=CR⁷⁸R⁷⁹、S(O)_yNR⁷⁸R⁷⁹、-NR⁷⁷S(O)_yR⁷⁸之基取代)；

或R⁶³及R⁶⁴與其所鍵結之氮原子一起形成雜環基環，該環為芳族或非芳族且視情況經羥基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基(視情況經羥基取代)；

R^{70} 為 氫、羥基 (q 為 0 時 除 外)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{2-6} 羥基烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{2-6} 烷氧基、胺基 C_{2-6} 烷氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基 C_{2-6} 烷氧基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基 (視情況經 1 或 2 個氧代基或硫代基取代) 或式 (III) 之基：

-K-J

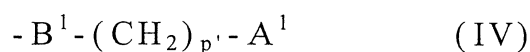
(III)

K 為 化學鍵、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)亞胺基、氧基 C_{1-6} 伸烷基、亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $-NHC(O)-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-OCO-$ 或 C_{2-4} 伸烯基；

J 為 芳基、雜芳基或雜環基 (其中雜環基視情況經 1 或 2 個氧代基或硫代基取代)；

及其中 R^{70} 之任何芳基、雜芳基或雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個選自羥基、鹵基、三氟甲基、氰基、氫硫基、硝基、胺基、羧基、胺基甲鹽基、甲鹽基、胺基磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-(C_{1-3}$ 烷基)- $O-$ 、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_n$ - (其中 n 為 0、1 或 2)、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲鹽基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基甲鹽基、 C_{2-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷鹽基氧基、 C_{1-6} 烷鹽基胺基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基磺鹽基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基及 C_{1-6} 烷基磺鹽基 $-N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基之基取代，或經 1、2、3 或 4 個選自下列之基取代：

式 (IV) 之基：



(其中 A^1 為鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基甲鹽基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲鹽基或 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基甲鹽基； p' 為 1、2、3、4、5 或 6；及 B^1 為化學鍵、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基或 $-NHC(O)-$ ；但 p' 為 2 或以上，除非 B^1 為化學鍵或 $-NHC(O)-$)；

及式 (V) 之基：



(其中 D^1 為芳基、雜芳基或雜環基(其中雜環基視情況經 1 或 2 個氧代基或硫代基取代)及 E^1 為化學鍵、 C_{1-6} 伸烷基、氧基 C_{1-6} 伸烷基、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)亞胺基、亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基-氧基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基-亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基- $N-(C_{1-6}$ 烷基)-亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 或 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 伸烷基-；及 D^1 上之任何芳基、雜芳基或雜環基視情況經 1、2、3 或 4 個選自下列之基取代：羥基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基甲鹽基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲鹽基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基甲鹽基、 C_{2-6} 烷鹽基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基)；

及前述定義之 R^{70} 基中包括鍵結至 2 個碳原子之 CH_2 基或鍵結至碳原子之 CH_3 基之任何基視情況在各該 CH_2 或 CH_3 基上

帶有選自羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基及雜環基之取代基；

R^{71} 及 R^{72} 獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基或 R^{71} 及 R^{72} 一起形成化學鍵；

R^{73} 為 OR^{74} 或 $NR^{75}R^{76}$ ；

R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立為 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、芳基、雜環基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{3-10} 環炔基，其各視情況經1、2、3或4個選自硝基、氰基、鹵基、氧代基、 $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 或 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ 之基取代(其中 y 為0、1、2或3)；或 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立為視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-6} 環烷基取代之雜環基；

或 R^{75} 及 R^{76} 與其所鍵結之氮原子一起形成視情況含有1、2或3個獨立選自N、O及S之其他雜原子之芳族或非芳族環； R^{77} 、 R^{78} 及 R^{79} 獨立選自氫或選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、芳基、雜環基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{3-10} 環炔基之基，該基視情況經鹵基、 C_{1-4} 全鹵烷基如三氟甲基、氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯基氧基、 C_{2-10} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基(其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、氰基、硝基、胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、肟基或 $S(O)_y$ (其中 y 為0、1、2或3)取代；

或 R^{78} 及 R^{79} 一起形成視情況含有如 $S(O)_y$ 、氧及氮之其他雜原子之環，其中 x 為 1 或 2， y 為 0、1、2 或 3，該環視情況經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 全鹵烷基如三氟甲基、氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯基氧基、 C_{2-10} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基（其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代）、氰基、硝基、胺基、單-或二（ C_{1-6} 烷基）胺基、肼基或 $S(O)_y$ （其中 y 為 0、1、2 或 3）取代；

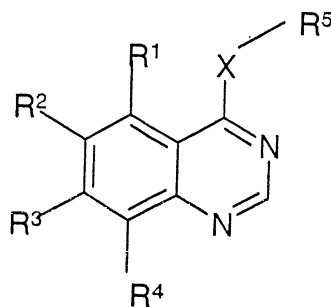
係用於製備用以抑制極光激酶之醫藥。

又提供式 (I) 化合物用於製備供於抑制極光-A 激酶之醫藥用途。

又提供式 (I) 化合物用於製備供於抑制極光-B 激酶之醫藥用途。

尤其，含有本發明化合物之醫藥可用以治療增殖性疾病如癌症，及尤其是其中極光-A 可向上調節之癌症如結腸癌或乳癌。

本發明又一目的係提供一種式 (I) 化合物或其鹽、酯或醯胺之用途：



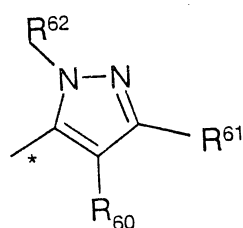
(I)

(16)

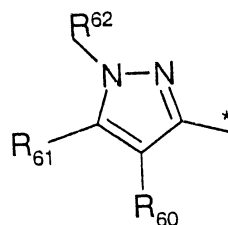
其中：

X為 O 或 S、S(O) 或 S(O)₂ 或 NR⁶ 其中 R⁶ 為 氫 或 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 為 式 (a) 或 (b) 之 基：



(a)



(b)

R⁶⁰、R⁶¹ 及 R⁶² 獨立選自 氫 或 經 取 代 之 基 及 * 表 示 鍵 結 至 式 (I) 之 X 基 之 點；

R¹、R²、R³、R⁴ 係 獨 立 選 自 氫、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、-NR⁷R⁸ (其中 R⁷ 及 R⁸ 可 相 同 或 不 同 且 獨 立 為 氫 或 C₁₋₃ 烷基) 或 -X¹R⁹ (其中 X¹ 代 表 化 學 鍵、-O-、-CH₂-、-OCO-、羰基、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR¹⁰CO-、-CONR¹¹-、-SO₂NR¹²-、-NR¹³SO₂- 或 -NR¹⁴- (其中 R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³ 及 R¹⁴ 獨 立 代 表 氫、C₁₋₃ 烷基 或 C₁₋₃ 烷 氧 基 C₂₋₃ 烷基) 及 R⁹ 係 選 自 下 列 基：

1) 氫 或 可 為 未 取 代 或 可 經 一 或 多 個 選 自 羥基、氰或胺基之基取代之 C₁₋₅ 烷基；

2) C₁₋₅ 烷基 X²COR¹⁵ (其中 X² 代 表 -O- 或 -NR¹⁶- (其中 R¹⁵ 代 表 氫、C₁₋₃ 烷基 或 C₁₋₃ 烷 氧 基 C₂₋₃ 烷基) 及 R¹⁶ 代 表 C₁₋₃ 烷基、-NR¹⁷R¹⁸ 或 -OR¹⁹ (其中 R¹⁷、R¹⁸ 及 R¹⁹ 可 相 同 或 不 同 且 各 代 表 氫、C₁₋₃ 烷基 或 C₁₋₃ 烷 氧 基 C₂₋₃ 烷基))；

3) C₁₋₅ 烷基 X³R²⁰ (其中 X³ 代 表 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OCO-、

-NR²¹CO-、-CONR²²-、-SO₂NR²³-、-NR²⁴SO₂-或-NR²⁵-(其中R²¹、R²²、R²³、R²⁴及R²⁵各獨立代表氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R²⁰代表氫、C₁₋₃烷基、環戊基、環己基或含1或2個獨立選自O、S及N之雜原子之5-6-員飽和雜環基，該C₁₋₃烷基可帶有1或2個選自氧代基、羥基、鹵基及C₁₋₄烷氧基之取代基，及該環狀基可帶有1或2個選自氧代基、羥基、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羥基烷基及C₁₋₄烷氧基之取代基)；

4) C₁₋₅烷基X⁴C₁₋₅烷基X⁵R²⁶(其中X⁴及X⁵可相同或不同且各為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²⁷CO-、-CONR²⁸-、-SO₂NR²⁹-、-NR³⁰SO₂-或-NR³¹-(其中R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰及R³¹各獨立代表氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R²⁶代表氫或C₁₋₃烷基)；

5) R³²(其中R³²為含1-2個獨立選自O、S及N之雜原子之5-6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基可帶有1或2個選自氧代基、羥基、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄羥基烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷基磺醯基C₁₋₄烷基之取代基)；

6) C₁₋₅烷基R³²(其中R³²如前述定義)；

7) C₂₋₅烯基R³²(其中R³²如前述定義)；

8) C₂₋₅炔基R³²(其中R³²如前述定義)；

9) R³³(其中R³³代表吡啶酮基、苯基或含有1-3個選自O、N及S之雜原子之5-6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)，該吡啶酮基、苯基或芳族雜環基可在可提供之碳原子上帶有高達

5個選自下列之取代基：羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 羥基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONR}^{34}\text{R}^{35}$ 及 $-\text{NR}^{36}\text{COR}^{37}$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 可相同或不同且各代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基))；

10) C_{1-5} 烷基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

11) C_{2-5} 烯基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

12) C_{2-5} 炔基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義)；

13) C_{1-5} 烷基 X^6R^{33} (其中 X^6 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{38}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{39}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{40}-$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{42}-$ (其中 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 及 R^{42} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

14) C_{2-5} 烯基 X^7R^{33} (其中 X^7 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{44}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}-$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{47}-$ (其中 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 及 R^{47} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

15) C_{2-5} 炔基 X^8R^{33} (其中 X^8 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{48}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{49}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}-$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{52}-$ (其中 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

16) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{33} (其中 X^9 代表 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{54}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{55}-$ 、 $-\text{NR}^{56}\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NR}^{57}-$ (其中 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 及 R^{57} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義)；

17) C_{1-3} 烷基 X^9C_{1-3} 烷基 R^{32} (其中 X^9 及 R^{32} 如前述定義)；

用於製備可用於抑制極光 2 激酶之醫藥用途。

【實施方式】

本說明書中，單獨或作為接尾詞或字首詞之烷基一詞包含含有碳及氫之直鏈及分支鏈飽和結構。除非另有說明，該等基可含有高達 10 個碳原子 (C_{1-10} 烷基)，較好高達 6 個碳原子 (C_{1-6} 烷基) 且更好高達 4 個碳原子 (C_{1-4} 烷基)。有關個別烷基特別僅指直鏈基及個別分支鏈烷基如第三丁基特別僅指分支鏈。例如 C_{1-4} 烷基包含例如甲基、乙基、丙基、丁基及第三丁基，其中乙基、丙基及丁基可在 1 或 2 位置鏈結(如丙-1-基及丙-2-基)。具有不同範圍之碳原子數之烷基亦有類似分析。

類似地，烯基及炔基之名詞代表含例如 2 至 10 個碳原子之直鏈或分支鏈結構 (C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基)，及較好含 2 至 6 個碳原子 (C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基) 及更好含 2 至 4 個碳原子 (C_{2-4} 烯基及 C_{2-4} 炔基)。又有關個別基特別僅指直鏈基及個別分支鏈基特別僅指分支鏈。上述有關烷基之鏈結位置亦可應用於烯基及炔基。

環狀基如環烷基、環烯基及環炔基性質類似但含至少 3 個碳原子，因此說明書所用之下列名詞表示環中最小及最大數之碳原子： C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{3-10} 環炔基及較好為 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基及 C_{3-6} 環炔基及最好為 C_{3-4} 環烷基。

如烷氧基之名詞包括本領域悉知之烷基且因此含高達

10個碳原子(C₁₋₁₀烷氧基)，較好高達6個碳原子(C₁₋₆烷氧基)及更好高達4個碳原子(C₁₋₄烷氧基)。

該名詞包含氟、氯、溴及碘。

有關芳基包含芳族碳環基如苯基及萘基。

雜環基及雜環狀基包含(除非特別說明)芳族或非芳族環且可包括一個以上之環(如可為單環、雙環或三環且較好為單環及雙環)，例如含4至20個，較好5至8個環原子，其至少一個為雜原子如氧、硫或氮。此基實例包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、三唑基、噻唑基、四唑基、嘧啶基、異嘧啶基、吡啶基、吡啉基、嘧啉基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并嘧啶基、苯并噻吩基或苯并呋喃基。

雜芳基代表具有芳族特性之上述雜環基。

芳烷基代表芳基取代之烷基如苄基。

說明書中所用之其他表示法包含代表包括碳及氫原子之任何結構烴基。例如其可為烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基、烷氧基、芳烷基、環烷基、環烯基或環炔基。

官能基一詞代表反應性取代基如硝基、氰基、鹵基、氧代基、 $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 或 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ ，其中 R^{77} 、 R^{78} 及 R^{79} 獨立選自氫或視情況經取代之烴基，或 R^{78} 及 R^{79} 一起形成視情況含如 $S(O)_y$ 、氧及氮之其他雜原子之視情況經取代之環， x 為1或2之整數， y 為0、1、2或3。

烴基 R^{77} 、 R^{78} 及 R^{79} 之適當視情況取代基包含鹵基、全鹵烷基如三氟甲基、氫硫基、羥基、羧基、烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、烯基氧基、炔基氧基、烷氧基烷氧基、芳氧基(其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、氰基、硝基、胺基、單-或二-烷基胺基、肟基或 $S(O)_y$ ，其中 y 如上述定義。

任何烴基、雜環基或 C_{1-10} 烷氧基之適當視情況取代基(除非特別說明)包含鹵基、全鹵烷基如三氟甲基、氫硫基、羥基、羧基、烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、烯基氧基、炔基氧基、烷氧基烷氧基、芳氧基(其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、氰基、硝基、胺基、單-或二-烷基胺基、肟基或 $S(O)_y$ ，其中 y 如上述定義。

當該視情況之取代基係選自多個基或取代基之一時，需了解此定義包含所有取代基係選自特定基之一，亦即所有取代基為相同或取代基係選自特定基之兩種或多種，亦即該取代基不相同。較好一或多個代表 1、2、3 或 4 但一或多個亦代表 1、2 或 3、或 1 或 2。

當式 (I)、式 (IA) 或式 (IB) 化合物含有一個以上之特定 R 基，需了解對該基之各選擇與對相同基所做之選擇無關，例如當式 (I) 化合物含一個以上之 R^{77} 基時，各 R^{77} 基可與其他 R^{77} 基相同或不同。

本說明書中，複合名詞用以描述包括一個以上官能基之基，如 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基。此名詞為本技藝所了解者。

除非特定說明，基之鍵結原子可為該基之任何原子例如

丙基包含丙-1-基及丙-2-基。

任何R基 (R^1 至 R^{96}) 或此基之任何部分或取代基之適當值包含：

C_{1-3} 烷基：	甲基、乙基及丙基
C_{1-4} 烷基：	C_{1-3} 烷基、丁基及第三丁基
C_{1-5} 烷基：	C_{1-4} 烷基、戊基及2,2-二甲基丙基
C_{1-6} 烷基：	C_{1-5} 烷基、己基及2,3-二甲基丁基
C_{1-10} 烷基：	C_{1-6} 烷基、辛基及癸基
C_{2-4} 烯基：	乙烯基、烯丙基及丁-2-烯基
C_{2-4} 伸烯基：	-CH=CH-、-CH ₂ -CH=CH-、-CH=CH-CH ₂ -及-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -
C_{2-5} 烯基：	C_{2-4} 烯基及3-甲基丁-2-烯基
C_{2-6} 烯基：	C_{2-5} 烯基及3-甲基戊-2-烯基
C_{2-10} 烯基：	C_{2-6} 烯基及辛烯基
C_{2-4} 炔基：	乙炔基、炔丙基及丙-1-炔基
C_{2-5} 炔基：	C_{2-4} 炔基及戊-4-炔基
C_{2-6} 炔基：	C_{2-5} 炔基及2-甲基戊-4-炔基
C_{2-10} 炔基：	C_{2-6} 炔基及辛-4-炔基
C_{3-6} 環烷基：	環丙基、環丁基、環戊基及環己基
C_{3-7} 環烷基：	C_{3-6} 環烷基及環庚基
C_{3-10} 環烷基：	C_{3-6} 環烷基及環壬基
C_{3-6} 環烯基：	環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及環己-1,4-二烯基
C_{3-10} 環烯基：	C_{3-6} 環烯基、環庚烯基及環辛烯基

C_{3-10} 環炔基：	環癸炔基
C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基：	環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基 甲基、環丙基乙基及環丁基乙基
C_{1-3} 烷氧基：	甲氧基、乙氧基及丙氧基
C_{1-4} 烷氧基：	C_{1-3} 烷氧基、丁氧基及第三丁氧基
C_{1-6} 烷氧基：	C_{1-4} 烷基、3,3-二甲基戊氧基及己氧 基
C_{1-10} 烷氧基：	C_{1-6} 烷氧基、2,2,4,4-四甲基戊氧基
C_{2-10} 烯基氧基：	烯丙氧基、丁-2-烯基氧基、3-甲基 丁-2-烯基氧基、3-甲基戊-2-烯基氧 基及辛烯氧基
C_{2-10} 炔基氧基：	炔丙氧基、戊-4-炔基氧基及辛-4-炔 基氧基
芳基：	苯基及萘基
芳基 C_{1-10} 烷基：	苄基、苯乙基、萘基甲基及萘基乙 基
芳基 C_{1-6} 烷基：	苄基、苯乙基、萘基甲基及萘基乙 基
芳氧基：	苯氧基及萘氧基
雜芳基：	呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、 吡啶基、吡嗪基、噻吩基、嘧啶基 及喹啉基
雜芳氧基：	吡啶氧基及喹啉氧基
雜環基：	呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉

基、咪唑基、三唑基、噻唑基、四唑基、呋唑基、異呋唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基

雜環基 C_{1-6} 烷基：

C_{1-4} 羥基烷基：

C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基：

C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基：

C_{1-4} 烷氧基甲基：

二(C_{1-4} 烷氧基)甲基：

C_{1-4} 羥基烷氧基：

C_{2-6} 羥基烷氧基：

C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基：

呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基乙基、吡啶基甲基及嘧啶基乙基

羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、1-羥基丙-2-基及1-羥基-2-甲基丙-2-基

甲氧基乙基、乙氧基乙基及甲氧基丙基

甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基及乙氧基丁基

甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基及丙-2-氧基甲基

二甲氧基甲基及二乙氧基甲基

2-羥基乙氧基、3-羥基丙氧基及2-羥基丙氧基

2-羥基乙氧基、3-羥基丙氧基及4-羥基丁氧基

甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙

氧基乙氧基、丙氧基甲氧基及丙氧基乙氧基

C₁₋₆烷氧基 C₂₋₆烷氧基：甲氧基乙氧基及乙氧基丁氧基

C₁₋₄胺基烷基：胺基甲基、胺基乙基及3-胺基丙基及2-胺基丙基

C₁₋₄烷基胺基：甲胺基、乙胺基及丙胺基

C₁₋₆烷基胺基：C₁₋₄烷基胺基及2-甲基丁基胺基

二(C₁₋₄烷基)胺基：二甲胺基、N-甲基-N-乙基胺基及二乙胺基

二(C₁₋₆烷基)胺基：N-甲基-N-戊基胺基

胺基 C₂₋₆烷氧基：胺基乙氧基及3-胺基丙氧基

N-C₁₋₆烷基胺基 C₂₋₆烷氧基：N-乙基胺基乙氧基

N,N-二(C₁₋₆烷基)胺基 C₂₋₆烷氧基：N,N-二甲胺基乙氧基

C₂₋₄烷鹽基：乙鹽基及丙鹽基

C₁₋₄烷鹽基：乙鹽基及丙鹽基

C₂₋₆烷鹽基：C₂₋₄烷鹽基及戊鹽基

C₁₋₆烷鹽基：C₁₋₄烷鹽基及己鹽基

C₁₋₃烷鹽基氧基：乙鹽基氧基及丙鹽基氧基

C₁₋₄烷鹽基氧基：C₁₋₃烷鹽基氧基及丁鹽基氧基

C₁₋₆烷鹽基氧基：C₁₋₄烷鹽基氧基及己鹽基氧基

C₁₋₄烷鹽基胺基：乙鹽基胺基及丙鹽基胺基

C₁₋₆烷鹽基胺基：C₁₋₄烷鹽基胺基及戊鹽基胺基

N,N-二(C₁₋₄烷鹽基)胺基：N,N-二乙鹽基胺基

C₁₋₄烷氧基羰基：甲氧羰基、乙氧羰基及第三丁氧羰

基

C_{1-6} 烷氧基羰基： C_{1-4} 烷氧基羰基及戊氧基羰基

$N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲鹽基： N -甲基胺基甲鹽基及 N -乙基胺基甲鹽基

N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基甲鹽基： N,N -二甲基胺基甲鹽基及 N,N -二乙基胺基甲鹽基

C_{1-4} 烷基磺鹽基 C_{1-4} 烷基：甲基磺鹽基甲基及甲基磺鹽基乙基

C_{1-4} 烷基硫基：甲基硫基及乙基硫基

C_{1-4} 烷基亞磺鹽基：甲基亞磺鹽基及乙基亞磺鹽基

C_{1-4} 烷基磺鹽基：甲基磺鹽基及乙基磺鹽基

$N-C_{1-4}$ 烷基胺基甲鹽基： N -甲基胺基甲鹽基及 N -乙基胺基甲鹽基

N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺基甲鹽基： N,N -二甲基胺基甲鹽基及 N -乙基- N -甲基胺基甲鹽基

$N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基磺鹽基： N -甲基胺基磺鹽基及 N -乙基胺基磺鹽基

$N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基磺鹽基： $N-(C_{1-4}$ 烷基)胺基磺鹽基及 N -己基胺基磺鹽基

N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺基磺鹽基： N,N -二甲基胺基磺鹽基

N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基磺鹽基： N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺基磺鹽基及 N -己基- N -甲基胺基磺鹽基

C_{1-4} 烷基磺鹽基胺基：甲基磺鹽基胺基及乙基磺鹽基胺基

C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基： C_{1-4} 烷基磺鹽基胺基及己基磺鹽基胺基

C₁₋₆烷基磺醯基-N-(C₁₋₆烷基)胺基：甲基磺醯基-N-乙基胺基

N-(C₁₋₆烷基)亞胺基：N-甲基亞胺基及N-乙基亞胺基

亞胺基 C₁₋₆伸烷基：亞胺基伸甲基及亞胺基伸乙基

C₁₋₆伸烷基-亞胺基 C₁₋₆伸烷基：伸甲基亞胺基伸甲基

N-(C₁₋₆烷基)亞胺基 C₁₋₆伸烷基：N-乙基亞胺基伸甲基

C₁₋₆伸烷基-N-(C₁₋₆烷基)亞胺基 C₁₋₆伸烷基：伸乙基-N-甲基亞胺基伸甲基

C₁₋₆伸烷基：伸甲基、伸乙基及伸丙基

氧基 C₁₋₆伸烷基：氧基伸甲基、氧基伸乙基及氧基伸丙基

C₁₋₆伸烷基氧基 C₁₋₆伸烷基：伸甲基氧基伸乙基。

本發明中，需了解式(I)、式(IA)或式(IB)化合物或其鹽、酯或鹽胺可展現互變體性能且本說明書所劃之該結構式可僅存在一種可能之互變體。需了解本發明包含具有極光激酶抑制活性尤其是極光-A激酶或極光-B激酶抑制活性之任何互變體，但不僅限於任何一種結構室內所劃之互變體。本說明書中所劃之結構式可僅代表一種可能之互變體且須了解本發明包含本文未化出之可能圖形之所有化合物可能互變體。互變體之可能性在 R⁶²為氫時對 R⁵尤其重要。

亦需了解，在本發明某些化合物因多個消旋碳或硫原子之一而可展現光學活性或消旋態之範圍內，本發明包含其定義內之任何此光學活性或消旋態，其帶有極光激酶抑制

活性且尤其是極光-A激酶抑制活性。光學活性態之合成可藉本領域悉知之有機化學標準技術進行，例如自光學活性起始物合成或藉消旋態之解析。

亦需了解某些式(I)、式(IA)或式(IB)化合物及其鹽可展現為溶劑化以及非溶劑化態，如水合態。需了解本發明包含具有極光激酶抑制活性及尤其是極光-A激酶抑制活性之所有此溶劑化態。

本發明化合物使用電腦軟體(ACD/命名版 6.6或 ACD/命名版 6.0)命名。

X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之較佳值如下。此值若適當可用於前述或後述任何定義、申請專利範圍或具體例。

本發明一目的中，X為 NR^6 或O。另一目的中X為NH。

本發明一目的中， R^6 為氫或 C_{1-3} 烷基。另一目的中， R^6 為氫。

本發明一目的中， R^1 為氫或 $-X^1R^9$ 。另一目的中 R^1 為氫或 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為化學鍵、-O-、-NH-或-NMe-及 R^9 係選自上述定義之組群1)、3)、5)、9)或20)。又另一目的中， R^1 為氫或 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為化學鍵、-O-或-NH-及 R^9 為氫、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基或含1或2個獨立選自O、S或N之雜原子之5-或6-員雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基視情況經 C_{1-4} 烷基或含1、2或3個雜原子之5-或6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)取代。另一目的中， R^1 為氫、甲氧基、N-(C_{1-5} 烷基)吡啶-4-基氧基、丙-2-基氧基或甲氧基乙氧基。又一目的中 R^1 為氫。

另一目的中 R^2 為氫、鹵基或 $-X^1R^9$ 。本發明又一目的中， R^2 為氫、鹵基或 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為化學鍵或 $-O-$ 及 R^9 為上述定義之組群 1)。另一目的中， R^2 為氫、鹵基、羥基、甲氧基或 $-OC_{1-3}$ 烷基 (視情況經 1 或 2 個羥基或鹵基取代)。又一目的中， R^2 為氫或甲氧基。

一目的中， R^3 為 $-X^1R^9$ 。另一目的中， R^3 為 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為 $-O-$ 及 R^9 為上述定義之組群 3)、4)、6)、18)、19) 或 22)。又一目的中， R^3 為 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為 $-O-$ 及 R^9 為 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{32} 、 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{96} 、 C_{1-5} 烷基 (視情況經鹵基取代)、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-OR^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NHR^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基 })-R^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NH-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基 })-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 及 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^{95}-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 。另一目的中， R^3 為 $-X^1R^9$ 其中 X^1 為 $-O-$ 及 R^9 為 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{32} (其中 R^{32} 為吡咯啉基、哌啉基或哌嗪基，其各視情況經羥基、羥基甲基、2-羥基乙基、甲基或 2-(第三丁氧基)乙基取代)、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NHR^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NH-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基 })-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 及 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^{95}-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 。又一目的中， R^3 為 3-嗎啉基丙氧基、3-氯丙氧基、3-[N-乙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-(2-羥基甲基吡咯啉-1-基)丙氧基、3-(哌啉-1-基)丙氧基、3-(吡咯啉-1-基)丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1-羥基甲基-2-甲基丙基)胺基]丙氧基、3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基、3-[N-(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(4-羥基

丁基)胺基]丙氧基、3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基、3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)胺基]丙氧基、3-(4-羥基甲基哌啶-1-基)丙氧基、3-[N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1-羥基甲基環戊-1-基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基丙基)胺基]丙氧基、3-(3-羥基吡咯啶-1-基)丙氧基、3-[N-(2-氟乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、2-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]乙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-丙基胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(丙-2-基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-異丁基胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-新戊基胺基]丙氧基、3-[N-烯丙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基、3-[N-環丙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丙基甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丁基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環戊基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(3,3,3-三氟丙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丁基甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、4-氯丁氧基、4-[(2-羥基甲基)吡咯啶-1-基]丁氧基、4-[N-(2-羥基乙基)-N-異丁基

胺基]丁氧基、1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基甲氧基、1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基甲氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(異丁基)胺基]丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(新戊基)胺基]丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(第三丁基)胺基]丙氧基、甲氧基及甲氧基乙氧基。

本發明一目的中， R^{32} 為含1或2個獨立選自O、S及N之雜原子之5-或6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結)，該基視情況經1或2個選自 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷基、羥基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基之取代基取代。另一目的中， R^{32} 為嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基或哌啶基，其各視情況經羥基、羥基甲基、2-羥基乙基、甲基或2-(第三丁氧基)乙基取代。又一目的中， R^{32} 為2-羥基甲基吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、吡咯啉-1-基、4-甲基哌啶-1-基、4-羥基哌啉-1-基、2-(2-羥基乙基)哌啉-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啉-1-基、4-羥基甲基哌啉-1-基、3-羥基吡咯啉-1-基、1-(2-羥基乙基)哌啉-4-基、1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基及1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基。

本發明一目的中， R^{20} 為 C_{1-3} 烷基(視情況經羥基取代)或環戊基(視情況經 C_{1-4} 羥基烷基取代)。又一目的中， R^{20} 為2-羥基乙基、1-羥基丙-2-基、2-羥基丙-1-基及1-羥基甲基環戊基。

本發明一目的中， R^{95} 為甲基、乙基、2-氟乙基、丙-1-基、丙-2-基、異丁基、新戊基、烯丙基、炔丙基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、2,2-二氟乙基、2,2,2-

三氟乙基、環丁基甲基、甲氧基乙基、1,3-二氧環戊-2-基甲基及2,2-二甲氧基乙基。

本發明一目的中， R^{96} 為視情況經羥基或 C_{1-4} 羥基烷基取代之4,5-二氫-1H-咪唑基。

本發明一目的中， R^4 為氫。

本發明一目的中， X^1 為化學鍵、-O-或- $N(C_{1-3}$ 烷基)-。另一目的中， X^1 為-O-。

本發明一目的中， R^9 為選自組群1)、3)、4)、5)、6)、9)、18)、19)、20)及22)之基。另一目的中， R^9 為氫、 C_{3-6} 環烷基、- C_{1-5} 烷基-O- C_{1-3} 烷基或含1或2個獨立選自O、S或N之雜原子之5-或6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基視情況經 C_{1-4} 烷基取代，或 R^9 為含1、2或3個雜原子之5-或6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)，或 R^9 為- C_{1-5} 烷基 R^{32} 、- C_{1-5} 烷基 R^{96} 、 C_{1-5} 烷基(視情況經鹵基取代)、- C_{1-5} 烷基-OR²⁰、- C_{1-5} 烷基-NHR²⁰、- C_{1-5} 烷基-N(C_{1-3} 烷基)-R²⁰、- C_{1-5} 烷基-NH- C_{1-5} 烷基-OH、- C_{1-5} 烷基-N(C_{1-3} 烷基)- C_{1-5} 烷基-OH及- C_{1-5} 烷基-NR⁹⁵- C_{1-5} 烷基-OH。

本發明一目的中， R^{60} 為氫、硝基、鹵基、氰基、氧代基或 C_{1-3} 烷基。另一目的中， R^{60} 為上述定義之式(k)之基。又一目的中， R^{60} 為氫。

本發明一目的中， R^{61} 為選自氫、氰基、硝基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基(其中後四個基之芳基及雜環基視情況經1、2或3個獨立選自鹵基、羥基、氫硫基、羧基、 C_{1-4} 烷基(視情況經1、2或3

個鹵基取代)、芳基、雜芳基、胺基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及 $S(O)_y$ (其中 y 為0、1或2)之取代基取代)、上述定義之式(k)之基、上述定義之式(II)之基及上述定義之式(VI)之基。另一目的中， R^{61} 為上述定義之式(k)之基。本發明又一目的中， R^{61} 為J、 $-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)_2-J$ 、 $-O-J$ 、 $-(CH_2)-O-J$ 、 $-O-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-O-(CH_2)-J$ 、 $-CO-J$ 、 $-(CH_2)-CO-J$ 、 $-CO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-CO-(CH_2)-J$ 、 $-S-J$ 、 $-(CH_2)-S-J$ 、 $-S-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)-J$ 、 $-SO-J$ 、 $-(CH_2)-SO-J$ 、 $-SO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO-(CH_2)-J$ 、 $-SO_2-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2-J$ 、 $-SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(NR_1')CO-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')CO-J$ 、 $-(NR_1')CO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')CO-(CH_2)-J$ 、 $-(NR_1')SO_2-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-J$ 、 $-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-NR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-NR^{64}-J$ 、 $-NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-CONR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-CONR^{64}-J$ 、 $CONR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-CONR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-SO_2NR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-J$ 、 $-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-NR_1'CO-NH-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-J$ 、 $-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$ 、 $-NR_1'CO-N(C_{1-4} \text{ 烷基 })-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-N(C_{1-4} \text{ 烷基 })-J$ 、 $-NR_1'CO-N(C_{1-4} \text{ 烷基 })-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-N(C_{1-4} \text{ 烷基 })-(CH_2)-J$ 、 $-NR_1'CO-O-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-O-J$ 、 $-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-O-(CH_2)-J$ 、 $-OCO-J$ 、 $-(CH_2)-OCO-J$ 、 $-CH=CH-J$ 、 $-CH_2-CH=CH-J$ 、 $-CH=CH-CH_2-J$ 及 $-CH_2-CH=CH-CH_2-J$ 。又另一目的中， R^{61} 為 $-CONR^{64}-J$ 或 $-(CH_2)-CONR^{64}-J$ 。又一目的中， R^{61}

為 $-(\text{CH}_2)-\text{CONR}^{64}-\text{J}$ 。

本發明又一目的中， R^{62} 係選自氫、氰基、硝基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基、雜環基 C_{1-6} 烷基(其中後四個基之芳基及雜環基視情況經1、2或3個獨立選自鹵基、羥基、氫硫基、羧基、 C_{1-4} 烷基(視情況經1、2或3個鹵基取代)、芳基、雜芳基、胺基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基及 $\text{S}(\text{O})_y$ (其中 y 為0、1或2)之取代基取代)、上述定義之式(k)之基、上述定義之式(II)之基及上述定義之式(VI)之基。另一目的中， R^{61} 為上述定義之式(k)之基。本發明又一目的中， R^{62} 為氫、鹵基或 C_{1-3} 烷基。又一目的中， R^{62} 為氫。

R_1' 、 R_1'' 、 p 、 T 、 V 、 r 及 R^{70} 之值如下。此值若適當可用於前述或後述任何定義、申請專利範圍或具體例。

本發明一目的中， R_1' 為氫或 C_{1-3} 烷基。

本發明一目的中， R_1'' 為氫或 C_{1-3} 烷基。

本發明一目的中， p 為1。

本發明一目的中， T 為 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_n (其中 n 為0、1或2)、 $\text{C}(=\text{NOR})\text{CO}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{C}=\text{NCN}$ 。另一目的中， T 為 $\text{C}=\text{O}$ 。

本發明一目的中， q 為1。

本發明一目的中， V 為 $\text{N}(\text{R}^{63})\text{R}^{64}$ 。

本發明一目的中， R^{63} 為 $-(\text{CH}_2)_q\text{R}^{70}$ 或芳基或雜芳基，後兩個基可視情況經1或2個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基、二氟甲基、二氟甲氧基及氰基之取代基取代。另一目的中， R^{63} 為視

情況經 1 或 2 個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基、二氟甲基、二氟甲氧基及氰基之取代基取代之芳基。

本發明一目的中， R^{64} 為氫或 C_{1-3} 烷基。另一目的中， R^{64} 為氫。

本發明一目的中， R^{70} 為式 (III)-K-J 之基。

本發明一目的中，K 為化學鍵、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-4}$ 烷基)亞胺基、氧基 C_{1-4} 伸烷基、亞胺基 C_{1-4} 伸烷基及 $N-(C_{1-4}$ 烷基)亞胺基 C_{1-4} 伸烷基。另一目的中，K 為化學鍵。

本發明一目的中，J 為芳基或雜芳基，該兩基視情況經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{3-4} 環烷基 C_{1-3} 烷基、氰基及 C_{1-3} 烷氧基之取代基取代。另一目的中，J 係選自苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基及吡咯基之基，其視情況經 1 或 2 個選自鹵基、甲基、乙基、甲氧基、氰基、環丙基及環丙基甲基之取代基取代。另一目的中，J 為視情況經 1 或 2 個鹵基取代之苯基。本發明又一目的中，J 為 3-氟苯基、2,3-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、苯基、4-氟苯基、3,5-二氯苯基、5-氯-2-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、3-羥基苯基、3-硝基苯基、4-溴-2-氟苯基、3,5-二甲氧基苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氟-3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2-二氟甲氧基苯基、3-氰基苯基、3-溴苯基、5-吡啶基及 5-甲基吡啶-2-基。

較好 R^4 為氫。

適當之 R^1 為氫或下列 R^2 或 R^3 所列之基。經常 R^1 為氫。

較佳具體例中，至少一個 R^1 、 R^2 或 R^3 基，較好 R^3 基包括至少 3 個且較好至少 4 個視情況經取代之碳鏈原子或雜原子如氧、氮或硫之鏈。最好該鏈係經有助於溶解度之極性基取代。

適當之 R^3 基為式 X^1R^9 之基。較好此例中， X^1 為氧及 R^9 係選自上述式 (1) 或 (10) 之基。特別之 R^9 基為上述組群 (1) 所述者，尤其烷基如甲基或鹵基取代之烷基，或上述組群 (10) 所述者。較佳具體例中，至少一個 R^2 或 R^3 為式 $-OC_{1-5}$ 烷基 R^{33} 之基及 R^{33} 為雜環基如 N-鍵結之嗎啉環如 3-嗎啉基丙氧基。

適宜 R^2 係選自鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 $-NR^9R^{10}$ (其中 R^9 及 R^{10} 可相同或不同且各代表氫或 C_{1-3} 烷基) 或式 $-X^1R^{11}$ 基。 R^2 之 $-X^1R^{11}$ 較佳實例包含上述有關 R^3 所列者。

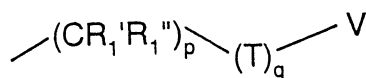
R^2 及 R^3 之其他實例包含甲氧基或 3,3,3-三氟乙氧基。

較佳之 X 為 NH 或 O 且最好為 NH。

本發明一目的中， R^{60} 、 R^{61} 或 R^{62} 之一為經取代之基及其他為氫或小取代基如 C_{1-3} 烷基例如甲基。適宜之 R^{62} 基為氫。較好 R^{61} 不為氫。

R^5 基之適宜取代基包含視情況經取代之烴基、視情況經取代之烴基或上述定義之官能基。

尤其 R^{60} 、 R^{61} 或 R^{62} 為式 (k) 之基：



(k)

其中 p 及 q 獨立為 0 或 1 且其中 R_1' 及 R_1'' 獨立為氫、羥基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、鹵素、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基。視情況經取代之烷基或炔基可經鹵基、氰基、硝基、羥基、三氟甲基、胺基、羧基、胺基甲鹽基、氫硫基、胺磺鹽基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷鹽基、 C_{1-4} 烷鹽基氧基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 胺基、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-4} 烷鹽基胺基、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷鹽基})_2$ 胺基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 胺基甲鹽基、 $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 胺基甲鹽基、 C_{1-4} 烷基 S 、 C_{1-4} 烷基 $\text{S}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2$ 、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 胺磺鹽基、 $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 胺磺鹽基、 C_{1-4} 烷基磺鹽基胺基或雜環基。 R 較好為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基及 R_1' 可與 R_1'' 形成 3 至 6 員環。

T 為 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_n 、 $\text{C}(=\text{NOR})\text{CO}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}=\text{NCN}$ 、 $\text{CV}=\text{NO}$ 或其中 n 為 0、1 或 2 及 V 獨立為 R^{63} 或 $\text{N}(\text{R}^{63})\text{R}^{64}$ ，其中 R^{63} 及 R^{64} 獨立選自氫、視情況經取代之羥基或視情況經取代之雜環基，或 R^{63} 及 R^{64} 與其所鍵結之氮原子一起形成視情況經取代之雜環。

R^{63} 及 R^{64} 基之實例包含式 $-(\text{CH}_2)_q\text{R}^{70}$ 之基，其中 q 及 R^{70} 如系列有關式 (II) 之定義。

R^{63} 及 R^{64} 之一宜為氫或視情況經羥基取代之甲基、乙基

或丙基及較好 R^{63} 或 R^{64} 之一為氫。此例中，另一者宜為大取代基如至少4個碳或雜原子者，且為視情況經取代之烴基或視情況經取代之雜環基。尤其 R^{63} 及 R^{64} 之視情況經取代之烴基包含烷基、環烷基、烯基或芳基，其任一者視情況經上述定義之官能基取代，或在芳基之例中，係經烷基取代，或在烷基之例中，係經芳基或雜環基取代，其兩者各本身可視情況經烷基或官能基取代。適當經取代之芳基 R^{63} 或 R^{64} 實例包含視情況經一或多個選自下列之基取代： C_{1-6} 烷基如甲基或乙基（各視情況經官能基如羥基取代）或上述定義之官能基（如氟、氯或溴、羥基、烷氧基如甲氧基、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、 $CONH_2$ 、 $C(O)CH_3$ 、胺基或二甲胺基）。

其中 R^{63} 或 R^{64} 為視情況經取代之烷基，其宜為視情況經一或多個官能基（如氟基、羥基、烷氧基尤其甲氧基、 COO 烷基如 $COOCH_3$ ）取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經上述定義之官能基（尤其有關 R^{63} 或 R^{64} 本身者）取代之芳基或視情況經取代之雜環基如 N-甲基吡咯基。

當 R^{63} 及 R^{64} 為視情況經取代之環烷基時，其宜為視情況經官能基如羥基取代之環己基。

當 R^{63} 及 R^{64} 為視情況經取代之烯基時，其宜為丙-2-烯基。

當 R^{63} 及 R^{64} 為視情況經取代之雜環烷基時，或 R^{63} 與 R^{64} 一起形成雜環基時，則其可為芳族或非芳族且尤其包含吡啶、吡喃、嗎啉、吡咯啉或吡啶，其任一者可視情況經官能基如羥基、烷氧基如甲氧基、或烷基如甲基取代，該基

本身又可經例如羥基取代。

或者 R^{60} 、 R^{61} 或 R^{62} 之至少一個且尤其 R^{60} 、 R^{61} 或 R^{62} 之一個為式 $(CR_2)_pC(O)_xR^{77}$ 之基，其中 R 、 p 、 x 及 R^{77} 如上述定義，且尤其是 x 為 2 及 R^{77} 為氫或烷基如甲基。

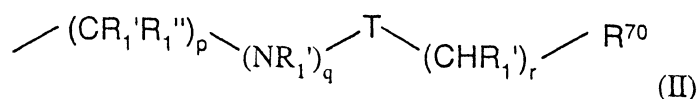
或者， R^5 為經一或多個選自下列之基取代：硝基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基甲基、二(C_{1-4} 烷氧基)甲基、 C_{1-6} 烷酯基、三氟甲基、氰基、胺基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、苄基或含 1-3 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子取代之 5-6 員雜環基，該雜環基可為芳族或非芳族且可為飽和(經環碳或氮原子鍵結)或不飽和(經環碳原子鍵結)，且該苯基、苄基或雜環基可在一或多個環碳原子上帶有高達 5 個選自下列之取代基：羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷酯基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基、 C_{2-4} 烷酯基、 C_{1-4} 烷酯基胺基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亞磺基、 C_{1-4} 烷基磺基、胺基甲酯基、N- C_{1-4} 烷基胺基甲酯基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺基甲酯基、胺基磺基、N- C_{1-4} 烷基胺基磺基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺基磺基、 C_{1-4} 烷基磺基胺基、及選自嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯啉基、派啉基、哌啉基、咪唑啉基及吡唑啉基之飽和雜環基，該飽和雜環基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷酯基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及 C_{1-4} 烷氧基羰基之取代基。適宜之 R^5 為經至少一個具有至少 4 個可為碳或雜原子之形成鏈之原子之基取代。此取代基之特定實例係視情況經烷

(40)

發明說明續頁

氧基或烷氧基甲基取代。烷氧基之適當取代基包含上述有關 R^{77} 、 R^{78} 及 R^{79} 所列者。

R^5 之又特別取代基為式 (II) 之基：



其中 p 及 q 獨立為 0 或 1，及 r 為 0、1、2、3 或 4，及 R_1' 、 R_1'' 及 T 如前述定義；

R^{70} 為 氫、羥基 (q 為 0 時除外)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 N - C_{1-6} 烷基胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、羥基 C_{2-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{2-6} 烷氧基、胺基 C_{2-6} 烷氧基、 N - C_{1-6} 烷基胺基 C_{2-6} 烷氧基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基 C_{2-6} 烷氧基或 C_{3-7} 環烷基，或 R^{70} 為式 (III) 之基：

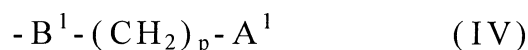


其中 J 為芳基、雜芳基或雜環基及 K 為化學鍵、氧基、亞胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)亞胺基、氧基 C_{1-6} 伸烷基、亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 N -(C_{1-6} 烷基)亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 ---NHC(O)--- 、 $\text{---SO}_2\text{NH---}$ 、 $\text{---NHSO}_2\text{---}$ 或 $\text{---NHC(O)---C}_{1-6}$ 伸烷基 -；

及 R^{70} 基中任何芳基、雜芳基或雜環基可視情況經一或多個選自下列之基取代：羥基、鹵基、三氟甲基、氰基、氫硫基、硝基、胺基、羧基、胺基甲醯基、甲醯基、胺基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 ---O--- (C_{1-3} 烷基)- O--- 、 C_{1-6} 烷基 $\text{S(O)}_n\text{---}$ (其中 n 為 0 至 2)、 N - C_{1-6} 烷基胺基、

N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷氧基羰基、N-C₁₋₆烷基胺基甲
 醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基甲醯基、C₂₋₆烷醯基、C₁₋₆烷醯
 基氧基、C₁₋₆烷醯基胺基、N-C₁₋₆烷基胺基磺醯基、N,N-(C₁₋₆
 烷基)₂胺基磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基及C₁₋₆烷基磺醯基
 -N-(C₁₋₆烷基)胺基，

或R⁷⁰基中任何芳基、雜芳基或雜環基可視情況經一或多
 個式(IV)之基取代：



其中A¹為鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、氰基、胺基、N-C₁₋₆
 烷基胺基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基、
 胺基甲醯基、N-C₁₋₆烷基胺基甲醯基或N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基
 甲醯基；p為1-6；及B¹為化學鍵、氧基、亞胺基、N-(C₁₋₆
 烷基)亞胺基或-NHC(O)-；但p為2或以上，除非B¹為化學鍵
 或-NHC(O)-；

或R⁷⁰基中任何芳基、雜芳基或雜環基可視情況經一或多
 個式(V)之基取代：



其中D¹為芳基、雜芳基或雜環基及E¹為化學鍵、C₁₋₆伸烷
 基、氧基C₁₋₆伸烷基、氧基、亞胺基、N-(C₁₋₆烷基)亞胺基、
 亞胺基C₁₋₆伸烷基、N-(C₁₋₆烷基)-亞胺基C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆
 伸烷基-氧基C₁₋₆伸烷基、C₁₋₆伸烷基-亞胺基C₁₋₆伸烷基、
 C₁₋₆伸烷基-N-(C₁₋₆烷基)-亞胺基C₁₋₆伸烷基、-NHC(O)-、
 -NH₂SO₂-、-SO₂NH-或-NHC(O)-C₁₋₆伸烷基-；及D¹上之任何
 芳基、雜芳基或雜環基視情況經一或多個選自下列之基取

代：羥基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基甲醯基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲醯基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基甲醯基、 C_{2-6} 烷醯基、胺基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基及 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基，

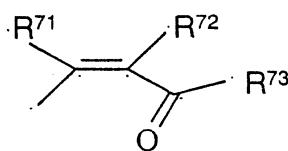
或 R^{70} 基中任何 C_{3-7} 環烷基或雜環基可視情況經一或兩個氧代基或硫代基取代基取代，

及前述定義之 R^{70} 基中包括鍵結至 2 個碳原子之 CH_2 基或鍵結至碳原子之 CH_3 基之任何基視情況在各該 CH_2 或 CH_3 基上帶有選自羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基及雜環基之取代基。

式 (II) 之取代基較佳實例為其中 q 為 0 之基。

式 (II) 中 R^{70} 基之特別實例為苯基。

R^5 之另一較佳取代基為式 (VI) 之基：



(VI)

其中 R^{71} 及 R^{72} 獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基，或 R^{71} 及 R^{72} 一起形成化學鍵，及 R^{73} 為 OR^{74} 或 $NR^{75}R^{76}$ ，其中 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立選自視情況經取代之烴基或視情況經取代之雜環基，及 R^{75} 及 R^{76} 又可與其所鍵結之氮原子一起形成又可含有其他雜原子之芳族或非芳族雜環。

烴基或雜環基 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 之適宜視情況取代基包含上述定義之官能基。雜環基 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 又可經烴基取代。

尤其，式(VI)中之 R^{71} 及 R^{72} 為氫。

R^{73} 之特定實例為 OR^{74} 之基其中 R^{74} 為 C_{1-4} 烷基。

R^{73} 之其他實例為式 $NR^{75}R^{76}$ 之基，其中 R^{75} 或 R^{76} 之一為氫及另一者為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜環基。

尤其， R^{75} 或 R^{76} 之一為氫及另一者為視情況經三氟甲基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基如甲氧基、氰基、硫基 C_{1-4} 烷基如甲硫基、或視情況經烴基取代之雜環基如視情況經 C_{1-4} 烷基如甲基取代之茚滿、呋喃。

另一具體例中， R^{75} 或 R^{76} 之一為氫及另一者為視情況經取代之雜環基如吡啶、或視情況經例如一或多個選自鹵基、硝基、烷基如甲基或烷氧基如甲氧基之基取代之苯基。

較佳類化合物為式(I)化合物，其中：

X為NH；

R^1 為氫、甲氧基、N-(C_{1-5} 烷基)哌啶-4-基氧基、丙-2-基氧基或甲氧基乙氧基；

R^2 為氫或甲氧基；

R^3 為3-嗎啉基丙氧基、3-氯丙氧基、3-[N-乙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-(2-羥基甲基吡咯啶-1-基)丙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、3-(吡咯啶-1-基)丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1-羥基甲基-2-甲基丙基)胺基]丙氧基、3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基、3-[N-(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]丙氧基、

3-[N-(4-羥基丁基)胺基]丙氧基、3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基、3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基、3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)胺基]丙氧基、3-(4-羥基甲基哌啶-1-基)丙氧基、3-[N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1-羥基甲基環戊-1-基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基丙基)胺基]丙氧基、3-(3-羥基吡咯啶-1-基)丙氧基、3-[N-(2-氟乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、2-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]乙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-丙基胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(丙-2-基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-異丁基胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-新戊基胺基]丙氧基、3-[N-烯丙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基、3-[N-環丙基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丙基甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丁基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-環戊基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2,2-二氟乙基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(3,3,3-三氟丙基)胺基]丙氧基、3-[N-環丁基甲基-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(2-羥基乙基)-N-(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基、3-[N-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基甲基)-N-(2-羥基乙基)胺基]丙氧基、4-氯丁氧基、4-[(2-羥基甲基)吡咯啶-1-基]丁氧基、4-[N-(2-羥基乙

(45)

基)-N-異丁基胺基]丁氧基、1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基甲氧基、1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基甲氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(異丁基)胺基]丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(新戊基)胺基]丙氧基、3-[N-2-(羥基乙基)-N-(第三丁基)胺基]丙氧基、甲氧基及甲氧基乙氧基；

R^4 為氫；

R^{60} 為氫；

R^{61} 為上述定義之式(k)之基；

R^{62} 為氫；

R_1' 為氫或 C_{1-3} 烷基；

R_1'' 為氫或 C_{1-3} 烷基；

p為1；

T為C=O；

q為1；

V為 $N(R^{63})R^{64}$ ；

R^{63} 為 $-(CH_2)_qR^{70}$ 或芳基或雜芳基，其中後兩個基可視情況經1或2個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基、二氟甲基、二氟甲氧基及氰基之取代基取代；

R^{64} 為氫；

R^{70} 為式(III)-K-J之基；

K為化學鍵；及

J為3-氟苯基、2,3-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、苯基、4-氟苯基、3,5-二氯苯基、5-氯-2-甲

(46)

氧基苯基、3-三氟甲基苯基、3-羥基苯基、3-硝基苯基、4-溴-2-氟苯基、3,5-二甲氧基苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氟-3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、2-二氟甲氧基苯基、3-氟基苯基、3-溴苯基、5-吡啶基及5-甲基吡啶-2-基。

又較佳類化合物為式(I)化合物，其中：

X為NR⁶或O；

R⁶為氫或C₁₋₃烷基；

R¹為氫或-X¹R⁹基，其中X¹代表化學鍵、-O-或-NH-及R⁹為氫、C₁₋₅烷基、C₃₋₆環烷基、-C₁₋₅烷基-O-C₁₋₃烷基或含1或2個獨立選自O、S或N之雜原子之5-或6-員雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基視情況經C₁₋₄烷基或含1、2或3個雜原子之5-或6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)取代；

R²為氫、羥基、鹵基、甲氧基或-OC₁₋₃烷基(視情況經1或2個羥基或鹵基取代)；

R³為-X¹R⁹其中X¹為-O-及R⁹為-C₁₋₅烷基R³²、-C₁₋₅烷基R⁹⁶、C₁₋₅烷基(視情況經鹵基取代)、-C₁₋₅烷基-OR²⁰、-C₁₋₅烷基-NHR²⁰、-C₁₋₅烷基-N(C₁₋₃烷基)-R²⁰、-C₁₋₅烷基-NH-C₁₋₅烷基-OH、-C₁₋₅烷基-N(C₁₋₃烷基)-C₁₋₅烷基-OH及-C₁₋₅烷基-NR⁹⁵-C₁₋₅烷基-OH；

R³²為嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基或哌啶基，其各視情況經羥基、羥基甲基、2-羥基乙基、甲基、羥基或2-(第三丁氧基)乙基取代；

R²⁰為視情況經羥基取代之C₁₋₃烷基或視情況經C₁₋₄羥基

烷基取代之環戊基；

R^{95} 為甲基、乙基、2-氟乙基、丙-1-基、丙-2-基、異丁基、新戊基、烯丙基、炔丙基、環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、環丁基甲基、甲氧基乙基、1,3-二氧環戊-2-基甲基及2,2-二甲氧基乙基；

R^{96} 為視情況經 C_{1-4} 羥基烷基取代之4,5-二氫-1H-咪唑基；

R^4 為氫；

R^{60} 為氫；

R^{61} 為J、 $-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)_2-J$ 、 $-O-J$ 、 $-(CH_2)-O-J$ 、 $-O-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-O-(CH_2)-J$ 、 $-CO-J$ 、 $-(CH_2)-CO-J$ 、 $-CO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-CO-(CH_2)-J$ 、 $-S-J$ 、 $-(CH_2)-S-J$ 、 $-S-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)-J$ 、 $-SO-J$ 、 $-(CH_2)-SO-J$ 、 $-SO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO-(CH_2)-J$ 、 $-SO_2-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2-J$ 、 $-SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(NR_1')CO-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')CO-J$ 、 $-(NR_1')CO-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')CO-(CH_2)-J$ 、 $-(NR_1')SO_2-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-J$ 、 $-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-(NR_1')SO_2-(CH_2)-J$ 、 $-NR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-NR^{64}-J$ 、 $NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $CONR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-CONR^{64}-J$ 、 $CONR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-CONR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-SO_2NR^{64}-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-J$ 、 $-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-SO_2NR^{64}-(CH_2)-J$ 、 $-NR_1'CO-NH-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-J$ 、 $-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-NH-(CH_2)-J$ 、 $-NR_1'CO-N(C_{1-4}烷基)-J$ 、 $-(CH_2)-NR_1'CO-N(C_{1-4}$

烷基)-J、-NR₁'CO-N(C₁₋₄烷基)-(CH₂)-J、-(CH₂)-NR₁'CO-N(C₁₋₄烷基)-(CH₂)-J、-NR₁'CO-O-J、-(CH₂)-NR₁'CO-O-J、-NR₁'CO-O-(CH₂)-J、-(CH₂)-NR₁'CO-O-(CH₂)-J、-OCO-J、-(CH₂)-OCO-J、-CH=CH-J、-CH₂-CH=CH-J、-CH=CH-CH₂-J及-CH₂-CH=CH-CH₂-J；

R⁶²為氫、鹵基或C₁₋₃烷基；

R₁'為氫或C₁₋₃烷基；

R⁶⁴為氫或C₁₋₃烷基；及

J係選自苯基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基及吡咯基之基，其視情況經1或2個選自鹵基、甲基、乙基、甲氧基、氰基、環丙基及環丙基甲基之取代基取代。

本發明另一目的中，較佳化合物為下列任一者：

2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-苯基乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺；

2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氯苯基)-2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[3-({6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯

胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(4-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[3-({7-[3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[3-({7-[3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(2-氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲氧基乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(2,2-二氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}

基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(3,3,3-三氟丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

2-(3-{[7-(4-氟丁氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丁氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{4-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丁氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{[(2R)-1-(第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟

(54)

苯基)乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-[3-({6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯

胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-[3-({7-[3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-羥基吡咯啉-1-基]

丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基

喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丁基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環戊基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉

-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲氧基苯基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-[3-({7-[3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶

-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}

乙 醯 胺 ；

N-(3-氯 苯 基)-2-[3-({7-[3-(3-羥 基 哌 啶 -1-基)丙 氧 基]-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基 }胺 基)-1H-吡 啶 -5-基]乙 醯 胺 ；

N-(3-氯 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[乙 基 (2-羥 基 乙 基)胺 基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }乙 醯 胺 ；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }-N-(3-甲 氧 基 苯 基)乙 醯 胺 ；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }-N-苯 基 乙 醯 胺 ；

N-(4-氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }乙 醯 胺 ；

N-(3,5-二 氯 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }乙 醯 胺 ；

N-(5-氯 -2-甲 氧 基 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }乙 醯 胺 ；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }-N-[3-(三 氟 甲 基)苯 基]乙 醯 胺 ；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥 基 甲 基)哌 啶 -1-基]丙 氧 基 }-6-甲 氧 基 喹 啉 -4-基)胺 基]-1H-吡 啶 -5-基 }-N-(3-羥 基 苯 基)乙 醯 胺 ；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-硝基苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-1H-吡啶-5-基乙醯胺；

N-(4-溴-2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氯-2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯

胺；

N-(2,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,4-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟基苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-溴苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[3-({5-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺；

N-(3-氟苯基)-2-[5-({7-甲氧基-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-3-基]乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(5,7-二甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-(3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡

唑-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；
 N-(2,3-二氟苯基)-2-(3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-{3-[(5-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；
 2-{3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺；
 2-(3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺；
 N-(3-氟苯基)-3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-羧醯胺；及
 N-(2,3-二氟苯基)-3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-羧醯胺。

本發明另一目的中，甚至更佳為下列化合物之一：

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；
 N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；
 N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯

胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[(環丁基甲)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲氧基乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡

唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-[3-({7-[3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺；及

N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺。

本發明有關上述定義之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物以及其鹽。用於醫藥組合物之鹽為醫藥可接受性鹽，但其他鹽可用於製造式(I)、式(IA)或式(IB)化合物及其醫藥可接受性鹽。式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之適宜醫藥可接受性鹽包含酸加成鹽如甲烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽及與磷酸及硫酸形成之鹽。其可為一種以上之陽離子或陰離子，視帶電荷官能基價數及陽離子或陰離子價數而定。當式(I)、式(IA)或式(IB)化合物包含酸官能基時，鹽可為鹼鹽如鹼金屬鹽如鈉鹽、鹼土金屬鹽如鈣或鎂鹽、有機胺鹽如三乙胺、嗎啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普卡因、二苄基胺、N,N-二苄基乙胺、乙醇胺、二乙醇胺或胺基酸如離胺酸之鹽。較佳之醫藥可接受性鹽為鈉鹽。

本發明亦提供一種含羧基或羥基之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之體內可水解酯。此酯為例如在人體或動物體內可水解產生原酸或醇之醫藥可接受性酯。

羧基之適宜醫藥可接受性酯包含C₁₋₆烷酯如甲酯或乙酯、C₁₋₆烷氧基甲基酯例如甲氧基甲酯、C₁₋₆烷鹽基氧基甲

酯例如三甲基乙醯氧基甲酯、漆醯酯、 C_{3-8} 環烷氧基羰氧基 C_{1-6} 烷基酯例如1-環己基羰氧基乙酯；1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯例如5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮基甲酯；及 C_{1-6} 烷氧基羰氧基乙酯例如1-甲氧基羰氧基乙酯且可在本發明化合物任何羧基上形成。

含羥基之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之體內可水解酯包含無機酯如磷酸酯及 α -醯氧基烷酯及因酯體內水解斷裂而產生原羥基之相關化合物。 α -醯氧基烷酯實例包含乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。羥基之體內可水解酯形成基之選擇包含烷醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代苯甲醯基及苯基乙醯基、烷氧羰基(獲得碳酸烷酯)、二烷基胺基甲醯基及N-(二烷基乙基)-N-烷基胺基甲醯基(或得胺基甲酸酯)、二烷基乙醯基及羧基乙醯基。

適宜醯胺係衍生自具有羧基之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物，其衍生成醯胺如N- C_{1-6} 烷基及N,N-二-(C_{1-6} 烷基)醯胺如N-甲基、N-乙基、N-丙基、N,N-二甲基、N-乙基-N-甲基或N,N-二乙基醯胺。

較佳之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物為在老鼠、大鼠或人類血清中安定者，較好為在人類血清中安定者。

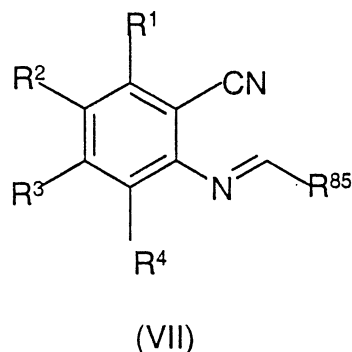
體內無法水解之酯可用作為製造式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之中間物。

式(I)、式(IA)或式(IB)化合物可藉文獻已知各種方法製備。例如其中X為NH之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之製

(69)

發明說明續頁

備，可藉由使式(VII)化合物：

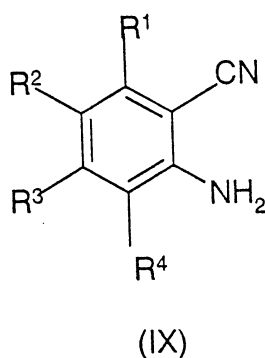


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為上述有關式(I)或式(II)中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或有關式(IA)中定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 及 R^{85} 為 $NR^{86}R^{87}$ 之基其中 R^{86} 及 R^{87} 獨立選自烷基如甲基；與式(VIII)之化合物反應：



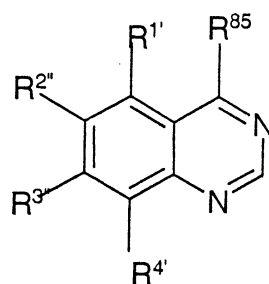
其中 $R^{5'}$ 為如有關式(I)所定義之 R^5 基或如式(IA)所定義之 R^{5a} 基或其前驅基；及隨後若需要，使前驅基 $R^{5'}$ 轉化成 R^5 基或 R^{5a} 基及/或修飾 R^5 或 R^{5a} 基上之取代基。該反應宜在有機溶劑如乙酸中在升溫下進行，宜在溶劑回流溫度進行。其中 $R^{5'}$ 基轉化成 R^5 基或 R^{5a} 基及/或修飾 R^5 或 R^{5a} 基上之取代基之反應實例為標準化學反應，如酯轉化成酸，及隨後若需要轉化成較佳之鹽胺。此反應實例隨後提供。

式(VII)化合物之製備，宜使式(IX)化合物：



與適當乙縮醛如 N,N-二甲基甲鹽胺二甲基乙縮醛反應。該反應宜在有機溶劑如苯中在升溫宜在溶劑回流溫度下進行。

式 (I)、式 (IA) 或式 (IB) 化合物之製備，又可藉使式 (X) 化合物：



(X)

其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 及 $R^{4'}$ 相等於上述有關式 (I) 或式 (IB) 中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或有關式 (IA) 中定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 及 R^{85} 為離去基；與式 (XI) 化合物反應：



其中 X 如式 (I) 或式 (IA) 之定義，及 R^5 為如有關式 (I) 所定義之 R^5 基或如式 (IA) 所定義之 R^{5a} 基；及隨後若需要，分別使 $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 及 $R^{4'}$ 轉化成 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 或不同基。

R^{85} 之適宜離去基包含鹵基如氯、甲烷磺酸根及甲苯磺酸根。該反應宜在有機溶劑如醇類例如異丙醇中，在升溫宜在溶劑回流溫度進行。

使 $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 及 $R^{4'}$ 分別轉化成 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 或不同基之反應尤其可用於製備其中該等基

(71)

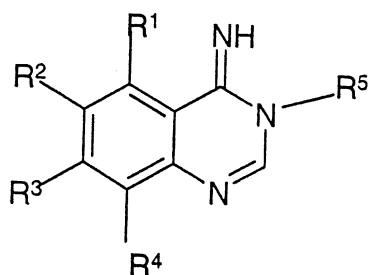
發明說明續頁

性質複合之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物且該等製備實例提供如下。

特定具體例中， $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{3''}$ 及 $R^{4'}$ 分別為 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 。

式(X)及(XI)化合物為已知化合物或可自已知化合物藉文獻已知之習知方法衍生。

此外，其中X為NH之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之製備，係使式(XII)化合物重排：



(XII)

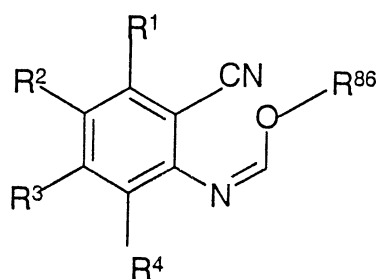
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為上述有關式(I)或式(IB)中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或有關式(IA)中定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 及 $R^{5'}$ 如上述有關式(VIII)之定義，及隨後使前驅基 $R^{5'}$ 轉化成 R^5 基或 R^{5a} 基及/或修飾 R^5 或 R^{5a} 基上之取代基，例如上述者。

該重排反應宜在有機溶劑如烷基醇尤其甲醇、乙醇或環己醇、乙酸、或二甲基甲醯胺中，使用強鹼如氫化鈉、氫氧化鈉、乙酸鈉、甲醇鈉或二甲胺而進行。可利用升溫例如20-120°C，及較好約75°C。

式(XII)化合物之獲得宜使式(XIII)化合物：

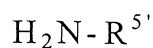
(72)

發明說明續頁



(XIII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為上述有關式 (I) 或式 (IB) 中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或有關式 (IA) 中定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 及 R^{86} 為烷基如甲基；與式 (XIV) 化合物反應：

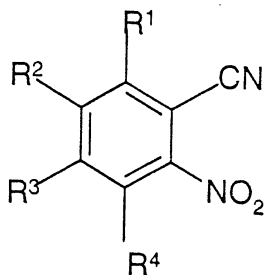


(XIV)

其中 $R^{5'}$ 如上述式 (VIII) 定義。該反應宜在有機溶劑如二氯甲烷中，在鹽如吡啶鎂鹽酸鹽存在下進行。可使用中等溫度如 $0-50^\circ\text{C}$ 且宜為周圍溫度。

式 (XIII) 化合物宜使上述定義之式 (IX) 化合物與原甲酸三烷酯如原甲酸三甲酯反應而製備。該反應宜在升溫例如 50°C 至 120°C ，較好在約 100°C ，在催化量酸如對-甲苯磺酸存在下進行。

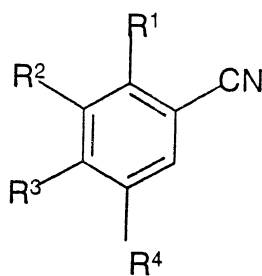
式 (IX) 化合物為已知化合物或可藉習知方法製備。尤其，式 (IX) 化合物可藉使對應之式 (XV) 之硝基化合物還原而製備：



(XV)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為上述有關式 (I) 或式 (IB) 中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 或有關式 (IA) 中定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 。適宜反應條件如後文說明。

式 (XV) 化合物之製備可藉使式 (XVI) 化合物：



(XVI)

例如使用硝酸作為硝化劑而硝化製備。又適宜反應條件說明如後。

式 (XVI) 之腈可藉對應甲醯胺與羥基胺如後述說明般衍生。

需了解本發明化合物中某些各種環取代基可藉標準芳族取代反應導入或藉習知官能基修飾法在前述步驟之前或立即產生，且此包含於本發明方法目的中。此反應及修飾法包含例如藉芳族取代反應、取代基還原反應、取代基烷化反應及取代基氧化反應之方式導入取代基。此程序之試劑及反應條件為化學領域悉知者。芳族取代反應之特定實例包含使用濃硝酸導入硝基、使用例如醯基鹵及路易斯酸 (如三氯化鋁) 在 Friedel Craft 條件下導入醯基；使用烷基鹵及路易斯酸 (如三氯化鋁) 在 Friedel Craft 條件下導入烷基；及導入鹵基。修飾作用之特定實例包含藉由例如以鎳

觸媒催化性氫化或以鐵在鹽酸存在下加熱處理而使硝基還原成胺基；烷硫基氧化成烷基亞磺鹽基或烷基磺鹽基。亦需了解本文所述有些反應中，必須/期望保護化合物中之任何敏感基。必須或需要保護時，保護方法為本領域悉知者。習知保護基可依據標準程序使用(說明參見 T.W. Green, 有機合成保護基, John Wiley and Sons, 1991)。因此，若反應物包含如胺基、羧基或羥基之基，則期望在本文所述有些反應中保護該基。

胺基或烷胺基之適當保護基為例如鹽基例如烷鹽基如乙鹽基、烷氧羰基例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三丁氧羰基、芳基甲氧羰基如苄氧羰基、或芳鹽基如苯甲鹽基。上述保護基之去保護條件需隨選擇之保護基而變。因此，例如鹽基如烷鹽基或烷氧羰基或芳鹽基可藉例如以適當鹼如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰或氫氧化鈉水解移除。另外，鹽基如第三丁氧羰基可藉例如以適當酸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸處理而移除，及芳基甲氧羰基如苄氧羰基可藉例如在觸媒如鈀/碳上氫化而移除、或藉路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼處理而移除。一級胺基之其他適當保護基為例如可藉烷基胺如二甲胺基丙基胺或以聯胺處理而移除之漆鹽基。

羥基之適當保護基為例如鹽基例如烷鹽基、芳鹽基如苯甲鹽基或芳基甲基例如苄基。上述保護基之去保護條件需隨所選保護基而變。因此，例如鹽基如烷鹽基或芳鹽基可藉例如以適當鹼如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰或氫氧化

鈹水解移除。另外，芳基甲基如苄基可藉例如在觸媒如鈹/碳上氫化而移除。

羧基之適當保護基為例如酯化基例如可藉例如以鹼如氫氧化鈉處理而移除之甲基或乙基、或例如可藉乙酸例如有機酸如三氟乙酸處理移除之第三丁基、或例如可藉以處媒如鈹/碳上氫化而移除之苄基。

該保護基可在合成任何便利階段使用化學領域悉知技術移除。

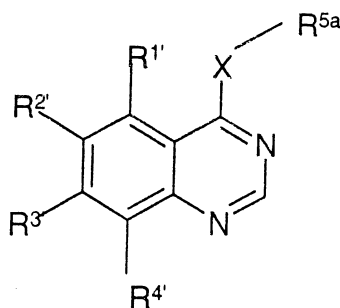
式(I)及式(IA)化合物為極光激酶且尤其是極光A激酶之抑制劑。結果，該等化合物可用於治療受該等藥劑調節之疾病，尤其增殖性疾病。

依據本發明又一目的，提供一種於需治療之溫血動物如人類中抑制極光激酶之方法，該方法包括對該動物投予有效量之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物或其醫藥可接受性鹽、體內可水解酯。因此又提供一種如上述之抑制極光-A激酶之方法及如上述之抑制極光-B激酶之方法。

本發明又一目的係有關一種治療患有其中極光激酶之抑制作用具有效益之疾病之人類之方法，包括之步驟為對需要之人類投予治療有效量之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物。尤其是抑制極光-A激酶具有效益者，但抑制極光-B激酶亦可能具有效益。

式(I)某些化合物為新穎且該等形成本發明又一目的。因此本發明又包括式(IA)之化合物：

(76)



(IA)

或其鹽、酯或鹽胺；

其中 X 如上述式 (I) 之定義；

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 相等於上述式 (I) 中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^{5a} 相等於式 (I) 所定義之 R^5 基。

亦提供一種式 (IA) 化合物或其鹽、酯或鹽胺；

其中 X 如上述式 (I) 之定義；

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 相等於上述式 (I) 中定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 相等於式 (I) 所定義之 R^5 基；

但條件為 R^{5a} 中 R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 之一不為氫其若 R^{61} 不為氫則其不為選自下列之基：

- 苯基 C_{1-3} 烷基、雜芳基或視情況經取代之苯基；及
- C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{2-5} 烯基或視情況取代之 C_{1-4} 烷基；

其中苯基及 C_{1-4} 烷基之視情況取代基為 C_{1-4} 烷基、鹵基、甲氧基、硝基或三氟甲基。

本發明特別目的中，式 (IA) 化合物之 R^{61} 為 $-O-J$ 、 $-(CH_2)-O-J$ 、 $-O-(CH_2)-J$ 、 $-(CH_2)-O-(CH_2)-J$ 、 $-CO-J$ 、 $-(CH_2)-$

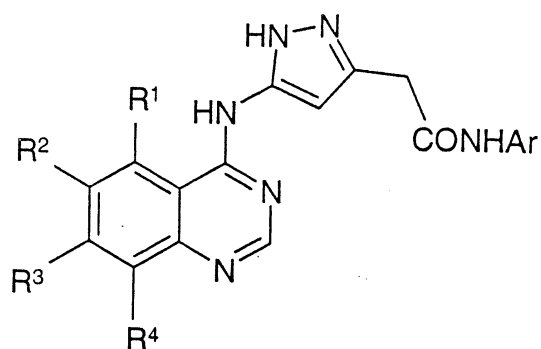
CO-J 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-CO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{S-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-S-J}$ 、
 $-\text{S}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-S}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{SO-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-SO-J}$ 、 $-\text{SO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-SO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-SO}_2\text{-J}$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-SO}_2-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{NR}_1')\text{CO-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-(NR}_1')\text{CO-J}$ 、
 $-(\text{NR}_1')\text{CO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-(NR}_1')\text{CO}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{NR}_1')\text{SO}_2\text{-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-(NR}_1')\text{SO}_2\text{-J}$ 、 $-(\text{NR}_1')\text{SO}_2-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-(NR}_1')\text{SO}_2\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-\text{NR}^{64}\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}^{64}\text{-J}$ 、 $-\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-\text{CONR}^{64}\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-CONR}^{64}\text{-J}$ 、 $-\text{CONR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-CONR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{64}\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-SO}_2\text{NR}^{64}\text{-J}$ 、
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-SO}_2\text{NR}^{64}\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{NR}_1'\text{CO-NH-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-NH-J}$ 、 $-\text{NR}_1'\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-\text{NR}_1'\text{CO-N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{-J}$ 、
 $-\text{NR}_1'\text{CO-N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{-(CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-\text{NR}_1'\text{CO-O-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-O-J}$ 、 $-\text{NR}_1'\text{CO-O}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、
 $-(\text{CH}_2)\text{-NR}_1'\text{CO-O}-(\text{CH}_2)\text{-J}$ 、 $-\text{OCO-J}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{-OCO-J}$ 、
 $-\text{CH=CH-J}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-J}$ 、 $-\text{CH=CH-CH}_2\text{-J}$ 及 $-\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-J}$ 。有關式(IA)化合物之本發明又一目的為上述X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之較佳值。

當 R^{5a} 為吡唑基時，其帶有式(k)、式(VI)之(II)之取代基，
 (ii)當X為NH及 R^{5a} 為經取代之吡唑酮或四唑基時， $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 至少一個不為氫；或
 (iii)當X為O及 R^{5a} 為1-甲基-4-硝基-1H-咪唑-5-基時， $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 至少一個不為氫]。
 較好 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及 $\text{R}^{4'}$ 至少一個不為氫。

尤其， R^{5a} 經上述式(k)、式(VI)之(II)之至少一基取代。

式(IA)中其他較佳或特別基及取代基如上述式(I)之對等基。

此外又提供式(IB)之化合物：



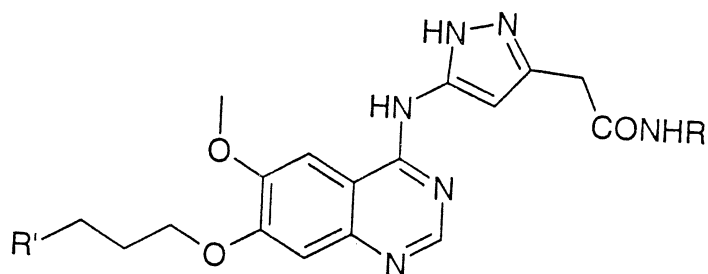
(IB)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如式(I)之定義；及

Ar 為呋唑或吡啶(視情況經甲基取代)或芳基(視情況經 1 或 2 個獨立選自鹵基、甲氧基、三氟甲基、羥基、硝基、氰基及二氟甲氧基之取代基取代)。

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之較佳值如上述定義。

又提供一種式(XVa)之化合物：



(xva)

其中 R 為 苯基、3-氟苯基、3,5-二氟苯基或 3-氯苯基；及 R' 為 嗎啉-4-基、乙基(2-羥基乙基)胺基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、吡咯啉-1-基、(2-羥基乙基)胺基、(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基、甲基(2-羥基乙基)胺基、(1-(羥基甲基)-2-甲基丙基)胺基、4-甲基哌啶-1-基、(2-羥基-1-甲基乙基)胺基、(4-羥基丁基)胺基、4-羥基哌啉-1-基、2-(2-羥基乙基)哌啉-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基、3-羥基哌啉-1-基、(2-羥基丁基)胺基、4-(羥基甲基)哌啉-1-基、(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基、(1-(羥基甲基)環戊基)胺基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、((2R)-2-羥基丙基)胺基、((2S)-2-羥基丙基)胺基、(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(3S)-3-羥基吡咯啉-1-基、吡咯啉-1-基、(2-羥基乙基)胺基、(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基、4-甲基哌啶-1-基、乙基(2-羥基乙基)胺基、4-(2-羥基乙基)哌啉-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基、3-羥基哌啉-1-基、(2-羥基丁基)胺基、4-(羥基甲基)哌啉-1-基、(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、((2R)-2-羥基丙基)胺基、((2S)-2-羥基丙基)胺基、(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基、(3S)-3-羥基吡咯啉-1-基、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基、3-羥基哌啉-1-基、(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基或乙基(2-羥基乙基)胺基；或其醫藥可接受性鹽、酯或醯胺。

又提供上述定義之式(IA)化合物作為醫藥之用途。

依據本發明又一目的，係提供上述定義之式(IA)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，係用於治療人類或動物體之方法中。尤其，該化合物係用於治療增殖性疾病如癌症之方法中，尤其是極光-A可被向上調節之癌症如結直腸癌或乳癌。該化合物亦可用於治療其中極光-B激酶抑制作用具有效益之疾病。

式(IA)化合物亦具有用於製備供用於抑制極光激酶之醫藥用途，尤其用於治療其中極光激酶抑制作用具有效益之疾病之醫藥用途。較好極光-A激酶受抑制。本發明又提供其中係抑制極光-B激酶之用途。

本發明又提供一種醫藥組合物，包括上述定義之式(IA)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，與醫藥可接受性載體組合。用於本發明組合物之較佳或特佳式(IA)化合物為有關式(I)較佳化合物所述者。

式(IB)化合物亦具有作為醫藥之用途、用於治療增殖性疾病之方法用途及用於製備使用以抑制極光激酶之醫藥之用途，因而各用途不同且如上述式(IA)所述般。

本發明組合物可呈適合口服使用(例如錠劑、錠片、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉劑或顆粒、糖漿或甘草劑)、局部使用(例如乳霜、軟膏、凝膠、或水性或油性溶液或懸浮液)、藉吸入投藥(例如細粒粉劑或液體氣溶膠)、藉吹入投藥(例如細粒粉劑)或供非經腸道投藥(例如殺菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內投藥或以栓劑供直腸投藥或為分散劑型)。

本發明組合物可藉習知程序使用本技藝悉知之習知醫藥賦型劑獲得。因此，口服使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、矯味及/或保存劑。

錠劑調配物之適宜醫藥可接受性賦型劑包含例如惰性稀釋劑如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣、造粒及崩解劑如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑如澱粉；潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；保存劑如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯；及抗氧化劑如抗壞血酸。錠劑調配物可為未經包衣或經包衣以改良其崩解性及隨後於胃腸道中之活性成分吸收性，或用以改良安定性及/或外觀，各例中，均使用習知包衣劑及本技藝悉知程序。

口服使用之組合物可呈硬明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合；或成軟明膠膠囊其中活性成分與水或油如花生油、液體石蠟、大豆油、椰子油或較好橄欖油或任何其他可接受性載劑混合。

水性懸浮液一般含有細粒粉狀之活性成分與一或多種下列成分混合：懸浮劑如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烷基-吡咯烷酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑如卵磷脂或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物例如十七伸乙基氧鯨蠟醇、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯之縮合產物如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙烷與長鏈脂族醇之

縮合產物例如十七伸乙基氧鯨蠟醇、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯之縮合產物如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯之縮合產物如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該水性懸浮液亦可含有一或多種保存劑(如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑、及/或甜味劑(如蔗糖、糖精或阿巴斯甜)。

油性懸浮液之調配可藉由使活性成分懸浮於植物油(如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或於礦油(如液體石蠟)中。該油性懸浮液亦可含有增稠劑如蜜蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。甜味劑如上述者及矯味劑可添加以提供可口之口服製劑。該等組合物可藉添加抗氧化劑如抗壞血酸而保存。

適用於藉添加水而製備水性懸浮液或溶液之可分散或凍乾粉劑及顆粒一般一起含有活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種保存劑。適當之分散或濕潤劑及懸浮劑舉例如上。亦可存在其他賦型劑如甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液。油相可為植物油如橄欖油或花生油、或礦物油如液體石蠟或該等之任何混合物。適宜乳化劑為例如天然膠如阿拉伯膠或黃耆膠、天然磷脂例如大豆、卵磷脂、及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(例如山梨糖醇酐單油酸酯)及該部分酯與環氧乙烷之縮合產物例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該乳液亦可含甜味劑、矯味劑及保存劑。

糖漿及甘草劑可以甜味劑調配，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜或蔗糖，且亦可含有緩和劑、保存劑及矯味及/或著色劑。

該醫藥組合物可呈殺菌注射水性或油性懸浮液、溶液、乳液或特定系統，其可依據已知程序使用上述一或多種適當分散或濕潤劑及懸浮液調配。殺菌注射製劑亦可為非毒性非經腸道可接受性稀釋劑或溶劑中之殺菌注射溶液或懸浮液，例如於聚乙二醇之溶液。

栓劑調配物可藉混合藥物與在常溫為固體但在直腸溫度為液體且因此可在直腸融化釋出藥物之適宜非刺激賦型劑混合而製備。適當賦型劑包含例如椰子奶油及聚乙二醇。

局部調配物如乳霜、軟膏、凝膠及水性或油性溶液或懸浮液一般可使用本技藝悉知程序藉調配活性成分與習知局部可接受性載劑或稀釋劑而製備。

吹入投藥之組合物可呈含平均直徑為例如30微米或遠小於較好5微米或更小且更好在5微米及1微米間之細粒粉劑，該粉劑本身僅包括活性成分或以一或多種生理可接受性載體如乳糖稀釋。吹入用之粉劑接著宜保留在膠囊中例如含1至50毫克活性成分，供使用於渦流吸入器裝置，如用於吹入已知藥劑色甘酸鈉。

吸入投藥之組合物可呈習知加壓氣溶膠，係排列成可分配該活性成分為含細粒固體或液體滴液之氣溶膠。可使用習知氣溶膠推進劑如揮發性氟化烴或烴且氣溶膠裝置宜

排列呈分配預計量之活性成分。

調配物之進一步資訊可參考現代醫藥化學卷5第25.2章 (Corwin Hansch;編輯部主管)派葛蒙出版社1990。

與一或多種賦型劑混合而產生單一劑型之活性成分量將隨治療宿主及特定投藥路徑而定。例如，對人類口服投藥之調配物一般含有例如0.5毫克至2克活性成劑與適當及習知量之賦型劑混合，該賦型劑可在總組合物重量之約5至約98%間變化。單位劑型一般含約1毫克至約500毫克活性成分。投藥路徑及劑量攝取之進一步資訊可參考現代醫藥化學卷5第25.3章 (Corwin Hansch;編輯部主管)派葛蒙出版社1990。

式(I)、式(IA)或式(IB)化合物之治療或預防目的用之劑量大小自然隨病況性質及嚴重性、動物或病患年齡及性別及投藥路徑依據悉知之醫藥理論而變化。如上所述，式(I)、式(IA)或式(IB)化合物可用於治療僅由於或部分由於極光-A激酶及僅由於或部分由於極光-B激酶之疾病或醫藥病況。

使用式(I)、式(IA)或式(IB)化合物供治療或預防目的中，其一般係投藥使得日劑量範圍在例如0.5毫克至75毫克每公斤體重，但亦可能需要0.1毫克至75毫克，若需要可分成數次劑量。通常當利用非經腸道路徑時可投予降低劑量。因此例如對靜脈內投藥而言，一般使用劑量範圍在0.5毫克至30毫克每公斤體重，但可能需要0.1毫克至25毫克。類似地，就吸入投藥而言，可使用劑量範圍在0.5毫克至

25毫克每公斤體重。

本發明又一目的包括上述定義之式(I)、式(IA)或式(IB)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯用於製備供治療增殖性疾病之醫藥用途。此目的之較佳式(I)、式(IA)或式(IB)化合物如上述。

除了其用於治療醫藥以外，式(I)、式(IA)或式(IB)化合物及其醫藥可接受性鹽亦可使用作為體外及體內試驗系統之發展及標準化之藥理工具供評估細胞循環活性抑制劑在實驗動物如貓、狗、兔子、猴子、大鼠及老鼠中之效果，作為研究新穎治療劑之一部分。

前述定義之治療可為單獨治療或除了本發明化合物以外可包含習知手術或放射療法或化學療法。此化學療法可包含一或多種下列抗腫瘤劑：

(i) 抗增殖/抗贅瘤藥及其組合，如用於醫藥腫瘤學者，如烷化劑(例如順氯胺鉑、順碳胺鉑、環磷醯胺、氮芥、馬芬蘭(melphalan)、瘤可寧(chlorambucil)、布芬蘭(busulphan)及亞硝基尿素)；抗代謝劑(例如抗葉酸酯如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及肽葛氟(tegafur)、雷替催噻(raltitrexed)、胺甲喋苓(methotrexate)、胞嘧啶阿糖苷及羥基尿素)；抗腫瘤抗生素(例如恩環素如阿裂黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多索鹵濱(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、艾普鹵濱(epirubicin)、艾多鹵濱(idarubicin)、絲裂黴素-C、達汀黴素(dactinomycin)及米托黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如類長春鹼如長春新鹼、長春鹼、異常春鹼及

vinorelbine及紫杉醇類如紫杉醇及taxotere)；及拓撲異構酶抑制劑(如表鬼臼脂素如依托嘧(etoposide)及丹寧昔(teniposide)、胺砂辛(amsacrine)、拓普肯(topotecan)及樟腦肽辛(camptothecin))；

(ii)制細胞劑如抗雌激素(例如坦莫分(tamoxifen)、托雷米分(toremifene)、雷析分(raloxifene)、多羅析分(droloxifene)及艾多析分(iodoxyfene))、抗雄激素(例如必卡他麥(bicalutamide)、氟他麥(flutamide)、尼鹵他麥(nilutamide)及環丙氯地孕酮乙酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如葛絲啉(goserelin)、盧普啉(lupreorelin)及布絲啉(buserelin))、孕激素(例如甲地孕酮)、芳族酶抑制劑(例如胺托唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、瓦拉唑(vorazole)及噻美催(exemestane))及 5α -還原酶抑制劑如非納特(finasteride)；

(iii)抑制癌細胞侵入之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬力馬特(marimastat)及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv)生長因子功能之其他抑制劑例如此抑制劑包含生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbB2抗體妥舒莫(trastuzumab)[HerceptinTM]及抗-erbB1抗體瑟析莫(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族之抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(葛非尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基

乙氧基)喹唑啉-4-胺(艾羅尼(erlotinib)、OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板衍生之生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族之抑制劑;

(v)抗血管生成劑如可抑制血管表皮生長因子效果者(例如抗血管表皮細胞生長因子抗體貝瓦辛莫(bevacizumab) [AvastinTM]、如揭示於國際專利申請號WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354之化合物)及藉其他機制作用之化合物(例如林麥(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管素斯達汀(angiotatin));

(vi)血管損壞劑如可布斯達汀(Combretastatin)A4及揭示於國際專利申請號WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213之化合物;

(vii)反意療法例如有關上述標的者,例如ISIS 2503,一種反-ras反意;

(viii)基因療法包含置換異常基因之方法如異常p53或異常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因導向之酵素前藥療法)方法如使用胞嘧啶脫胺酶、胸嘧啶激酶或細菌硝基還原酶酵素者及增加病患對化學療法或放射療法容忍度之方法如多藥物抗性基因療法;及

(ix)免疫療法包含例如體外及體內療法以增加病患腫瘤細胞之免疫遺傳學,如以細胞素如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬菌選殖刺激因子轉染、降低T-細胞活動缺失之方法、使用轉染之免疫細胞之方法如細胞素轉染之樹枝狀細

胞、使用細胞素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗個體基因型抗體之方法。

此聯合治療可藉同時、依序或分別投與治療個別成分而達成。此組合產物利用前述劑量範圍內之本發明化合物及在核可劑量範圍之其他醫藥活性劑。

如前述，本發明之化合物可抑制極光激酶且尤其是極光-A激酶及/或極光-B激酶之絲胺酸-蘇胺酸激酶活性且因此可抑制細胞循環及細胞增殖。該等性質可使用一或多種下列程序分析：

(a) 體外極光-A激酶抑制測試

此分析測定測試化合物抑制絲胺酸-蘇胺酸激酶活性之能力。藉總基因合成或藉選殖獲得編碼極光-A之DNA。此DNA接著可於適當表現系統中表現而獲得具有絲胺酸-蘇胺酸激酶活性之聚肽。在極光-A之例中，藉聚合酶鏈反應(PCR)自cDNA單離該編碼序列並選殖入桿病毒表現載體pFastBac HTc(GibcoBRL/生命技術)之BamH1及Not1限制內核核酸內切酶位置。該5'PCR引子含該限制核酸內切酶BamH1 5'辨識該極光-A編碼序列之序列。此可使框架中極光-A基因中插入6個組胺酸殘基、間隔區域及受pFastBac HTc載體編碼之rTEV蛋白酶斷裂位置。該3'PCR引子以其他編碼序列置換該極光-A停止編碼子接著為限制核酸內切酶Not1之停止編碼子及辨識序列。此其他編碼序列(5' TAC CCA TAC GAT GTT CCA GAT TAC GCT TCT TAA 3')對聚肽序列YPYDVPDYAS編碼。衍生自流感血球凝集素蛋白質之此序

列經常使用作為懸垂抗原決定基序列，其可使用特異單株抗體鑑定。因此此重組 pFastBac 載體可對 N-端 6 個組胺酸懸垂之 C 端流感血球凝集素抗原決定基懸垂之極光-A 蛋白質編碼。裝置重組 DNA 分子之方法可見於標準參考書如 Sambrook 等人，1989, 分子選殖-實驗室手冊, 第 2 版, 冷泉港實驗室出版社及 Ausubel 等人, 1999, 分子生物學之現有策略, John Wiley and Sons 公司。

重組病毒之製造可依循得自 GibcoBRL 之製造商方法進行。簡言之，帶有極光-A 基因之 pFastBac-1 載體轉形至含該桿病毒基因組 (bacmid DNA) 之大腸桿菌 DH10Bac 細胞上並經過細胞中之轉位事件，為 pFastBac 含慶大黴素抗性基因及包含桿病毒多面引子之極光-A 基因之區域直接轉位入該 bacmid DNA。藉由對慶大黴素、肯納黴素、四環素及 X-gal 之選擇，所得白色純種系需含有可編碼極光-A 之重組 bacmid DNA。自數種 BH10Bac 白色純種系之小規模培養物萃取 bacmid DNA 及使用 CellFECTIN 試劑 (GibcoBRL) 轉染至於含 10% 血清之 TC 培養基 (GibcoBRL) 中生長之 *Spodoptera frugiperda* Sf21 細胞中。藉控制轉染後 72 小時之細胞培養物培養基而收取病毒顆粒。使用 0.5 毫升培養基用以感染含 1×10^7 細胞/毫升之 100 毫升 Sf21 懸浮液培養物。細胞培養物培養基在感染後 48 小時收取及使用標準菌斑分析程序測定病毒力價。病毒原料以 3 次之多次感染 (MOI) 用以感染 Sf9 及 "High 5" 細胞以探究重組極光-A 蛋白質之表現。

就大量表現極光-A 激酶活性而言，Sf21 昆蟲細胞在補充

有 10% 胎牛血清 (Viralex) 及 0.2% F68 普隆尼 (Pluronic) (Sigma) 之 TC100 培養基中在 28°C 於 Wheaton 滾動環上以 3 r.p.m. 生長。當細胞密度達 1.2×10^6 細胞/毫升時，以菌斑-純的極光-A 重組病毒以多次感染數為 1 予以感染並在 48 小時後收取。所有隨後純化步驟均在 4°C 進行。含總計 2.0×10^8 細胞之冷凍昆蟲細胞粒片予以解凍並以溶胞緩衝液 (25 mM HEPES (N-[2-羥基乙基]哌啶-N'-[2-乙烷磺酸])) 4°C pH 7.4, 100 mM KCl, 25 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4 , 1 mM PMSF (苯基甲基磺醯氟), 2 mM 2-巰硫基乙醇, 2 mM 咪唑, 1 微克/毫升抑肽酶, 1 微克/毫升抑肽素, 1 微克/毫升亮肽素) 稀釋, 每 3×10^7 個細胞使用 1.0 毫升。溶胞係使用 dounce 均質機達成, 接著溶胞物在 41,000xg 離心 35 分鐘。吸出之上澄液泵至含 500 微升 Ni NTA (氮川-三-乙酸) 瓊膠 (Qiagen, 產品編號 30250) 之 5 毫米直徑層析管柱上 (其已於溶胞緩衝液中平衡過)。以 12 毫升溶胞緩衝液洗滌管柱接著以 7 毫升洗滌緩衝液 (25 mM HEPES 在 4°C pH 7.4, 100 mM KCl, 20 mM 咪唑, 2 mM 2-巰硫基乙醇) 洗滌後, 達成溶洗液之 UV 吸收基準程度。使用溶離緩衝液 (25 mM HEPES 在 4°C pH 7.4, 100 mM KCl, 20 mM 咪唑, 2 mM 2-巰硫基乙醇) 溶離出結合之極光-A 蛋白質。收集 UV 吸收度中相當於高峰之溶離區份 (2.5 毫升)。含活性極光-A 激酶之溶離區份對滲析緩衝液 (25 mM HEPES 在 4°C pH 7.4, 45% 甘油 (v/v), 100 mM KCl, 0.25% Nonidet P40 (v/v), 1 mM 二硫蘇糖醇) 耗盡地滲析。

極光-A 酵素之各新批次於分析中藉以酵素稀釋液 (25

mM Tris-HCl pH7.5, 12.5 mM KCl, 0.6 mM DTT)稀釋而滴定。就一般批次而言，原料酵素以酵素稀釋液稀釋1比666及20微升之稀釋酵素用於各分析洞。測試化合物(10 mM於二甲基亞砷(DMSO)中)以水稀釋及10微升之稀釋化合物移至分析盤之洞中。"總計"及"空白"對照組洞含2.5% DMSO替代化合物。20微升之新稀釋酵素添加至與"空白組"洞相距遠端之所有洞中。20微升酵素稀釋液添加至"空白組"洞中。20微升之含0.2 μCi [γ ^{33}P] ATP(Amersham醫藥公司,比活性 $\geq 2500\text{Ci/毫莫耳}$)之反應混合物(25 mM Tris-HCl, 78.4 mM KCl, 2.5 mM NaF, 0.6 mM二硫蘇糖醇, 6.25 mM MnCl_2 , 6.25 mM ATP, 7.5 μM 肽受質 [生物素-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG])接著添加至所有測試洞中以起始反應。該盤在室溫培育60分鐘。為了停止反應，100微升20% v/v原磷酸添加至所有洞中。使用96-洞盤收取機(TomTek)使該肽受質捕捉在正電荷硝基纖維素P30纖維墊(Whatman)上接著以 β 盤計數器分析併入之 ^{33}P 。"空白"(無酵素)及"總計"(無化合物)對照值用以測定測試化合物抑制酵素活性之50%時之稀釋範圍。

此測試中，本發明化合物在0.0001 μM 至1.5 μM 之濃度可抑制50%酵素活性且尤其是表3之化合物8在0.01 μM 可抑制50%酵素活性及表3之化合物13在0.001 μM 可抑制50%酵素活性。

(b)體外極光-B激酶抑制測試

此分析測定測試化合物抑制絲胺酸-蘇胺酸激酶活性之

能力。藉總基因合成或藉選殖獲得編碼極光-B之DNA。此DNA接著可於適當表現系統中表現而獲得具有絲胺酸-蘇胺酸激酶活性之聚肽。在極光-B之例中，藉聚合酶鏈反應(PCR)自cDNA單離該編碼序列並以類似上述極光-A之方式選殖入pFastBac系統中(亦即直接表現6-組胺酸懸垂之極光-B蛋白質)。

就大量表現極光-B激酶活性而言，Sf21昆蟲細胞在補充有10%胎牛血清(Viralex)及0.2% F68普隆尼(Pluronic)(Sigma)之TC100培養基中在28°C於Wheaton滾動環上以3 r.p.m.生長。當細胞密度達 1.2×10^6 細胞/毫升時，以菌斑-純的極光-B重組病毒以多次感染數為1予以感染並在48小時後收取。所有隨後純化步驟均在4°C進行。含總計 2.0×10^8 細胞之冷凍昆蟲細胞粒片予以解凍並以溶胞緩衝液(25 mM HEPES(N-[2-羥基乙基]哌啶-N'-[2-乙烷磺酸])4°C pH 7.4, 1 mM Na_3VO_4 , 1 mM PMSF(苯基甲基磺醯氟), 1 mM 二硫蘇糖醇, 1微克/毫升抑肽酶, 1微克/毫升抑肽素, 1微克/毫升亮肽素)稀釋, 每 3×10^7 個細胞使用1.0毫升。溶胞係使用聲振均質機達成, 接著溶胞物在41,000xg離心35分鐘。吸出之上澄液泵至含1.0毫升CM sepharose快速流動(Amersham醫藥生技公司)之5毫米直徑層析管柱上(其已於溶胞緩衝液中平衡過)。以12毫升溶胞緩衝液洗滌管柱接著以7毫升洗滌緩衝液(50 mM HEPES在4°C pH7.4、1 mM 二硫蘇糖醇)洗滌後, 達成溶洗液之UV吸收基準程度。使用溶離緩衝液(50 mM HEPES在4°C pH7.4、0.6 mM NaCl、1 mM二硫蘇糖

醇，以 0.5 毫升 / 分鐘流速自 0% 溶離緩衝液至 100% 溶離緩衝液進行 15 分鐘) 溶離出結合之極光-B 蛋白質。收集 UV 吸收度中相當於高峰之溶離區份 (1.0 毫升)。溶離區份對滲析緩衝液 (25 mM HEPES 在 4°C pH 7.4、45% 甘油 (v/v)、100 mM KCl、0.05% IGEPAL CA630 (Sigma Aldrich)、1 mM 二硫蘇糖醇) 耗盡地滲析。滲析之溶離份分析其極光-B 激酶活性。

極光-B酵素之各新批次於分析中藉以酵素稀釋液(25 mM Tris-HCl pH 7.5, 12.5 mM KCl, 0.6 mM DTT)稀釋而滴定。就一般批次而言，原料酵素以酵素稀釋液稀釋1比40及20微升之稀釋酵素用於各分析洞。測試化合物(10 mM於二甲基亞砜(DMSO)中)以水稀釋及10微升之稀釋化合物移至分析盤之洞中。"總計"及"空白"對照組洞含2.5% DMSO替代化合物。20微升之新稀釋酵素添加至與"空白組"洞相距遠端之所有洞中。20微升酵素稀釋液添加至"空白組"洞中。20微升之含 $0.2 \mu\text{Ci}[\gamma^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (Amersham醫藥公司,比活性 $\geq 2500 \text{ Ci/毫莫耳}$)之反應混合物(25 mM Tris-HCl, 78.4 mM KCl, 2.5 mM NaF, 0.6 mM二硫蘇糖醇, 6.25 mM MnCl_2 , 37.5 mM ATP, 25 μM 肽受質[生物素-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLG])接著添加至所有測試洞中以起始反應。該盤在室溫培育60分鐘。為了停止反應，100微升20% v/v原磷酸添加至所有洞中。使用96-洞盤收取機(TomTek)使該肽受質捕捉在正電荷硝基纖維素P30纖維墊(Whatman)上接著以 β 盤計數器分析併入之 ^{33}P 。"空白"(無酵素)及"總計"(無化合物)對照值用以測定測試化合物抑制酵素活性之50%時之

稀釋範圍。

(c) 體外細胞增殖分析

此分析及其他分析可用於測定測試化合物抑制黏著哺乳類細胞株例如人類腫瘤細胞株 SW620(ATCC CCL-227)之能力。此分析測定測試化合物抑制胸苷類似物 5'-溴-2'-去氧尿苷(BrdU)併入細胞DNA之能力。SW620或其他黏附細胞一般以每洞 1×10^5 個細胞接種於 L-15 培養基(GIBCO)加上 5% 胎牛血清、1% L-穀胺鹽胺(100微升/洞)之 96洞組織培養處理之 96洞盤(Coaster)中及使其黏附隔夜。隔天細胞以化合物(使用 L-15(含 5% FCS、1% L-穀胺鹽胺)自 10 mM 原料液於 DMSO 中稀釋)處置。於各盤中包含未處理之對照組洞及含已知可 100% 抑制 BrdU 併入之化合物之洞。在測試化合物存在/不存在下 48 小時後，使用 Boehringer(Roche)細胞增殖 BrdU ELISA 套組(批次編號 1 647 229)依據製造商之指示，測定 2 小時標記期間細胞併入 BrdU 之能力。簡言之，15 微升 BrdU 標記試劑(於培養基 -L-15(5% FCS、1% L-穀胺鹽胺)中稀釋 1:100)添加至各洞中及該盤回至濕化(+5% CO₂)之 37°C 培育機中 2 小時。2 小時後，藉傾析及將該盤倒在紙巾上而移除該標記試劑。添加 FixDenat 溶液(每洞 50 微升)及盤在室溫搖晃下培育 45 分鐘。藉傾析及將該盤倒轉在紙巾上而移除該 FixDenat 溶液。該盤以磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)洗滌一次及添加 100 微升/洞之抗-BrdU-POD 抗體溶液(於抗體稀釋緩衝液中稀釋 1:100)。該盤接著在室溫搖晃下培育 90 分鐘。藉傾析及以 PBS 洗滌該盤 4 次移除未結合之抗

-BrdU-POD抗體後吸乾。添加TMB受質溶液(100微升/洞)及在室溫搖晃下培育約10分鐘直至顏色明顯變化。接著使用Titertek多重掃描盤讀取機在690 nm波長測定洞之光學密度。得自化合物處理、未處理及100%抑制作用之對照組所得之值用以測定產生BrdU併入之50%抑制作用之化合物濃度範圍。本發明化合物在此測試中於0.001 μM 至10 μM 之範圍具活性，且尤其表3之化合物8在0.086 μM 具活性及表3之化合物13在0.079 μM 具活性。

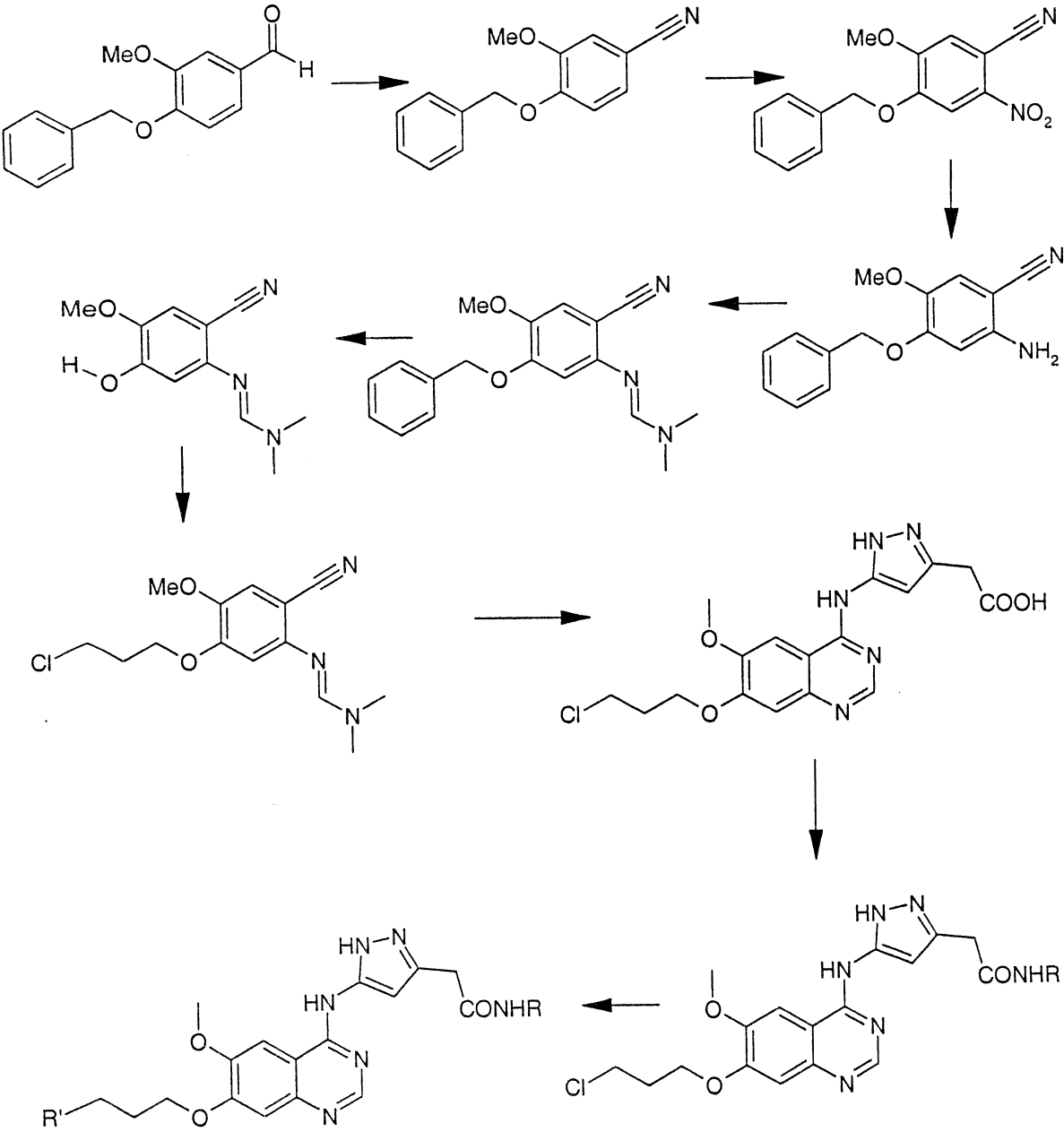
(d) 體外細胞循環分析

此分析可測定測試化合物在細胞循環特定期中遏止細胞之能力。此分析中可使用許多不同哺乳類細胞株及此處包含SW620作為實例。SW620細胞以含5毫升L-15(5%胎牛血清、1% L-穀胺鹽胺)之每T25錐形瓶(Coaster)中接種 7×10^5 個細胞。該瓶接著在濕化之37°C培育機中在5% CO₂中培育隔夜。隔天，於瓶中添加攜帶有已溶於DMSO之適當濃度測試化合物之5微升L-15(5% FCS、1% L-穀胺鹽胺)。亦包含無化合物之對照處理組(0.5% DMSO)。該細胞接著以化合物在有限時間內(24小時)培育。隨後，自細胞吸取培養基及以5毫升預加溫(37°C)之殺菌PBSA洗滌，及藉簡單以胰蛋白酶培育而自瓶中脫離接著在懸浮於5毫升1%胎牛血清白蛋白(BSA, Sigma-Aldrich公司)之殺菌PBSA中。樣品接著在2200 rpm離心10分鐘。吸出上澄液留下200微升PBS/BSA溶液。粒片藉吸出10次再懸浮於200微升溶液中而產生單一細胞懸浮液。1毫升冰冷之80%乙醇緩慢添加至各細胞

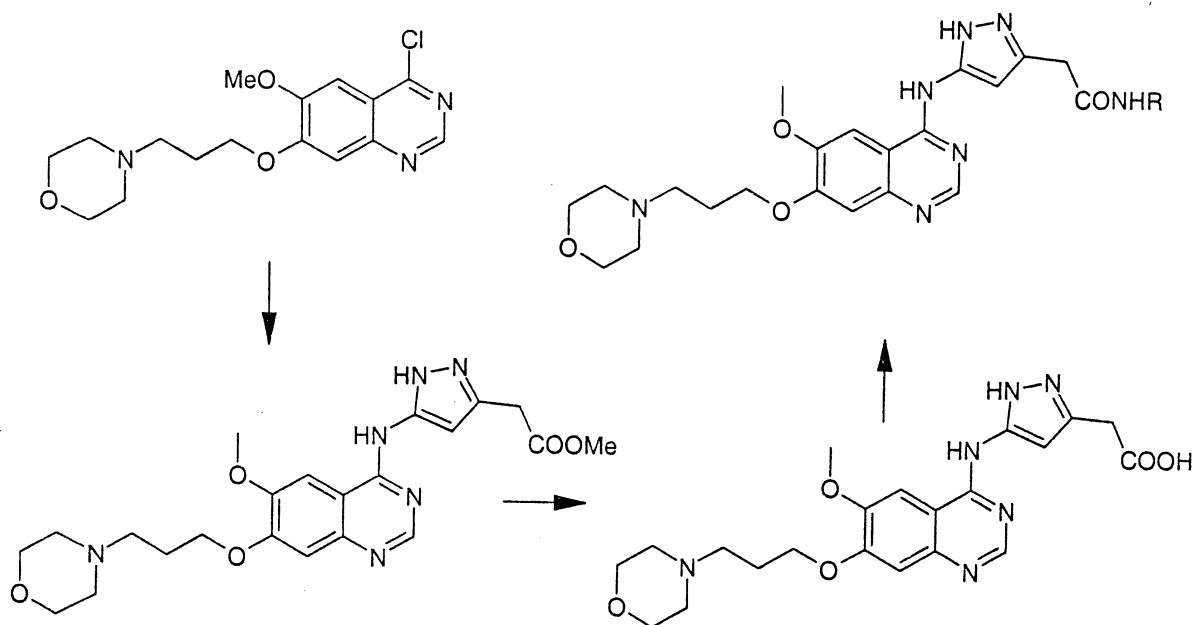
懸浮液中及樣品在 -20°C 儲存隔夜或直至需要著色。細胞藉離心而粒片化，吸出乙醇及粒片再懸浮於 200 微升含 100 微克 / 毫升 RNase(Sigma Aldrich) 及 10 微克 / 毫升 安妥碘(propidium iodide)(Sigma Aldrich) 之 PBS 中。細胞懸浮液在 37°C 培育 30 分鐘，再添加 200 微升 PBS 及樣品在 4°C 暗處儲存隔夜。各樣品接著使用 21 號規格之針頭抽吸 10 次。樣品接著移至 LPS 管中及藉螢光活化之細胞分類(FACS)使用 FACS 掃描流動細胞計(Becton Dickinson)分析每細胞之 DNA 含量。典型上，使用 CellQuest 版本 1.1 軟體(Verity 軟體)計數 30,000 次及記錄。使用 Modfit 軟體(Verity 軟體)計算繁衍之細胞循環分布及以 $2\text{N}(\text{G0/G1})$ 、 $2\text{N}-4\text{N}(\text{S期})$ 及 $4\text{N}(\text{G2/M})$ DNA 含量之細胞百分比表示。

下列反應圖說明製造本發明化合物之方法。

反應圖 1



反應圖 2



本發明現在以下列之非限制實例加以說明，其中若適當可使用熟知化學悉知之標準技術及類似該等實例之技術，且其中除非另有說明，否則：

- (i) 蒸發係在真空中藉旋轉蒸發進行且操作程序係在過濾移除殘留固體如乾燥劑後進行；
- (ii) 操作係在周圍溫度進行，典型上在 18-25°C 之溫度範圍及在空氣中，除非另有說明，或熟知本技藝者另可在惰性氣體如氬氣中操作；
- (iii) 管柱層析(藉快速程序)及中壓液體層析(MPLC)係在 Merck Kieselgel 矽膠上(批次編號 9385)上進行；
- (iv) 產率僅為說明用而未必為最大可達成量；
- (v) 式(I)終產物結構一般以核(一般為質子)磁共振(NMR)

及質譜技術確認；質子磁共振化學位移值係於氘化之二甲基亞砜(DMSO d_6)中(除非另有說明)以 δ 規格(自四甲基矽烷之往下磁場ppm)使用下列四種儀器之一測定

- 在 300 MHz之場強度操作之 Varian Gemini 2000 分光計，
- 在 300 MHz之場強度操作之 Bruker DPX300 分光計，
- 在 400 MHz之場強度操作之 JEOL EX 400 分光計，
- 在 500 MHz之場強度操作之 Bruker Avance 500 分光計，

峰倍數以下列表示：s,單峰；d,雙峰；dd,雙峰雙峰；t,三峰；q,四重峰；qu,五重峰；m,多峰；br s,寬單峰；

(vi)使用 Zymate XP 機器人進行機器合成，而溶液經 Zymate Master 實驗站添加及經 Stem RS5000 Reacto-站在 25°C 攪拌；

(vii)得自機器合成之反應混合物操作及合成係如下進行：蒸發在真空中使用 Genevac HT4 進行；管柱層析使用 Anachem Sympur MPLC 系統在矽膠上使用填充有 Merck 矽膠(60微米，25克)之 27 毫米直徑管柱上進行；最終產物結構藉 LCMS 在 Waters 2890/ZMD 微質量系統上使用下列確認及引用為滯留時間(RT)，以分鐘計：

管柱： Waters 對稱性 C18 3.5 微米 4.6x50 毫米

溶劑 A： H_2O

溶劑 B： CH_3CN

溶劑 C： MeOH+5% HCOOH

流速： 2.5 毫升 / 分鐘

流經時間： 5 分鐘而 4.5 分鐘自 0-100% C 梯度

波長： 254 奈米，帶寬 10 奈米

質量偵測器： ZMD微質量

注射容積： 0.005毫升

(viii) 未藉機器合成所製備之化合物之分析 LCMS係在 Waters Alliance HT系統使用下列進行及引用為滯留時間 (RT)，以分鐘計：

管柱： 2.0毫米 x5公分 Phenomenex Max-RP 80A

溶劑 A： 水

溶劑 B： 乙腈

溶劑 C： 甲醇 /1%甲酸 或 水 /1%甲酸

流速： 1.1毫升 /分鐘

流經時間： 5分鐘而 4.5分鐘自 0-95% B+恆定 5%溶劑 C
梯度

波長： 254奈米，帶寬 10奈米

注射容積： 0.005毫升

質量偵測器： ZMD微質量

(ix) 製備性高性能液體層析 (HPLC)係在下列之一進行：

- Waters製備性 LCMS儀器，滯留時間 (RT)以分鐘計：

管柱： β -鹼性 Hypercil(21x100毫米)5微米

溶劑 A： 水 /0.1%碳酸銨

溶劑 B： 乙腈

流速： 25毫升 /分鐘

流經時間： 10分鐘而 7.5分鐘自 0-100% B梯度

波長： 254奈米，帶寬 10奈米

注射容積： 1-1.5毫升

質量偵測器： ZMD微質量

- Gilson製備性 HPLC儀器，滯留時間(RT)以分鐘計：

管柱： 21毫米 x 15公分 Phenomenex Luna2 C18

溶劑 A： 水 + 0.1% 三氟乙酸

溶劑 B： 乙腈 + 0.1% 三氟乙酸

流速： 21毫升 / 分鐘

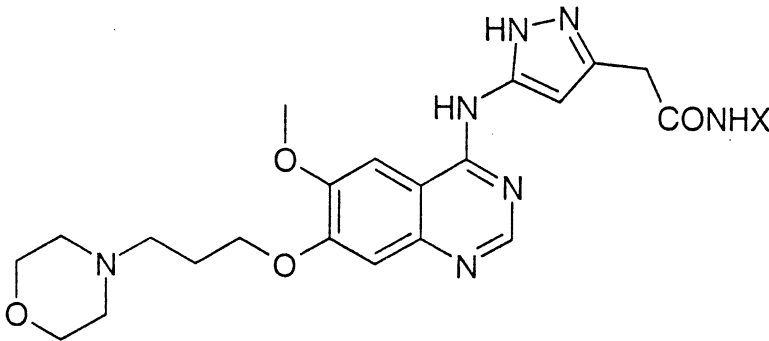
流經時間： 20分鐘而 10分鐘自 5-100% B 梯度

波長： 254奈米，帶寬 10奈米

注射容積： 0.1-4.0毫升

(x) 中間物一般未完全特徵化且純度藉薄層層析 (TLC)、HPLC、紅外線 (IR)、MS 或 NMR 分析測定。

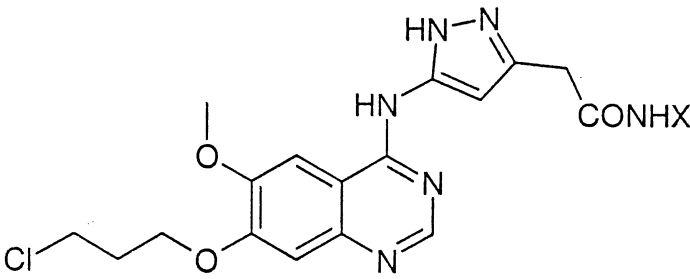
表 1



(xvii)

化合物	X
1	苯基
2	3-氟苯基

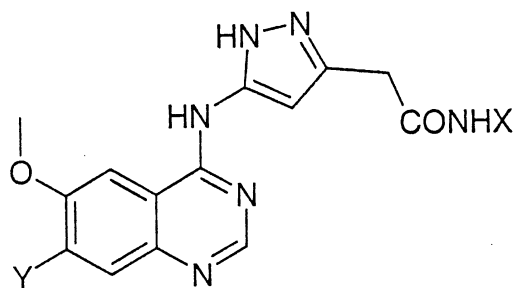
表 2



(xviii)

化合物	X
3	3-氟苯基
4	3,5-二氟苯基
5	2,3-二氟苯基
6	3-氯苯基

表 3



(xix)

化合物	X	Y
7	3-氟苯基	3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
8	3-氟苯基	3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
9	3-氟苯基	3-哌啶-1-基丙氧基
10	3-氟苯基	3-吡咯啉-1-基丙氧基
11	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
12	3-氟苯基	3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基
13	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙氧基
14	3-氟苯基	3-{[1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}丙氧基
15	3-氟苯基	3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基
16	3-氟苯基	3-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]丙氧基
17	3-氟苯基	3-[(4-羥基丁基)胺基]丙氧基
18	3-氟苯基	3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基
19	3-氟苯基	3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
20	3-氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
21	3-氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基

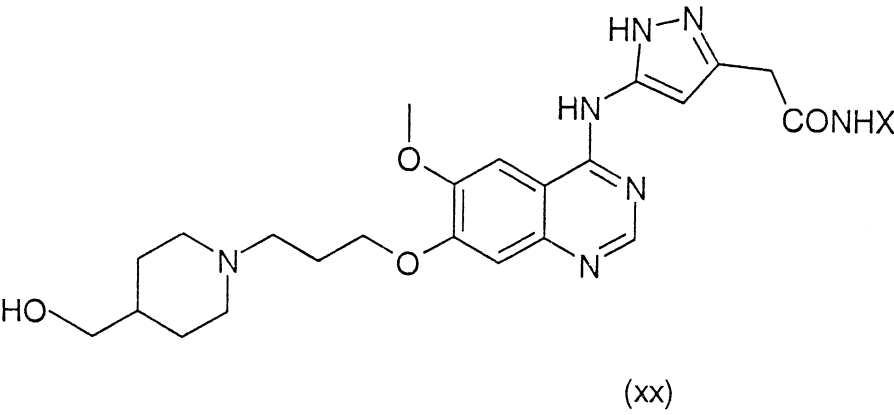
22	3-氟苯基	3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基
23	3-氟苯基	3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基
24	3-氟苯基	3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基
25	3-氟苯基	3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基
26	3-氟苯基	3-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}丙氧基
27	3-氟苯基	3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]丙氧基
28	3-氟苯基	3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基
29	3-氟苯基	3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基
30	3-氟苯基	3-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]丙氧基
31	3-氟苯基	3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]丙氧基
32	3-氟苯基	3-[(2-氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
33	3-氟苯基	2-[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]乙氧基
34	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基
35	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基
36	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基
37	3-氟苯基	3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
38	3-氟苯基	3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
39	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基
40	3-氟苯基	3-[環丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
41	3-氟苯基	3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
42	3-氟苯基	3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
43	3-氟苯基	3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
44	3-氟苯基	3-[(2,2-二甲氧基乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
45	3-氟苯基	3-[(2,2-二氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基

46	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(3,3,3-三甲基丙基)胺基]丙氧基
47	3-氟苯基	3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
48	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基
49	3-氟苯基	3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
50	3-氟苯基	4-氯丁氧基
51	3-氟苯基	4-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丁氧基
52	3-氟苯基	4-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丁氧基
53	3-氟苯基	(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基
54	3-氟苯基	(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基
55	3,5-二氟苯基	3-吡咯啉-1-基丙氧基
56	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
57	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基
58	3,5-二氟苯基	3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基
59	3,5-二氟苯基	3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
60	3,5-二氟苯基	3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
61	3,5-二氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
62	3,5-二氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
63	3,5-二氟苯基	3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基
64	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基
65	3,5-二氟苯基	3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基
66	3,5-二氟苯基	3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基
67	3,5-二氟苯基	3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
68	3,5-二氟苯基	3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
69	3,5-二氟苯基	3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基

70	3,5-二氟苯基	3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基
71	3,5-二氟苯基	3-[(3S)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基
72	3,5-二氟苯基	3-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基
73	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基
74	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基
75	3,5-二氟苯基	3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
76	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基
77	3,5-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基
78	3,5-二氟苯基	3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
79	3,5-二氟苯基	3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
80	3,5-二氟苯基	3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
81	2,3-二氟苯基	3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
82	2,3-二氟苯基	3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
83	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基
84	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基
85	2,3-二氟苯基	3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
86	2,3-二氟苯基	3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
87	2,3-二氟苯基	3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
88	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基
89	2,3-二氟苯基	3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
90	2,3-二氟苯基	3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
91	2,3-二氟苯基	3-[(2,2-二甲氧基乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
92	2,3-二氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基
93	2,3-二氟苯基	3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基

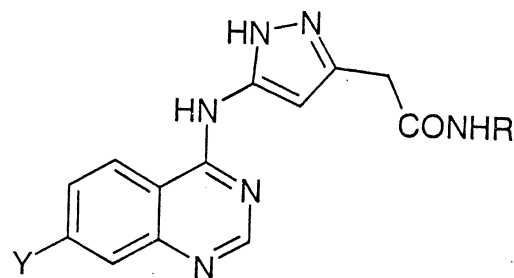
94	2,3-二氟苯基	3-[4-(2-羥基乙基)哌咩-1-基]丙氧基
95	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基
96	2,3-二氟苯基	3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
97	2,3-二氟苯基	3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
98	2,3-二氟苯基	3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
99	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基
100	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基
101	2,3-二氟苯基	(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基
102	3-氯苯基	3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
103	3-氯苯基	3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
104	3-氯苯基	3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基
105	3-氯苯基	3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基

表 4



化合物	X	化合物	X
106	3-甲氧基苯基	118	3,5-二甲氧基苯基
107	苯基	119	6-(3-甲基吡啶基)
108	4-氟苯基	120	2,3-二氟苯基
109	3,5-二氯苯基	121	2-氟-3-氯苯基
110	2-甲氧基-5-氯苯基	122	2,5-二氟苯基
111	3-(三氟甲基)苯基	123	2-氟-5-(三氟甲基)苯基
112	3-羥基苯基	124	3,4-二氟苯基
113	3-硝基苯基	125	2,4-二氟苯基
114	5-呔唑基	126	3-氯-4-氟苯基
115	2-氟-4-溴苯基	127	2-(二氟甲氧基)苯基
116	3-氯苯基	128	3-氟基苯基
117	2-氟苯基	129	3-溴苯基

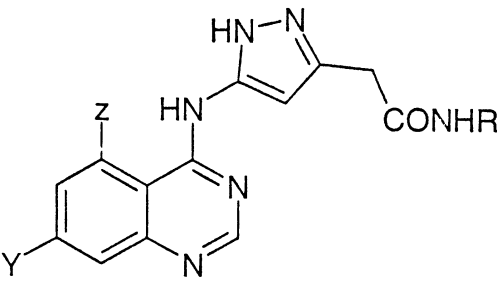
表 5



(xxi)

化合物	R	Y
130	2,3-二氟苯基	3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
131	2,3-二氟苯基	3-[異丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
132	2,3-二氟苯基	3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基
133	2,3-二氟苯基	3-[丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
134	2,3-二氟苯基	3-[炔丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
135	2,3-二氟苯基	3-[異丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基
136	2,3-二氟苯基	3-[新戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基

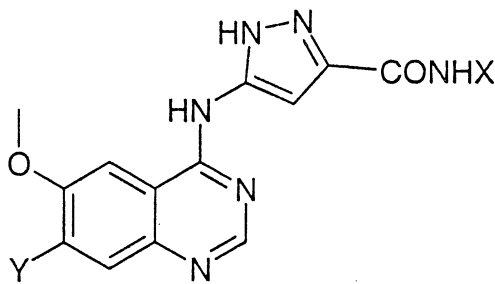
表 6



(xxii)

化合物	R	Y	Z
137	3-氟苯基	3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基	(1-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)氧基
138	3-氟苯基	甲氧基	(1-甲基哌啶-4-基)氧基
139	2,3-二氟苯基	甲氧基	甲氧基
140	2,3-二氟苯基	2-甲氧基乙氧基	2-甲氧基乙氧基
141	2,3-二氟苯基	2-甲氧基乙氧基	異丙氧基
142	3-氟苯基	2-甲氧基乙氧基	異丙氧基
143	3-氟苯基	甲氧基	(1-甲基哌啶-4-基)氧基
144	3-氟苯基	甲氧基	甲氧基
145	3-氟苯基	2-甲氧基乙氧基	2-甲氧基乙氧基

表 7



(xxiii)

化合物	X	Y
146	3-氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基
147	2,3-二氟苯基	3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基

實例 1-表 1 中化合物 1-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-苯基乙醯胺之製備

(5-((6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸(300毫克, 0.68毫莫耳)之二甲基甲醯胺(5毫升)以苯胺(62微升, 0.68毫莫耳)在 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽(260毫克, 0.68毫莫耳)及二異丙基乙基胺(420微升, 2.38毫莫耳)存在下, 在 40°C 處理 36 小時。真空蒸發溶劑, 添加水至殘留物中及混合物酸化(以 6.0 N 鹽酸)至 pH 3-4。蒸發水及殘留物溶於甲醇中, 吸附在矽膠上, 藉矽膠層析純化。以甲醇: 氯: 二氯甲烷(9:1:90)溶離, 獲得表 1 之化合物 1(216 毫克, 62% 產率):

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.97 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 518.6 (M+H)⁺。

作為起始物之(5-((6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸如下獲得:

a) 4-氯-6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹唑啉(227 毫克, 0.64毫莫耳)之戊-2-醇(12毫升)及 6.0 N 鹽酸(0.25毫升, 1.5毫莫耳), 於(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(100毫克, 0.64毫莫耳)存在下, 在 120°C 加熱 2 小時。反應混合物冷

卻，過濾收集固體，乾燥及藉矽膠層析純化，以甲醇:氯:二氯甲烷(9:1:90)溶離，獲得(5-((6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)乙酸甲酯(251毫克，85%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 457.6 (M+H) $^+$ 。

b) (5-((6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)乙酸甲酯(2.44克，5.35毫莫耳)之甲醇(61毫升)及2.0 N氫氧化鈉水溶液(61毫升，122毫莫耳)在80°C加熱4小時。反應混合物冷卻，真空蒸發甲醇及添加6.0 N鹽酸(使混合物酸化至pH 3-4)。真空蒸發殘留甲醇及固體藉Oasis共聚物(Waters)上層析純化，獲得(5-((6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(1.64克，36%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 443.6 (M+H) $^+$ 。

實例 2-表 1 中化合物 2-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-嗎啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酯

胺之製備

類似實例1所述之反應，但以3-氟苯胺(37微升，0.41毫莫耳)起始，獲得表1之化合物2(34毫克，19%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 536.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例3-表2中化合物3-2-(3-{[7-(3-氟丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

(5-((7-(3-氟丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)乙酸(7.83克，20毫莫耳)之二甲基甲醯胺(78毫升)在1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(4.2克，22毫莫耳)、2-羥基吡啶-1-氧化物(2.22克，20毫莫耳)及二異丙基乙基胺(2.8克，22毫莫耳)存在下，在50°C與3-氟苯胺(2.44克，22毫莫耳)反應1.7小時。真空移除溶劑，殘留物以水分散(2次)及藉矽膠層析以二氯甲烷：甲醇(95:3至85:15)溶離純化，獲得表2之化合物3(4.5克，46%產率)，為褐色固體：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.26 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 485.6 (M+H)⁺。

作為起始物之(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸如下製備：

a) 4-苄氧基-3-甲氧基苯甲醛(157克，649毫莫耳)、乙酸鈉(106克，1.29毫莫耳)、羥基胺鹽酸鹽(90克，1.29毫莫耳)及乙酸(500毫升)之混合物回流21小時。溶劑蒸發及添加冰/水(1000毫升)至殘留物中獲得黏滯固體。混合物以氫氧化鈉水溶液中和及以二氯甲烷(2x500毫升)萃取。有機溶液以1.0 N氫氧化鈉(100毫升)、食鹽水(100毫升)洗滌，接著以硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑，殘留物以己烷：乙酸乙酯(3:1)分散及抽氣過濾收集固體，獲得棕色固體之4-苄氧基-3-甲氧基苄腈(123克，80%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 7.38 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 238 (M-H)⁻。

b) 乙酸(17毫升)在5°C緩慢添加至硝酸(40毫升，440毫莫耳)中。添加粉末之4-苄氧基-3-甲氧基苄腈(10克，42毫莫耳)及混合物在10分鐘內溫至23°C。發生放熱及溫度使用冰浴控制在<30°C。混合物在23°C攪拌20小時接著倒入冰/水(1000毫升)中。攪拌2小時後，抽氣過濾收集黃色固體，以水洗滌及乾燥獲得黃色固體之4-苄氧基-3-甲氧基-6-硝基苄腈(10.1克，85%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.95 (s, 3H):

MS (-ve ESI): 283 (M-H)⁻。

c) 4-苄氧基-3-甲氧基-6-硝基苄腈(46克, 162毫莫耳)、碳酸氫鈉(95克, 1.13莫耳)、水(750毫升)、二氯甲烷(550毫升)及氯化四丁基銨(30克, 108毫莫耳)之混合物在20℃快速攪拌及以連二亞硫酸鈉(66克, 379毫莫耳)於2小時內逐次處理。混合物再攪拌1小時接著分離相。水相以二氯甲烷(2x200毫升)萃取及合併之有機溶液以水(300毫升)洗滌及以硫酸鎂脫水。溶液濃縮至250毫升及添加4.0 N鹽酸之1,4-二噁烷(150毫升, 0.6莫耳)。反應接著以乙醚(1000毫升)稀釋及於冰上冷卻。抽氣過濾收集所得固體及以乙醚洗滌。固體於甲醇(1000毫升)中攪拌及添加碳酸氫鈉溶液(800毫升)(pH 8)及混合物攪拌1小時。抽氣過濾收集固體, 以水、甲醇洗滌及真空乾燥獲得淡棕色固體之2-胺基-4-(苄氧基)-5-甲氧基苄腈(34克, 82%產率):

¹H-NMR (DMSO d₆): 7.40 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.65 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 254 (M+H)⁺。

d) 2-胺基-4-(苄氧基)-5-甲氧基苄腈(100克, 394毫莫耳)之甲苯(1400毫升)在回流下緩慢以二甲基甲醯胺二甲基乙縮醛(100毫升, 940毫莫耳)處理, 同時緩慢蒸除溶劑而維持內溫在105℃。3小時後, 溶液冷卻及過濾而移除小量固體。濾液真空濃縮, 殘留物以乙醚洗滌, 抽氣過濾收集固體及真空濃縮獲得棕色固體之N'-(5-(苄氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(110克, 90%產

率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 7.90 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

MS (-ve ESI): 308 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

e) N' -(5-(苄氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基)- N,N -二甲基亞醯胺基甲醯胺 (110克, 356毫莫耳) 及三氟乙酸 (600毫升) 回流加熱 15 分鐘。反應真空蒸發接著與甲苯共沸。殘留物以乙醚分散及抽氣過濾收集固體。固體真空乾燥獲得淡棕色三氟乙酸鹽之 N' -(2-氰基-5-羥基-4-甲氧基苯基)- N,N -二甲基亞醯胺基甲醯胺 (112克, 95%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

MS (-ve ESI): 218 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

f) N' -(2-氰基-5-羥基-4-甲氧基苯基)- N,N -二甲基亞醯胺基甲醯胺 (21.9克, 66毫莫耳)、碳酸鉀 (998克, 300毫莫耳) 及 1-溴-3-氯丙烷 (11毫升, 110毫莫耳) 之乙腈 (300毫升) 混合物回流加熱 1 小時。反應混合物冷卻及真空蒸發溶劑。添加水 (200毫升) 及以二氯甲烷 (2x150毫升) 萃取。有機溶液以食鹽水 (50毫升) 洗滌及以硫酸鎂脫水。真空蒸發溶劑及殘留物以乙醚分散。抽氣過濾收集固體及真空乾燥獲得白色固體之 N' -(5-(3-氯丙氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基)- N,N -二甲基亞醯胺基甲醯胺 (17.7克, 91%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.89 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.18 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 296.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

g) $\text{N}'\text{-(5-(3-氯丙氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺}$ (230毫克, 0.78毫莫耳)之乙酸(0.7毫升)與(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(110毫克, 0.74毫莫耳)回流加熱1小時。混合物冷卻, 真空蒸除乙酸及殘留物藉矽膠層析以甲醇:氯:二氯甲烷(9:1:90)溶離純化, 獲得乳色固體之(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(219毫克, 69%):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 406.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

h) (5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(100毫克, 0.247毫莫耳)之四氫呋喃(1.2毫升)/水(0.6毫升)與氫氧化鋰(21毫克, 0.493毫莫耳)在周圍溫度攪拌18小時。混合物以6.0 N鹽酸酸化至pH 4及過濾回收固體, 以水洗滌及乾燥獲得褐色固體之(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸(72毫克, 75%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 2H),

2.40-2.50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 392.5, 394.5 (M+H)⁺。

或者，N'-(5-(3-氯丙氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞鹽胺基甲鹽胺(14.78克，50毫莫耳)之乙酸(40毫升)與(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙酸(8.1克，57.5毫莫耳)回流加熱1.5小時。反應混合物冷卻至周圍溫度，於混合物中添加水(250毫升)及抽氣過濾回收固體。固體以i)水、ii)乙酸乙酯及iii)乙醚洗滌及在50℃真空乾燥，獲得黃色固體之(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基)-1H-吡唑-3-基)乙酸(13.6克，69%產率)：

i) (5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙酸(3.02克，0.022毫莫耳)之甲醇(32毫升)添加至0℃之甲醇(32毫升)及亞硫鹽氯(3.15毫升)之混合物。所得混合物攪拌18小時，蒸發及殘留物藉矽膠層析以甲醇：氨：二氯甲烷(9:1:90)純化，獲得(5-胺基-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(1.58克，48%產率)：

¹H-NMR(CDCl₃): 5.52(s,1H), 3.70(s, 3H), 3.61(s,2H)。

實例 4-表 2 中化合物 4- 2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(3,5-二氟苯基)乙鹽胺之製備

3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(3.91克，10毫莫耳)之二甲基甲鹽胺(20毫升)在1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二鹽亞胺鹽酸鹽(2.01克，10.5毫莫耳)及2-羥基吡啶-1-氧化物(1.11克，10毫莫耳)存在下，在60℃與3,5-二氟苯胺(1.42克，11毫莫耳)反應1.75

小時。真空移除溶劑，殘留物以水分散2次。所得濕餅溶於二氯甲烷:甲醇(80:20)之混合物中，吸附至矽膠上藉矽膠層析以二氯甲烷:甲醇(95:5至85:15)溶離純化，獲得表2之化合物4(2.45克，49%產率)，為褐色固體：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.27 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503.5, 505.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 5-表 2 中 化 合 物 5- 2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸(3.91克，10毫莫耳)在2,3-二氟苯胺(1.55克，12毫莫耳)存在下，在氫氣及0℃下懸浮於吡啶(20毫升)中。在0℃緩慢添加磷醯氯(1.53克，10毫莫耳)之乙酸乙酯(2毫升)及所得混合物歷時1.5小時溫至周圍溫度。反應混合物以乙酸乙酯(150毫升)及乙醚(50毫升)稀釋，產生紅色固體沉澱。抽氣過濾回收固體，乾燥及再懸浮於水(100毫升)中。混合物冷卻至0℃及藉添加1.5 N氫氧化銨水溶液調整pH至7。攪拌15分鐘後，回收固體，乾燥及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(95/5)溶離及增加極性至二氯甲烷:甲醇(95:2)，獲得表2之化合物5(2.55克，50%產率)，為粉紅色固體：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (m, 1H),

7.33 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 503.9 (M+H)⁺。

實例 6-表 2 中化合物 6-N-(3-氯苯基)-2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺之製備

3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸 (1.3 克, 3 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (13 毫升) 在 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 (919 毫克, 3.9 毫莫耳) 及 2-羥基吡啶-1-氧化物 (433 毫克, 3.9 毫莫耳) 存在下, 在 50°C 與 3-氯苯胺 (536 毫克, 4.2 毫莫耳) 反應 1.5 小時。真空移除溶劑, 殘留物藉矽膠層析, 以二氯甲烷: 甲醇 (95:5) 溶離純化及增加極性至二氯甲烷: 甲醇 (9:1), 獲得表 2 之化合物 6 (710 毫克, 47% 產率):

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 501.44 (M+H)⁺。

實例 7-表 3 中化合物 7- 2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氯苯基)乙醯胺之製備

2-(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)-N-(3-氯苯基)乙醯胺 (97 毫克, 0.2 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (1 毫升) 與 2-(乙胺基)乙醇 (53 毫克, 0.6 毫莫耳)

在 90°C 反應 8 小時。混合物冷卻及藉製備性 LCMS 純化，獲得表 3 化合物 7 (36 毫克，33% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.26 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 538.6 (M+H)⁺。

實例 8-表 3 中化合物 8-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 L-脯胺醇 (121 毫克，0.25 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 8 (86 毫克，62% 產率)，為灰白色固體：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550.6 (M+H)⁺。

實例 9-表 3 中化合物 9-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以哌啶 (85 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 9 (31 毫克，23% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.42 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 534.6 (M+H) $^+$ 。

實例 10-表 3 中化合物 10-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以吡咯啶(71毫克，1毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 10(58毫克，45%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.91 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 520.6 (M+H) $^+$ 。

實例 11-表 3 中化合物 11-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以乙醇胺(61毫克，1毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 11(80毫克，77%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.21 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 509.5 (M+H)⁺。

實例 12-表 3 中化合物 12-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-胺基-2-甲基-1-丙醇 (89 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 12 (47 毫克，35% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.24 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 538.6 (M+H)⁺。

實例 13-表 3 中化合物 13-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-(甲胺基)乙醇 (75 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 13 (88 毫克，67% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.15-3.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 524.6 (M+H)⁺。

實例 14-表 3 中化合物 14-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]

胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-胺基-3-甲基丁-1-醇 (103 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 14 (40 毫克，29% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.75 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.97 (d, 3H):
MS (+ve ESI): 552.6 (M+H) $^+$ 。

實例 15-表 3 中化合物 15-N-(3-氟苯基)-2-[3-({6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 1-甲基哌啶 (100 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 15 (51 毫克，37% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.20-4.10 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (m, 2H):
MS (+ve ESI): 549.6 (M+H) $^+$ 。

實例 16-表 3 中化合物 16-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1-甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-胺基-1-丙醇 (75.1 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 16 (80 毫克，61% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.69 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.23 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 17-表 3 中化合物 17-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(4-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 4-胺基丁-1-醇(89 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 17(56 毫克，42%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 18-表 3 中化合物 18-N-(3-氟苯基)-2-[3-({7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以哌啶-4-醇(101 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 18(75 毫克，57%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.12-3.35 (m, 3H), 3.00 (t, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.00 (m, 1H),

1.75-1.95 (m, 2H), 1.60 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550.6 (M+H)⁺。

實例 19-表 3 中化合物 19-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-(2-羥基乙基)哌啶 (129 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 19 (63 毫克，44% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.10-3.70 (m, 7H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 6H), 1.50 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 578.7 (M+H)⁺。

實例 20-表 3 中化合物 20-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-哌啶-1-基乙醇 (130 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 20 (69 毫克，48% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 2.70-4.10 (m, 8H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 579.6 (M+H)⁺。

實例 21-表 3 中化合物 21-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 4-(2-羥基乙基)哌啶 (129 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 21 (91 毫克，63% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 578.7 (M+H) $^+$ 。

實例 22-表 3 中化合物 22-N-(3-氟苯基)-2-[3-({7-[3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹唑啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以哌啶-3-醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 22 (65 毫克，47% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.50 (m, 6H), 1.30-2.40 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 550.6 (M+H) $^+$ 。

實例 23-表 3 中化合物 23-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑

-5-基}乙醯胺之製備

類似實例7所述之反應，但以1-胺基丁-2-醇(89毫克，1毫莫耳)起始，獲得表3之化合物23(79毫克，59%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.16 (t, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.83 (t, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.92 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 538.6 (M+H) $^+$ 。

實例 24-表3中化合物 24-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例7所述之反應，但以4-(羥基甲基)哌啶(115毫克，1毫莫耳)起始，獲得表3之化合物24(80毫克，57%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.6 (M+H) $^+$ 。

實例 25-表3中化合物 25-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例7所述之反應，但以3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇(103毫克，1毫莫耳)起始，獲得表3之化合物25(63毫克，46%

產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 0.95 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 552.7 (M+H) $^+$ 。

實例 26-表 3 中化合物 26-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[1-(羥基甲基)環戊基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 (1-胺基環戊基) 甲醇 (115 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 26 (69 毫克，49% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 6H), 1.59 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.6 (M+H) $^+$ 。

實例 27-表 3 中化合物 27-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 D-脯胺醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 27 (61 毫克，44% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t,

2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 550.6 (M+H)⁺。

實例 28-表 3 中化合物 28-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 (S)-(+)-1-胺基丙-2-醇 (75 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 28 (70 毫克，53% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524.6 (M+H)⁺。

實例 29-表 3 中化合物 29-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 (R)-(-)-1-胺基丙-2-醇 (75 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 29 (80 毫克，61% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (d,

1H), 2.83 (dd, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.14 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 524.6 (M+H)⁺。

實例 30-表 3 中化合物 30-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 (S)-(-)-3-羥基吡咯啶 (87 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 30 (84 毫克，63% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.02-3.53 (m, 4H), 2.27 (m, 3H), 1.85-2.04 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536.6 (M+H)⁺。

實例 31-表 3 中化合物 31-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 (R)-(+)-3-羥基吡咯啶 (87 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 31 (70 毫克，52% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 10.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.15-4.24 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.41-2.64 (m, 4H), 2.34 (dd, 1H), 1.91-2.04 (m, 3H), 1.55 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536.6 (M+H)⁺。

實例 32-表 3 中化合物 32- 2-{3-[(7-{3-[(2-氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-((2-氟乙基)胺基)乙醇 (180 毫克，1.68 毫莫耳) 起始，且反應在 N-甲基吡咯啉酮中在 100°C 進行 8 小時，獲得表 3 之化合物 32 (12 毫克，5% 產率)：
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 10.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (dd, 2H), 2.78 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.92 (m, 2H)：

MS (+ve ESI): 556.4 (M+H)⁺。

起始物之 2-((2-氟乙基)胺基)乙醇如下製備：

碳酸鉀 (22 克，159 毫莫耳) 添加至乙醇胺 (4.75 毫升，78.7 毫莫耳) 及 1-溴-2-氟乙烷 (10.0 克，78.7 毫莫耳) 之二噁烷 (100 毫升) 溶液中，及反應混合物在 80°C 加熱 10 小時。反應濃縮及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷：甲醇 (95:5) 溶離及增加極性至二氯甲烷：甲醇：氨 (90:5:5)，獲得 2-((2-氟乙基)胺基)乙醇 (7.94 克，74% 產率)。此化合物藉減壓蒸餾進一步純化，獲得 2-((2-氟乙基)胺基)乙醇 (3.44 克，31% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 9.94 (br s, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.68 (t, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.07 (d, 2H)。

實例 33-表 3 中化合物 33-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{2-[1-(2-羥

基 乙 基) 哌 啶 -4- 基] 乙 氧 基 } -6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 胺
基] -1H-吡 啶 -5- 基 } 乙 醯 胺 之 製 備

2- { 3- [(7- { 2- [1- (2- 第 三 丁 氧 基 乙 基) 哌 啶 -4- 基] 乙 氧
基 } -6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 胺 基] -1H-吡 啶 -5- 基 } -N- (3- 氟
苯 基) 乙 醯 胺 (160 毫 克 , 0.25 毫 莫 耳) 在 二 氯 甲 烷 (3 毫 升) 中
與 三 氟 乙 酸 (3 毫 升) 於 40°C 反 應 1 小 時 。 蒸 發 溶 劑 , 殘 留 物
溶 於 二 氯 甲 烷 : 甲 醇 之 混 合 物 中 。 添 加 氯 化 氫 (2.0 N 於 乙
醚 , 0.4 毫 升) 產 生 褐 色 固 體 沉 澱 , 其 藉 製 備 性 LCMS 單 離 及
純 化 , 獲 得 表 3 化 合 物 33 , 為 褐 色 固 體 (95 毫 克 , 58% 產 率) :
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (m, 1H),
7.35 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.99 (s, 3H),
3.85 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.14 (m, 2H),
2.98 (t, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.57 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.2 (M+H)⁺。

起 始 物 之 2- { 3- [(7- { 2- [1- (2- 第 三 丁 氧 基 乙 基) 哌 啶 -4- 基] 乙
氧 基 } -6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 胺 基] -1H-吡 啶 -5- 基 } -N- (3-
氟 苯 基) 乙 醯 胺 如 下 製 備 :

a) 4- (2- 羥 基 乙 基) 哌 啶 (1.94 克 , 15 毫 莫 耳) 之 二 甲 基 甲 醯 胺
(20 毫 升) 與 2- (2- 溴 乙 氧 基) -2- 甲 基 丙 烷 (3.13 克 , 17.3 毫 莫 耳)
在 50°C 反 應 15 小 時 。 混 合 物 冷 卻 及 過 濾 移 除 固 體 。 固 體 以
乙 酸 乙 酯 洗 滌 及 有 機 物 以 水 洗 滌 , 乾 燥 (硫 酸 鎂) 及 濃 縮 ,
獲 得 黃 色 油 之 2- (1- (2- 第 三 丁 氧 基 乙 基) 哌 啶 -4- 基) 乙 醇
(2.35 克 , 100% 產 率) :

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 3.63 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.20 (m,

(135)

2H), 2.93 (t, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.30-1.45 (4H), 1.18 (s, 9H)。

b) N'-(2-氰基-5-羥基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(876毫克, 4毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)在三苯膦(1.2克, 4.6毫莫耳)存在下與2-(1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基)乙醇(916毫克, 4.4毫莫耳)反應, 接著緩慢添加偶氮二羧酸二-第三丁酯(1.058克, 4.6毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)。混合物在周圍溫度攪拌2小時及藉層析純化。以二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇(5:4:1)溶離, 獲得N'-(5-{2-[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-2-氰基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(720毫克, 42%產率):

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 2H), 1.18 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 431.28 (M+H)⁺。

c) N'-(5-{2-[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-2-氰基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(654毫克, 1.5毫莫耳)之乙酸(1.35毫升)與(3-胺基-1H-吡啶-5-基)乙酸(214毫克, 1.52毫莫耳)回流加熱45分鐘。蒸發乙酸及殘留物置入二氯甲烷:甲醇之混合物中。添加過量二異丙基乙基胺及真空蒸發溶劑。添加二氯甲烷至固體中, 其經過過濾及乾燥獲得白色粉末之{3-[(7-{2-[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-

吡啶-5-基}乙酸(530毫克, 66%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.9-1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.82 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 527.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

d) {3-[(7-{2-[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸(210毫克, 0.4毫莫耳)之二甲基甲醯胺(2.1毫升)在1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(107毫克, 0.56毫莫耳)及2-羥基吡啶-1-氧化物(53毫克, 0.48毫莫耳)存在下, 與3-氟苯胺(58毫克, 0.52毫莫耳)在55°C反應1.5小時。反應混合物冷卻, 以二氯甲烷(7毫升)稀釋及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(9:1)溶離及增加極性至二氯甲烷:甲醇:氨(9:1:0.1), 獲得淡粉紅色固體之2-{3-[(7-{2-[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]乙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺(162毫克, 65%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.10-3.30 (m, 3H), 2.99 (t, 2H), 1.97 (d, 2H), 1.60-1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 9H); 1.51 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 620.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 34-表 3 中化合物 34-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(餅基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-(丙胺基)乙醇(160 毫克，1.55 毫莫耳)起始，且反應在 N-甲基吡咯啉酮中在碘化鉀(103 毫克，0.62 毫莫耳)存在下，於 60°C 進行 8 小時，獲得表 3 之化合物 34(21 毫克，12% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.73 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 552.2 (M+H) $^+$ 。

實例 35-表 3 中化合物 35-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(異丙胺基)乙醇(160 毫克，1.55 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 35(98 毫克，57% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.98 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.31 (t, 6H):

MS (+ve ESI): 552.2 (M+H) $^+$ 。

實例 36-表 3 中化合物 36-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基

乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(異丁胺基)乙醇(181 毫克，1.55 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 36(101 毫克，57% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.00 (d, 6H):
MS (+ve ESI): 566.3 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-(異丁胺基)乙醇如下製備：

環氧乙烷(5.28 克，120 毫莫耳)之甲醇(14 毫升)冷卻至 -60°C ，緩慢添加至在氫氣及 -65°C 之異丁基胺(30.7 克，420 毫莫耳)之甲醇(100 毫升)溶液中。混合物在周圍溫度攪拌 14 小時，濃縮及殘留油藉蒸餾純化(130°C @ 0.5 mm Hg)，獲得 2-(異丁胺基)乙醇(11 克，78% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 4.40 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.85 (d, 6H)。

實例 37-表 3 中化合物 37- 2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(2,2-二甲基丙基胺基)乙醇(203 毫克，1.55 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 37(111 毫克，61% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.20 (dd, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.07 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 580.3 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-(2,2-二甲基丙基胺基)乙醇如下獲得：

冷卻至 -20°C 之環氧乙烷 (2.5 毫升, 5.0 毫莫耳) 在氫氣中添加至在 -30°C 之 (2,2-二甲基丙基) 胺 (13 克, 150 毫莫耳) 之甲醇 (15 毫升) 溶液中。混合物在周圍溫度攪拌 16 小時, 蒸發溶劑及殘留物藉蒸餾純化 (b.p. 132°C @ 9 mm Hg), 獲得 2-((2,2-二甲基丙基)胺基)乙醇 (6.4 克, 97% 產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 3.70 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 0.98 (s, 9H)。

實例 38-表 3 中化合物 38- 2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應, 但以 2-(烯丙胺基)乙醇 (156 毫克, 1.55 毫莫耳) 起始, 獲得表 3 之化合物 38 (33 毫克, 19% 產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.98 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 2.31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550.2 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-(烯丙胺基)乙醇如下獲得：

冷卻至 -20°C 之環氧乙烷 (2.5 毫升，50 毫莫耳) 添加至在 -20°C 之烯丙胺 (14 克，250 毫莫耳) 之甲醇 (20 毫升) 溶液中。混合物在周圍溫度攪拌 14 小時，蒸發溶劑及殘留油藉蒸餾純化 (b.p. 140°C @ 140 mm Hg)，獲得 2-(烯丙胺基)乙醇 (4.2 克，84% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 5.80-5.86 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.50 (m, 2H)。

實例 39-表 3 中化合物 39-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙醇 (153 毫克，1.55 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 39 (48 毫克，28% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.30 (m, 2H)。

MS (+ve ESI): 548.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙醇如下獲得：

冷卻至 -40°C 之環氧乙烷 (3.3 克，75 毫莫耳) 之甲醇 (10 毫升) 在氫氣中添加至冷卻至 -65°C 之炔丙胺 (16.5 克，250 毫莫耳) 之甲醇 (60 毫升) 溶液中。混合物在周圍溫度攪拌 16 小時，蒸發溶劑及殘留油藉蒸餾純化，獲得 2-(丙-2-炔-1-基

(141)

胺基)乙醇(5克, 67%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 3.91 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.06 (m, 2H)。

實例 40-表 3 中化合物 40- 2-{3-[(7-{3-[環丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應, 但以 2-(環丙基胺基)乙醇(156 毫克, 1.55 毫莫耳, 如 Morrow, D.F. 等人於醫藥化學期刊, 1973, 16, 736-9 所述般獲得)起始, 獲得表 3 之化合物 40(22 毫克, 13% 產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.94 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 550.2 (M+H) $^+$ 。

實例 41-表 3 中化合物 41- 2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應, 但以 2-((環丙基甲基)胺基)乙醇(178 毫克, 1.55 毫莫耳)起始, 獲得表 3 之化合物 41(19 毫克, 11% 產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.35 (m,

(142)

2H), 3.18 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.46 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-((環丙基甲基)胺基)乙醇如下獲得：

a) 乙基草醯氯 (4.2 毫升, 37.6 毫莫耳) 之二氯甲烷 (35 毫升) 溶液在 30 分鐘內添加至在 0°C 之環丙基甲基胺 (3 毫升, 34.6 毫莫耳) 及三乙胺 (7 毫升) 之二氯甲烷 (35 毫升) 溶液。混合物在周圍溫度攪拌 2 小時。添加水 (20 毫升) 及使用 2.0 N 鹽酸調整 pH 至 3。分離有機相, 乾燥 (硫酸鎂) 及濃縮獲得 [(環丙基甲基)胺基](氧代)乙酸乙酯 (5.9 克, 100% 產率)：

¹H-NMR (CDCl₃): 7.24 (br s, 1H), 3.24 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 172 (M+H)⁺。

b) [(環丙基甲基)胺基](氧代)乙酸乙酯 (5.9 克, 34.6 毫莫耳) 之四氫呋喃 (30 毫升) 溶液在周圍溫度添加至硼烷-四氫呋喃錯合物 (130 毫升之 1.0 N 於 THF 溶液, 130 毫莫耳) 及氯三甲基矽烷 (34 毫升, 268 毫莫耳)。反應混合物在周圍溫度攪拌 48 小時。添加甲醇 (20 毫升) 及反應再攪拌 30 分鐘後, 以二氯甲烷稀釋接著添加濃鹽酸溶液 (4 毫升)。混合物攪拌 30 分鐘, 以甲醇氨 (7 N) 鹼化及過濾所得固體及以二氯甲烷洗滌。回收有機相, 濃縮及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷接著加極性至二氯甲烷: 甲醇 (95:5)、二氯甲烷: 甲醇氨 (9:1) 溶離, 獲得淡黃色液體之 2-((環丙基甲基)胺基)乙醇 (2.99 克, 75% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 3.66 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.35 (m, 2H)。

實例 42-表 3 中化合物 42- 2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(環丁基胺基)乙醇(178 毫克，1.55 毫莫耳，如 Morrow, D.F. 等人於醫藥化學期刊，1973, 16, 736-9 所述般獲得)起始，獲得表 3 之化合物 42(42 毫克，24% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.08-2.39 (m, 6H), 1.76 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)：

MS (+ve ESI): 564.2 (M+H)⁺。

實例 43-表 3 中化合物 43- 2-{3-[(7-{3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-(環戊基胺基)乙醇(200 毫克，1.55 毫莫耳，如 Morrow, D.F. 等人於醫藥化學期刊，1973, 16, 736-9 所述般獲得)起始，獲得表 3 之化合物 43(30 毫克，17% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.37 (m,

2H), 3.28 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.58 (m, 3H):

MS (+ve ESI): 578.3 (M+H)⁺。

實例 44-表 3 中化合物 44-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲氧基乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)乙醇 (231 毫克，1.55 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 44 (89 毫克，48% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.37 (m, 6H), 2.29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 598.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)乙醇如下製備：

乙醇胺 (4 毫升，66.3 毫莫耳) 之二噁烷 (50 毫升) 在碳酸鉀 (6.9 克，50 毫莫耳) 存在下，與 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (5 毫升，42.3 毫莫耳) 在 75°C 反應 6 小時。過濾固體及以二噁烷洗滌。回收之有機相予以濃縮及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷溶離接著增加極性至二氯甲烷：甲醇 (97:3)、二氯甲烷：甲醇 (94:6)，獲得淡黃色液體之 2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)乙醇 (2.4 克，38% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, AcOD): 4.64 (t, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.93 (m, 2H)。

實例 45-表 3 中化合物 45- 2-{3-[(7-{3-[(2,2-二氟乙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙醇 (194 毫克，1.55 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 45 (27 毫克，15% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 (t, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 574.3 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙醇如下製備：

a) 二氟乙酸甲酯 (5 克，45 毫莫耳) 之乙腈 (50 毫升) 在周圍溫度與乙醇胺 (2.66 毫升，45.4 毫莫耳) 反應。蒸發溶劑及殘留油藉矽膠層析，以二氯甲烷：甲醇 (96:4) 接著二氯甲烷：甲醇 (94:6) 溶離，獲得 2,2-二氟-N-(2-羥基乙基)乙醯胺 (6.18 克，98%)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.76 (br s, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.78 (t, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.22 (t, 1H):

MS (+ve ESI): 140 (M+H) $^+$ 。

b) 硼烷-四氫呋喃錯合物 (40 毫升之 1.0N 於 THF 溶液，40 毫莫耳) 在 0°C 滴加至 2,2-二氟-N-(2-羥基乙基)乙醯胺 (2.78 克，20 毫莫耳) 之四氫呋喃 (30 毫升) 溶液中。混合物溫至周圍溫度接著回流加熱 18 小時。反應混合物冷卻至周圍溫度及滴

(146)

發明說明續頁

加濃鹽酸(6毫升)。蒸發溶劑及粗產物藉矽膠層析。以二氯甲烷:甲醇氮(96:4)接著二氯甲烷:甲醇氮(94:6)溶離,獲得2-((2,2-二氟乙基)胺基)乙醇(0.97克, 39%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 6.40 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.11 (t, 2H)。

實例 46-表 3 中化合物 46-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(3,3,3-三氟丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應,但以 2-((3,3,3-三氟丙基)胺基)乙醇(221毫克, 1.55毫莫耳)起始,獲得表 3 之化合物 46(77毫克, 41%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 606.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-((3,3,3-三氟丙基)胺基)乙醇如下製備:

3-溴-1,1,1-三氟丙烷(5.5毫升, 51.65毫莫耳)之二噁烷(50毫升)在碳酸鉀(14.15克, 102.5毫莫耳)存在下,與乙醇胺(3.0毫升, 51毫莫耳)在 60°C 反應 36 小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(95:5)接著增加極性至二氯甲烷:甲醇氮(95:5)溶離,獲得 2-((3,3,3-三氟丙基)胺基)乙醇(4.47克, 55%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 3.56 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.82 (t, 2H),

2.57 (m, 2H)。

實例 47-表 3 中化合物 47- 2-{3-[(7-{3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-((環丁基甲基)胺基)乙醇 (200 毫克，1.55 毫莫耳) 起始，獲得表 3 之化合物 47 (87 毫克，49% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.19-3.34 (m, 6H), 2.75-3.03 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.85 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 578.3 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-((環丁基甲基)胺基)乙醇如下製備：

a) 環丁烷羰基氯 (5 毫升，43.8 毫莫耳) 在 0°C 緩慢添加至甘胺酸乙酯 (5.86 克，42 毫莫耳) 之二氯甲烷 (100 毫升) 及三乙胺 (14.6 毫升，105 毫莫耳) 溶液中。混合物接著在周圍溫度攪拌 14 小時。反應混合物以 1.0 N 鹽酸洗滌及分離有機相，乾燥 (硫酸鎂) 及真空蒸發，獲得黃色固體。自二氯甲烷: 石油醚再結晶，獲得白色固體之 N-(環丁基羰基) 甘胺酸乙酯 (7.78 克，100% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.08 (t, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)。

b) N-(環丁基羰基) 甘胺酸乙酯 (7.6 克，41 毫莫耳) 之四氫呋

喃(40毫升)添加至硼烷-四氫呋喃錯合物(100毫升之1.0N於四氫呋喃溶液, 100毫莫耳)及在60°C加熱24小時。再添加硼烷-四氫呋喃錯合物(20毫升)至混合物中並繼續加熱8小時。反應混合物接著以甲醇(20毫升)緩慢稀釋及在周圍溫度攪拌0.5小時。緩慢添加濃鹽酸溶液(6毫升)接著以二氯甲烷稀釋。過濾移除沉澱固體及以二氯甲烷洗滌。有機相乾燥(硫酸鎂), 濃縮及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(96:4)接著以二氯甲烷:甲醇(94:6)純化, 獲得2-((環丁基甲基)胺基)乙醇(4.16克, 78%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.38 (br s, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H)。

實例 48-表 3 中化合物 48-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙鹽胺之製備

類似實例 34 所述之反應, 但以 2-((2-甲氧基乙基)胺基)乙醇(184毫克, 1.55毫莫耳, 依據 A.A. Santilli 等人, 雜環化學期刊, 1972, 9, 309-13)起始, 獲得表 3 之化合物 48(37毫克, 21%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.65 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.14 (t, 1H), 3.02 (t, 1H), 2.29 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568.2 (M+H) $^+$ 。

實例 49-表 3 中化合物 49- 2-{3-[(7-{3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 34 所述之反應，但以 2-((1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)胺基)乙醇(227 毫克，1.55 毫莫耳)起始，獲得表 3 之化合物 49(105 毫克，57% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.34-3.55 (m, 6H), 2.31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596.3 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-((1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)胺基)乙醇如下製備：

2-(溴甲基)-1,3-二氧雜環戊烷(4.4 毫升，42.5 毫莫耳)之二噁烷(60 毫升)在碳酸鉀(6.9 克，50 毫莫耳)存在下與乙醇胺(4 毫升，66.3 毫莫耳)在 75°C 反應 7 小時。混合物濃縮及藉矽膠層析純化，以二氯甲烷:甲醇(97:3)接著以二氯甲烷:甲醇(94:6)純化，獲得 2-((1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)胺基)乙醇(1.90 克，24% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 5.17 (t, 1H), 3.86-4.04 (m, 4H), 3.67 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 2H)。

實例 50-表 3 中化合物 50- 2-(3-{[7-(4-氯丁氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例3所述之反應，但以(3-{[7-(4-氯丁氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸(2.05克，5毫莫耳)起始，獲得灰白色固體之表3化合物50(1.45克，58%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.72-6.88 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 499.1 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之(3-{[7-(4-氯丁氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸如下製備：

a) N'-(2-氰基-5-羥基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(3.29克，1.5毫莫耳)之二甲基甲醯胺(33毫升)及碳酸鉀(4.14克，30毫莫耳)之溶液與1-溴-4-氯丁烷(3.86克，2.5毫莫耳)在60°C反應2小時。於反應混合物中添加水接著以乙酸乙酯萃取。有機相乾燥(硫酸鎂)，濃縮及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:乙酸乙酯(8:2)接著增加極性至(6:4)而溶離，獲得白色固體之N'-[5-(4-氯丁氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基]-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(3.7克，80%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.97 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.73 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.87 (m, 4H)。

b) N'-[5-(4-氯丁氧基)-2-氰基-4-甲氧基苯基]-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(464克，15毫莫耳)之乙酸(13.5毫升，225

毫莫耳)與(3-胺基-1H-吡唑-5-基)乙酸(2.22克, 15.8毫莫耳)回流反應1小時。混合物冷卻, 以乙醇(25毫升)稀釋及所得沉澱藉過濾回收。固體於水中攪拌1小時, 抽氣過濾收集及乾燥獲得(3-{[7-(4-氯丁氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(4.5克, 74%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.93 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 406.14 (M+H) $^+$ 。

實例 51-表 3 中化合物 51-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丁氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應, 但以 2-(3-{[7-(4-氯丁氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺(125毫克, 0.25毫莫耳)及 D-脯胺醇(76毫克, 0.75毫莫耳)在碘化鉀(83毫克, 0.5毫莫耳)存在下起始, 獲得淡黃色固體之表 3 化合物 51(68毫克, 48%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 5H), 1.75 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 564.3 (M+H) $^+$ 。

實例 52-表 3 中化合物 52-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{4-[(2-羥基

乙基)(異丁基)胺基]丁氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 51 所述之反應，但以 2-(異丁基胺基)乙醇(117 毫克，0.75 毫莫耳)起始，獲得黃色固體之表 3 化合物 52(88 毫克，60%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.91 (m, 4H), 0.99 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 580.2 (M+H)⁺。

實例 53-表 3 中化合物 53- 2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 3 所述之反應，但以 3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸(450 毫克，0.9 毫莫耳)起始，獲得表 3 化合物 53(130 毫克，24%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.45 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 592.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啶-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}

乙酸如下製備：

a) N'-(2-氰基-5-羥基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(3.00克, 13.7毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)溶液在三苯膦(5.38克, 20.5毫莫耳)及偶氮二羧酸二乙酯(3.23毫升, 20.5毫莫耳)存在下, 與(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(3.03克, 15毫莫耳)反應。混合物在周圍溫度攪拌2小時, 蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以乙酸乙酯: 石油醚(2:8)接著(1:1)溶離, 獲得(2R)-2-[(4-氰基-5-{[(1E)-(二甲胺基)伸甲基]胺基}-2-甲氧基苯氧基)甲基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(5.4克, 99%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.88-8.00 (m, 1H), 6.92-7.10 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.41 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 403.3 (M+H) $^+$ 。

b) (2R)-2-[(4-氰基-5-{[(1E)-(二甲胺基)伸甲基]胺基}-2-甲氧基苯氧基)甲基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯(5.4克, 13毫莫耳)與二氯甲烷/三氟乙酸(5:1)之混合物在周圍溫度反應14小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇(9:1)接著以二氯甲烷: 甲醇(9:1)溶離, 獲得N'-{2-氰基-4-甲氧基-5-[(2R)-吡咯啉-2-基甲氧基]苯基}-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(1.5克, 35%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.95 (m, 1H),

1.75 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 330.2 (M+H)⁺。

c) N'-{2-氟基-4-甲氧基-5-[(2R)-吡咯啉-2-基]甲氧基}苯基}-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(1.23克, 4.06毫莫耳)之二甲基甲醯胺(13毫升)在碳酸鉀(842毫克, 6.1毫莫耳)存在下, 與2-(2-溴乙氧基)-2-甲基丙烷(809毫克, 4.47毫莫耳)在50°C反應5小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化, 以二氯甲烷:甲醇(98:2)接著(95:5)溶離, 獲得N'-(5-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-2-氟基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(908毫克, 56%產率):

¹H-NMR (DMSO d₆): 7.91 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 403.25 (M+H)⁺。

d) N'-(5-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-2-氟基-4-甲氧基苯基)-N,N-二甲基亞醯胺基甲醯胺(300毫克, 0.74毫莫耳)於乙酸(0.64毫升)中, 與(3-胺基-1H-吡唑-5-基)乙酸(110毫克, 0.78毫莫耳)在120°C反應20分鐘。蒸發溶劑及殘留物分配於二氯甲烷中, 獲得{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸(183毫克, 47%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 10.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.11 (s, 9H):
MS (+ve ESI): 499.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 54-表 3 中化合物 54-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺 (120 毫克, 0.2 毫莫耳) 與二氯甲烷/三氟乙酸 (5:2) 之混合物在周圍溫度反應 18 小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇 (9:1) 接著以二氯甲烷: 甲醇 (95:5) 溶離, 獲得表 3 化合物 54 (40 毫克, 37% 產率):
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 11.00 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 1H):
MS (+ve ESI): 536.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 55-表 3 中化合物 55-N-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{[6-甲氧基-7-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應, 但以 2-(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)-N-(3,5-二氟苯

基)乙醯胺(130毫克, 0.26毫莫耳)及吡咯啉(71毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表3化合物55(24毫克, 17%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 538.5 (M+H) $^+$ 。

實例 56-表3中化合物 56-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55所述之反應, 但以乙醇胺(61毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表3化合物 56(50毫克, 36%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.23 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 528.5 (M+H) $^+$ 。

實例 57-表3中化合物 57-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55所述之反應, 但以 2-胺基-2-甲基-1-丙醇(89毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表3化合物 57(50毫克, 35%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, 1H),

7.35 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.25 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 556.5 (M+H)⁺。

實例 58-表 3 中化合物 58-N-(3,5-二氟苯基)-2-[3-({6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹唑啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 1-甲基哌啶 (100 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 58 (60 毫克，41% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.20-3.95 (m, 8H), 3.44 (t, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 567.5 (M+H)⁺。

實例 59-表 3 中化合物 59-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 2-(乙胺基)乙醇 (89 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 59 (124 毫克，86% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.29 (m, 2H), 1.27 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556.5 (M+H)⁺。

實例 60-表 3 中化合物 60-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-

{3-[2-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 2-(2-羥基乙基)哌啶 (129 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 60 (58 毫克，37% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.10-3.70 (m, 7H), 2.25 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.50 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596.6 (M+H) $^+$ 。

實例 61-表 3 中化合物 61-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 2-哌啶-1-基乙醇 (130 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 61 (80 毫克，52% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.30-3.90 (m, 14H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 597.5 (M+H) $^+$ 。

實例 62-表 3 中化合物 62-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 4-(2-羥基乙基)哌啶 (129 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 62 (67 毫克，43% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.62 (d, 2H), 1.36 (m, 3H), 1.15 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596.6 (M+H) $^+$ 。

實例 63-表 3 中化合物 63-N-(3,5-二氟苯基)-2-[3-({7-[3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基} 胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以哌啶-3-醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 63 (105 毫克，71% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.80-3.60 (m, 6H), 1.70-2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568.5 (M+H) $^+$ 。

實例 64-表 3 中化合物 64-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 1-胺基丁-2-醇 (89 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 64 (80 毫克，55% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.80-3.20 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.90 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 556.5 (M+H) $^+$ 。

實例 65-表 3 中化合物 65-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 4-(羥基甲基)哌啶 (115 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 65 (54 毫克，35% 產率)：
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.6 (M+H)⁺。

實例 66-表 3 中化合物 66-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇 (103 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 66 (53 毫克，36% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 0.94 (s, 6H):
 MS (+ve ESI): 570.6 (M+H)⁺。

實例 67-表 3 中化合物 67-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 D-脯胺醇 (101 毫克，1 毫莫

(161)

發明說明續頁

耳)起始，獲得表3化合物67(83毫克，56%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568.5 (M+H) $^+$ 。

實例 68- 表 3 中 化 合 物 68-N-(3,5- 二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例55所述之反應，但以L-脯胺醇(101毫克，1毫莫耳)起始，獲得表3化合物68(85毫克，57%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568.5 (M+H) $^+$ 。

實例 69- 表 3 中 化 合 物 69-N-(3,5- 二 氟 苯 基)-2-(3-{[7-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例55所述之反應，但以(S)-(+)-1-胺基丙-2-醇(75毫克，1毫莫耳)起始，獲得表3化合物69(67毫克，48%產率)：

(162)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 542.5 (M+H) $^+$ 。

實例 70- 表 3 中 化 合 物 70-N-(3,5- 二 氟 苯 基)-2-(3-{[7-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 (R)-(-)-1-胺基丙-2-醇 (75 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 70 (52 毫克，37% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.15 (d, 3H):

MS (+ve ESI): 542.5 (M+H) $^+$ 。

實例 71- 表 3 中 化 合 物 71-N-(3,5- 二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 (S)-(-)-3-羥基吡咯啶 (87 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 71 (76 毫克，53% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H),

3.86 (s, 2H), 3.00-3.80 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 554.5 (M+H)⁺。

實例 72-表 3 中化合物 72-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 55 所述之反應，但以 (R)-(+)-3-羥基吡咯啉 (87 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 72 (76 毫克，53% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.00-3.80 (m, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 554.5 (M+H)⁺。

實例 73-表 3 中化合物 73-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺 (2 克，4 毫莫耳) 之 1-甲基-2-吡咯啉酮 (20 毫升) 與碘化鉀 (1.33 克，8 毫莫耳) 及 2-(異丁胺基)乙醇 (1.88 克，16 毫莫耳) 在 60℃ 及氬氣中反應 8 小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化，以二氯甲烷:甲醇 (95:5) 接著二氯甲烷:甲醇 (95:5) 溶離，獲得表 3 化合物 73 (1.05 克，45% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H),

(164)

3.86 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.17-2.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, 6H);

MS (+ve ESI): 584.3 (M+H)⁺。

實例 74-表 3 中化合物 74-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-(丙胺基)乙醇 (1.83 毫莫耳，16 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 74 (900 毫克，39% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.63 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.83 (t, 3H);

MS (+ve ESI): 570.3 (M+H)⁺。

實例 75-表 3 中化合物 75-2-{3-[(7-{3-[(烯丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-(烯丙胺基)乙醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (1.4 毫升) 在 110°C 反應 2.5 小時，獲得表 3 化合物 75 (52 毫克，33% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.90-6.10 (m, 1H), 5.50-5.75 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86-4.00 (m, 2H),

3.86 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568.2 (M+H)⁺。

實例 76-表 3 中化合物 76-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙醇 (99 毫克，1 毫莫耳) 在 105°C 反應 12 小時，獲得表 3 化合物 76 (50 毫克，31% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566.2 (M+H)⁺。

實例 77-表 3 中化合物 77-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-(異丙基胺基)乙醇 (130 毫克，1 毫莫耳) 在 105°C 反應 12 小時及在 125°C 反應 8 小時，獲得表 3 化合物 77 (40 毫克，25% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.30 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 570.3 (M+H)⁺。

實例 78-表 3 中化合物 78-N-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-((2,2-二甲基丙基)胺基)乙醇(131毫克，1毫莫耳)在 130°C 加熱 2 小時，獲得表 3 化合物 78(42毫克，25%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 598.2 (M+H)⁺。

實例 79-表 3 中化合物 79- 2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 2-(環丁基胺基)乙醇(115毫克，1毫莫耳)在碘化鉀(93毫克，0.56毫莫耳)存在下，於 80°C 加熱 6 小時，獲得表 3 化合物 79(33毫克，20%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87-3.99 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.85 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.3 (M+H)⁺。

實例 80-表 3 中化合物 80- 2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑

-5-基}-N-(3,5-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 79 所述之反應，但以 2-((環丙基甲基)胺基)乙醇 (115 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 80 (33 毫克，20% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.68 (m, 2H), 0.42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.3 (M+H) $^+$ 。

實例 81- 表 3 中化合物 81-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 73 所述之反應，但以 L-脯胺醇 (1.3 毫升，13.17 毫莫耳) 及 2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺 (1.63 克，3.24 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 81 (1.64 克，89% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (q, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568.3 (M+H) $^+$ 。

實例 82- 表 3 中化合物 82-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-((2,2-二甲基丙基)胺基)乙醇 (131 毫克，1 毫莫耳) 起始，於二甲基乙醯胺中在 70°C 反應 10 小時，獲得表 3 化合物 82 (64 毫克，33% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.09 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 598.3 (M+H) $^+$ 。

實例 83-表 3 中化合物 83-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-(丙胺基)乙醇 (700 毫克，68 毫莫耳) 起始在 85°C 加熱 5 小時，獲得灰白色固體之表 3 化合物 83 (650 毫克，67% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.95 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 570.3 (M+H) $^+$ 。

實例 84-表 3 中化合物 84-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-(異丁胺基)乙醇 (936 毫克，80 毫莫耳) 起始在 90°C 加熱 3.5 小時，獲得灰白色固體

之表3化合物84(810毫克, 69%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 584.3 (M+H) $^+$ 。

實例85-表3中化合物85- 2-{3-[(7-{3-[環丁基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例81所述之反應, 但以2-(環丁基胺基)乙醇(117毫克, 1毫莫耳)及碘化鉀(103毫克, 0.62毫莫耳)於二甲基甲醯胺(2毫升)中在90°C及氬氣中加熱4小時, 獲得表3化合物85(97毫克, 56%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (m, 3H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.65-1.82 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.2 (M+H) $^+$ 。

實例86-表3中化合物86- 2-{3-[(7-{3-[環戊基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例85所述之反應, 但以2-(環戊基胺基)乙醇(129毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表3化合物86(86毫克, 48%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.72 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 596.2 (M+H) $^+$ 。

實例 87-表 3 中化合物 87-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 (2R)-吡咯啉-2-基甲醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 87 (134 毫克，79% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.75-2.20 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 568.2 (M+H) $^+$ 。

實例 88-表 3 中化合物 88-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙醇 (99 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 88 (128 毫克，75% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H),

(171)

3.94 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 566.2 (M+H)⁺。

實例 89-表 3 中化合物 89- 2-{3-[(7-{3-[(環丙基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-(環丙基甲基)胺基)乙醇 (115 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 89 (6 毫克，3% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.23 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.35 (d, 2H), 1.90 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.08 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.2 (M+H)⁺。

實例 90-表 3 中化合物 90- 2-{3-[(7-{3-[(環丁基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-((環丁基甲基)胺基)乙醇 (129 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 90 (134 毫克，75% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 4H),

1.61-2.40 (m, 7H):

MS (+ve ESI): 596.2 (M+H)⁺。

實例 91- 表 3 中 化 合 物 91-N-(2,3- 二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2- 二 甲 基 乙 基)(2- 羥 基 乙 基) 胺 基] 丙 氧 基 }-6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 胺 基]-1H- 吡 啶 -5- 基 } 乙 鹽 胺 之 製 備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-((2,2-二甲氧基乙基)胺基)乙醇(149 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 化合物 91(94 毫克，51% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 10H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 616.2 (M+H)⁺。

實例 92- 表 3 中 化 合 物 92-N-(2,3- 二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2- 羥 基 乙 基) 哌 啶 -1- 基] 丙 氧 基 }-6- 甲 氧 基 喹 啉 -4- 基) 胺 基]-1H- 吡 啶 -5- 基 } 乙 鹽 胺 之 製 備

類似實例 81 所述之反應，但以 4-(2-羥基乙基)哌啶(129 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 化合物 92(113 毫克，63% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 596.2 (M+H)⁺。

實例 93-表 3 中化合物 93-N-(2,3-二氟苯基)-2-[3-({7-[3-(4-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以哌啶-4-醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 93 (146 毫克，86% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 568.2 (M+H)⁺。

實例 94-表 3 中化合物 94-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-哌啶-1-基乙醇 (130 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 94 (52 毫克，29% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.45-3.78 (m, 8H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 597.2 (M+H)⁺。

實例 95-表 3 中化合物 95-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉

-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-((2-甲氧基乙基)胺基)乙醇(119 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 化合物 95(124 毫克，71% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 5H), 2.31 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 586.2 (M+H) $^+$ 。

實例 96-表 3 中化合物 96- 2-{3-[(7-{3-[烯丙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-(烯丙基胺基)乙醇(101 毫克，1 毫莫耳)起始，獲得表 3 化合物 96(99 毫克，58% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.34 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 568.2 (M+H) $^+$ 。

實例 97-表 3 中化合物 97-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(1,3-二氧雜環戊-2-基甲基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-((1,3-二氧雜環戊-2-基

甲基)胺基)乙醇(147毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表3化合物97(126毫克, 68%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.45 (m, 6H), 2.30 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614.2 (M+H) $^+$ 。

實例 98-表 3 中 化 合 物 98-N-(2,3-二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[乙 基 (2-羥 基 乙 基)胺 基]丙 氧 基}-6-甲 氧 基 喹 啉-4-基)胺 基]-1H-吡 啶-5-基}乙 醯 胺 之 製 備

類似實例 81 所述之反應, 但以 2-(乙胺基)乙醇(89毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表 3 化合物 98(94毫克, 56%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 1.25 (t, 3H):
MS (+ve ESI): 556.2 (M+H) $^+$ 。

實例 99-表 3 中 化 合 物 99-N-(2,3-二 氟 苯 基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥 基 乙 基)(異 丙 基)胺 基]丙 氧 基}-6-甲 氧 基 喹 啉-4-基)胺 基]-1H-吡 啶-5-基}乙 醯 胺 之 製 備

類似實例 81 所述之反應, 但以 2-(異丙基胺基)乙醇(103毫克, 1毫莫耳)起始, 獲得表 3 化合物 99(84毫克, 49%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.03 (s, 3H),

3.98 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.33 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 570.2 (M+H)⁺。

實例 100-表 3 中化合物 100-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 2-胺基-2-甲基丙-1-醇 (101 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 100 (165 毫克，99% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 8.48 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.16 (s, 6H):

MS (+ve ESI): 556.2 (M+H)⁺。

實例 101-表 3 中化合物 101-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 54 所述之反應，但以 2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺 (67 毫克，0.11 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 101 (36 毫克，59% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 554.1 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺如下製備：

類似實例 5 所述之反應，但以 {3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸 (240 毫克，0.48 毫莫耳) 起始，獲得 2-{3-[(7-{[(2R)-1-(2-第三丁氧基乙基)吡咯啉-2-基]甲氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺 (72 毫克，25% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.98 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)：

MS (+ve ESI): 610.2 (M+H)⁺。

實例 102-表 3 中化合物 102-N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應，但以 2-(5-((7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基)-1H-吡啶-3-基)-N-(3-氯苯基)乙醯胺 (100 毫克，0.2 毫莫耳) 及 L-脯胺醇 (71 毫克，0.7 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 102 (73 毫克，64% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.83 (s,

1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.47-3.70 (m, 4H), 3.12-3.35 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 1.97-2.20 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 566.5 (M+H)⁺。

實例 103-表 3 中化合物 103-N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 102 所述之反應，但以 D-脯胺醇 (71 毫克，0.7 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 103 (75 毫克，66% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.95 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 566.5 (M+H)⁺。

實例 104-表 3 中化合物 104-N-(3-氯苯基)-2-[3-({7-[3-(3-羥基哌啶-1-基)丙氧基]-6-甲氧基喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-5-基]乙醯胺之製備

類似實例 102 所述之反應，但以哌啶-3-醇 (71 毫克，0.7 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 104 (82 毫克，72% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.09 (m, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (m, 0.5H), 2.60-3.55 (m, 6H), 1.15-3.40 (m, 6H):

MS (+ve ESI): 566.5 (M+H)⁺。

實例 105-表 3 中化合物 105-N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 102 所述之反應，但以 2-(乙胺基)乙醇 (78 毫克，0.87 毫莫耳) 起始，獲得表 3 化合物 105 (72 毫克，52% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 6H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.26 (t, 3H):

MS (+ve ESI): 554.5 (M+H) $^+$ 。

實例 106-表 4 中化合物 106- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-甲氧基苯基)乙醯胺之製備

{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸 (118 毫克，0.25 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.2 毫升) 中，於 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 (81 毫克，0.42 毫莫耳)、2-羥基吡啶-1-氧化物 (42 毫克，0.37 毫莫耳) 存在下，與 3-甲氧基苯胺 (46 毫克，0.37 毫莫耳) 在 55°C 反應 2 小時。蒸發溶劑及殘留物藉製備性 LCMS 純化，獲得表 4 化合物 106 (50 毫克，35% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.30 (t, 2H),

4.01 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H): MS (+ve ESI): 576.6 (M+H)⁺。

作為起始物之 {3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸如下製備：

(3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸 (7.83克，20毫莫耳)之二甲基乙醯胺 (30毫升) 與 4-(羥基甲基)哌啶 (8.05克，70毫莫耳) 在 100°C 反應 2 小時。蒸發溶劑及殘留物以二氯甲烷:乙酸乙酯 (1:1) 之混合物分散。回收膏狀物及溶於二氯甲烷:甲醇之混合物中。於混合物中添加乙醇 HCl (7.0 N) (10毫升，70毫莫耳) 及蒸發溶劑。於固體中添加甲醇 (200毫升) 及混合物攪拌 0.5 小時。使反應混合物體積減少及添加二氯甲烷。過濾回收所得固體及乾燥獲得黃色固體之 {3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙酸 (6.5克，60%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.24-3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.47 (m, 2H)。

實例 107-表 4 中化合物 107- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-苯基乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以苯胺 (35 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 107 (106 毫克，75% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.31 (t, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 546.5 (M+H) $^+$ 。

實例 108-表 4 中化合物 108-N-(4-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 4-氟苯胺 (42 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 108 (127 毫克，88% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.5 (M+H) $^+$ 。

實例 109-表 4 中化合物 109-N-(3,5-二氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3,5-二氯苯胺 (62 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 109 (46 毫克，28% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.99 (s, 3H),

3.82 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614.4 (M+H)⁺。

實例 110-表 4 中化合物 110-N-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 5-氯-2-甲氧基苯胺 (60 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 110 (65 毫克，41% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 610.5 (M+H)⁺。

實例 111-表 4 中化合物 111-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-三氟甲基苯胺 (61 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 111 (75 毫克，47% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 614.5 (M+H)⁺。

實例 112-表 4 中化合物 112- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-羥基苯基)乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-羥基苯胺 (41 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 112 (118 毫克，82% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 562.5 (M+H)⁺。

實例 113-表 4 中化合物 113- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-硝基苯基)乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-硝基苯胺 (52 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 113 (62 毫克，40% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.30 (d, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 591.5 (M+H)⁺。

實例 114-表 4 中化合物 114- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-1H-吡唑-5-基乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 1H-吡啶-5-胺 (51 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 114 (95 毫克，63% 產率)：
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):
 MS (+ve ESI): 586.5 (M+H) $^+$ 。

實例 115-表 4 中化合物 115-N-(4-溴-2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 4-溴-2-氟苯胺 (72 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 115 (28 毫克，16% 產率)：
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):
 MS (+ve ESI): 644.4 (M+H) $^+$ 。

實例 116-表 4 中化合物 116-N-(3-氯苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-氯苯胺 (48 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 116 (96 毫克，64% 產率)：
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.28 (t, 2H),

(185)

4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 580.5 (M+H)⁺。

實例 117-表 4 中化合物 117-N-(2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2-氟苯胺 (42 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 117 (74 毫克，50% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 564.5 (M+H)⁺。

實例 118-表 4 中化合物 118-N-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3,5-二甲氧基苯胺 (58 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 118 (89 毫克，57% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 606.5 (M+H)⁺。

實例 119-表 4 中化合物 119- 2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(5-甲基吡啶-2-基)乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2-胺基-5-甲基吡啶 (41 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 119 (89 毫克，62% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (m, 5H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 561.6 (M+H) $^+$ 。

實例 120-表 4 中化合物 120-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 81 所述之反應，但以 4-(羥基甲基)哌啶 (115 毫克，1 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 120 (138 毫克，79% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.2 (M+H) $^+$ 。

實例 121-表 4 中化合物 121-N-(3-氯-2-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-

基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-氯-2-氟苯胺 (55 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 121 (16 毫克，9% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 598.5 (M+H) $^+$ 。

實例 122-表 4 中化合物 122-N-(2,5-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2,5-二氟苯胺 (49 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 122 (15 毫克，8% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.5 (M+H) $^+$ 。

實例 123-表 4 中化合物 123-N-[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2-氟-5-三氟甲基苯胺 (68 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 123 (6 毫克，1% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.94 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20-3.35 (d, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 632.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 124-表 4 中化合物 124-N-(3,4-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3,4-二氟苯胺 (49 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 124 (85 毫克，56% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 125-表 4 中化合物 125-N-(2,4-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2,4-二氟苯胺 (49 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 125 (62 毫克，41% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.42 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 582.5 (M+H)⁺。

實例 126-表 4 中化合物 126-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-氯-4-氟苯胺 (55 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 126 (84 毫克，54% 產率)：
¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.45 (m, 2H):
 MS (+ve ESI): 598.5 (M+H)⁺。

實例 127-表 4 中化合物 127-N-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 2-二氟甲氧基苯胺 (60 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 127 (49 毫克，30% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, TFA): 8.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.42 (m, 2H):
 MS (+ve ESI): 612.5 (M+H)⁺。

實例 128-表 4 中化合物 128-N-(3-氟基苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)

胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-氰基苯胺 (45 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 128 (65 毫克，43% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 571.6 (M+H) $^+$ 。

實例 129-表 4 中化合物 129-N-(3-溴苯基)-2-{3-[(7-{3-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 106 所述之反應，但以 3-溴苯胺 (65 毫克，0.37 毫莫耳) 起始，獲得表 4 化合物 129 (62 毫克，32% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 626.4 (M+H) $^+$ 。

實例 130-表 5 中化合物 130-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[乙基(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺 (300 毫克，0.634 毫莫耳)、碘化鉀 (210 毫克，1.27 毫莫耳)、二甲胺 (2 毫升) 及 2-(乙胺基)

乙醇(226毫克, 2.54毫莫耳)予以混合及加熱至50°C歷時72小時。反應以二氯甲烷(20毫升)稀釋及負載至40S矽膠biotage管柱上。以二氯甲烷溶離接著增加極性至二氯甲烷:甲醇(9:1)接著為二氯甲烷:甲醇:氨(9:1:0.8)溶離, 獲得淡粉紅色固體之表5化合物130(181毫克, 54%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12.35 (s, 1H), 10.25 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 0.96 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 524 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 526 (M+H)⁺。

作為起始物之2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(2,3-二氯苯基)乙醯胺如下製備:

a) 2-胺基-4-氟苯甲酸(15克, 96毫莫耳)溶於2-甲氧基乙醇(97毫升)。添加甲脒乙酸鹽(20.13克, 193.4毫莫耳)及混合物加熱回流18小時。反應冷卻, 濃縮及殘留物於氫氧化銨水溶液(0.01N, 250毫升)中攪拌1小時。過濾懸浮液, 以水洗滌及以五氧化磷乾燥, 獲得灰白色固體之7-氟喹唑啉-4(3H)-酮(10.35克, 65%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12.32 (br s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H):

MS (-ve ESI): 163 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 165 (M+H)⁺。

b) 氫化鈉(14.6克, 365毫莫耳)在0°C添加至1,3-丙二醇(27.8

克，365毫莫耳)之二甲基甲醯胺(70毫升)溶液中。逐次添加7-氟喹啉-4(3H)-酮(10克，60.9毫莫耳)及反應混合物在60°C加熱接著在110°C加熱3小時。反應冷卻至0°C，以水(280毫克)驟冷及調整至pH 5.9。過濾所得懸浮液，以水接著以乙醚洗滌及以五氧化磷乾燥，獲得白色粉末之7-(3-羥基丙氧基)喹啉-4(3H)-酮(12.41克，92%產率)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.90 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 1.92 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

c) 7-(3-羥基丙氧基)喹啉-4(3H)-酮(10.5克，47.7毫莫耳)與亞硫醯氯(100毫升，137毫莫耳)混合。添加二甲基甲醯胺(1毫升)及反應加熱至85°C歷時1小時。混合物冷卻至室溫，以甲苯稀釋及蒸發至乾。重複此步驟直至移除亞硫醯氯。殘留物溶於二氯甲烷及以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。水層以二氯甲烷萃取。合併有機相，乾燥(硫酸鎂)及濃縮留下黃色固體。以乙醚分散移除較不溶之雜質及乙醚濾液濃縮留下灰白色固體之4-氯-7-(3-氯丙氧基)喹啉(8.5克，70%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 13.25 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.23 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 257, 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

d) 4-氯-7-(3-氯丙氧基)喹啉(2.5克，9.72毫莫耳)及(3-胺基-1H-吡唑-5-基)乙酸(1.37克，9.72毫莫耳)於二甲基甲醯胺(25毫升)中混合。添加4 M HCl之二噁烷溶液(1.25毫升，

4.8毫莫耳)及反應加熱至90℃歷時40分鐘。溶液冷卻至室溫，以水(250毫升)稀釋及經矽藻土過濾。酸性溶液鹼化至pH 4.9及過濾黃色粉末(在pH 3，單離沉澱之紅色固體，懸浮於水中及鹼化至pH 12。小心調整回pH 4.8獲得黃色粉末沉澱，與第一次收量合併)。固體以乙醚洗滌及以五氧化磷乾燥獲得淡橘色固體之(3-{[7-(3-氯丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸(2.88克，82%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12.60 (br s, 2H), 10.78 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.24 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 360, 362 (M-H) $^-$,

MS (+ve ESI): 362, 364 (M+H) $^+$ 。

e) 2,3-二氯苯胺(1.15克，8.95毫莫耳)添加至(3-{[7-(3-氯丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸(2.70克，7.46毫莫耳)之吡啶(30毫升)懸浮液中及反應冷卻至0℃。滴加磷醯氯(1.14克，7.46毫莫耳)及反應在0℃攪拌1小時。反應溫至周圍溫度及添加更多磷醯氯(0.5毫升)。反應攪拌4.5小時。反應混合物以乙酸乙酯:乙醚(100毫升:37毫升)稀釋並攪拌18小時。過濾沉澱，懸浮於水中及以氫氧化銨(7%，15毫升)中和。過濾所得黃色懸浮液，以水洗滌及乾燥(五氧化磷)獲得橘色粉末之2-(3-{[7-(3-氯丙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)-N-(2,3-二氯苯基)乙醯胺(3.15克，89%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.64 (br s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H),

8.55 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.25 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 471, 473 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 473, 475 (M+H)⁺。

實例 131-表 5 中化合物 131-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丙基)胺基]丙氧基}喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 2-(異丙胺基)乙醇(262 毫克，2.54 毫莫耳)起始，獲得粉紅色固體之表 5 化合物 131(182 毫克，53%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 12.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.38 (dt, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 0.93 (d, 6H):

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺。

實例 132-表 5 中化合物 132-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基]丙氧基}喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 D-脯胺醇(257 毫克，2.54 毫莫耳)起始，獲得粉紅色固體之表 5 化合物 132(206 毫克，60%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆, AcOD): 11.60 (br s, 7H), 10.25 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (s,

2H), 3.50 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 4H):

MS (-ve ESI): 536 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 538 (M+H)⁺。

實例 133-表 5 中化合物 133-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 2-(正丙胺基)乙醇(262 毫克，2.54 毫莫耳)起始，獲得粉紅色固體之表 5 化合物 133(168 毫克，49%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 12.35 (s, 1H), 10.22 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.82 (t, 3H):

MS (-ve ESI): 538 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 540 (M+H)⁺。

實例 134-表 5 中化合物 134-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(丙-2-炔-1-基)胺基]丙氧基}喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 2-(丙-2-炔-1-基胺基)乙醇(220 毫克，2.22 毫莫耳)起始，獲得褐色固體之表 5 化合物 134(162 毫克，48%產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 12.40 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.17 (t,

2H), 3.84 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.93 (m, 2H):

MS (-ve ESI): 534 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 536 (M+H)⁺。

實例 135-表 5 中化合物 135-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 2-(異丁胺基)乙醇(260 毫克，2.22 毫莫耳)起始，獲得褐色固體之表 5 化合物 135(168 毫克，48% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 12.35 (s, 1H), 10.28 (br s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.57 (br s, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.16 (d, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 0.83 (d, 6H):

MS (-ve ESI): 552 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 554 (M+H)⁺。

實例 136-表 5 中化合物 136-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(7-{3-[(2,2-二甲基丙基)(2-羥基乙基)胺基]丙氧基}喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 130 所述之反應，但以 2-[(2,2-二甲基丙基)胺基]乙醇(291 毫克，2.22 毫莫耳)起始，獲得褐色固體之表 5 化合物 136(93 毫克，26% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 12.36 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.83

(s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 0.83 (s, 9H):

MS (-ve ESI): 566 (M-H)⁻,

MS (+ve ESI): 568 (M+H)⁺。

實例 137-表 6 中 化 合 物 137-N-(3-氟 苯 基)-2-[3-({5-([1-(2-羥基 乙 基)哌 啶-4-基]氧 基}-7-[3-(4-甲 基 哌 咩-1-基)丙 氧 基]喹 啉-4-基}胺 基)-1H-吡 啶-5-基]乙 醯 胺 之 製 備

2-[3-({5-([1-(2-第三 丁 氧 基 乙 基)哌 啶-4-基]氧 基}-7-[3-(4-甲 基 哌 咩-1-基)丙 氧 基]喹 啉-4-基}胺 基)-1H-吡 啶-5-基]-N-(3-氟 苯 基)乙 醯 胺 (102 毫 克, 0.117 毫 莫 耳)以 二 氯 甲 烷:三 氯 乙 酸 (5:1)之 混 合 物 在 周 圍 溫 度 處 理 16 小 時。蒸 發 溶 劑 及 殘 留 物 藉 製 備 性 LCMS 純 化, 獲 得 表 6 化 合 物 137(55 毫 克, 71% 產 率):

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.19-2.47 (m, 14H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.84 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 662.3 (M+H)⁺。

作為起始物之 2-[3-({5-([1-(2-第三 丁 氧 基 乙 基)哌 啶-4-基]氧 基}-7-[3-(4-甲 基 哌 咩-1-基)丙 氧 基]喹 啉-4-基}胺 基)-1H-吡 啶-5-基]-N-(3-氟 苯 基)乙 醯 胺 如 下 製 備:

a) 5,7-二 氟 喹 啉-4(3H)-酮 (1.82 克, 10 毫 莫 耳)及 1-(2-第三 丁 氧 基 乙 基)哌 啶-4-醇 (1.91 克, 9.5 毫 莫 耳)之 四 氫 呋 喃 (40

毫升)溶液以第三丁醇鉀(3.36克, 30毫莫耳)處理。混合物在70°C加熱5小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇氨(95:5)溶離, 獲得5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-氟喹啉-4(3H)-酮(2.88克, 83%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.98 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.58 (br s, 1H), 3.43 (t, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.13 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 364.3 (M+H) $^+$ 。

b) 5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-氟喹啉-4(3H)-酮(5.45毫克, 1.5毫莫耳)於無水二甘醇二甲醚(15毫升)中與3-(4-甲基哌啶-1-基)丙-1-醇(474毫克, 3毫莫耳)在第三丁醇鉀(11.77克, 10毫莫耳)存在下, 在100°C反應4小時。反應混合物以二氯甲烷(10毫升)及水(10毫升)稀釋及調整pH至7.7。混合物以二氯甲烷萃取數次及有機相乾燥(硫酸鎂), 蒸發及殘留物藉矽膠層析。以二氯甲烷:甲醇氨(9:1)溶離, 獲得5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4(3H)-酮(411毫克, 55%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 12H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.12 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 502.4 (M+H) $^+$ 。

c) 5-([1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基)-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4(3H)-酮(400毫克, 0.8毫莫耳)於二氯乙烷(8毫升)中與三苯膦(420毫克, 1.6毫莫耳)及四氯化碳(0.78毫升, 8毫莫耳)在70°C反應1.5小時。蒸發溶劑, 殘留物溶於異丙醇(8毫升)及與(3-胺基-1H-吡唑-5-基)乙酸(124毫克, 0.88毫莫耳)在80°C及氫氣中反應2小時。蒸發溶劑及殘留物藉製備性LCMS純化, 獲得[3-([5-([1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基)-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基]胺基)-1H-吡唑-5-基]乙酸(270毫克, 54%產率):

¹H-NMR (DMSO d₆): 8.99 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.08-5.38 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.29-3.95 (m, 21H), 3.22 (t, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.08-2.39 (m, 6H), 1.20 (m, 9H):

MS (+ve ESI): 625.3 (M+H)⁺。

d) [3-([5-([1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基)-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基]胺基)-1H-吡唑-5-基]乙酸(140毫克, 0.22毫莫耳)於二甲基甲醯胺(1毫升)中在1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(48毫克, 0.25毫莫耳)及2-羥基吡啶-1-氧化物(27毫克, 0.24毫莫耳)存在下, 與3-氟苯胺(24微升, 0.25毫莫耳)在50°C反應45分鐘。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(97:3)接著以二氯甲烷:甲醇氨(95:5)溶離, 獲得2-[3-([5-([1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基)-7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基]胺

基)-1H-吡啶-5-基]-N-(3-氟苯基)乙醯胺(109毫克, 58%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.44 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.20-2.48 (m, 12H), 2.17 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 718.1 (M+H)⁺。

實例 138-表 6 中化合物 138-N-(3-氟苯基)-2-[5-({7-甲氧基-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-3-基]乙醯胺之製備

[5-({7-甲氧基-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]喹啉-4-基}胺基)-1H-吡啶-3-基]乙酸(95毫克, 0.2毫莫耳)於二氯甲烷(1毫升)中, 在 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(46毫克, 0.24毫莫耳)及 2-羥基吡啶-1-氧化物(24毫克, 0.22毫莫耳)存在下, 與 3-氟苯胺(21微升, 0.22毫莫耳)在 60℃ 反應 2.5 小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷接著增加極性至二氯甲烷:甲醇(9:1)溶離, 獲得表 6 化合物 138(30毫克, 30%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.47 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 506.2 (M+H)⁺。

作為起始物之 [5-({7-甲氧基-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]

喹唑啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-3-基]乙酸如下製備：

a) 3,5-二甲氧基苯胺鹽酸鹽(80.21克，0.424莫耳)小心添加至草醯氯(136毫升，1.56莫耳)中及溶液加熱回流3小時。溶液冷卻及真空濃縮。於殘留物中添加甲醇(300毫升)及混合物加熱回流1小時。反應冷卻及過濾所得沉澱及以甲醇洗滌，獲得黃色固體之4,6-二甲氧基吡啶滿二酮(40.4克，46%)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.86 (br s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

b) 4,6-二甲氧基吡啶滿二酮(5.00克，24.0毫莫耳)在75°C溶於33%(w/v)氫氧化鈉水溶液(42毫升)中。於溶液中於30分鐘內滴加過氧化氫(30%，8毫升)。反應在75°C攪拌1小時接著冷卻至室溫。添加冰，及反應混合物以濃鹽酸酸化至pH 1。過濾所得沉澱，以水洗滌及真空乾燥獲得淡黃色固體之2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲酸鹽酸鹽(3.3克，59%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 5.92 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)：

MS (+ve ESI): 198 (M+H)⁺。

c) 硫酸二甲酯(1.04毫升，11.0毫莫耳)在0°C滴加至碳酸鉀(3.34克，24.2毫莫耳)及2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲酸鹽酸鹽(2.56克，11.0毫莫耳)之二甲基甲醯胺(70毫升)溶液中。反應攪拌1小時，接著倒入水中。過濾所得沉澱，以水洗滌及真空乾燥。濾液以乙酸乙酯萃取及合併之有機萃取液乾燥(硫酸鎂)及真空濃縮。合併之固體真空乾燥，獲得黃色

結晶固體之2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲酸甲酯(1.8克, 77%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 6.13 (s, 2H), 5.90 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

d) 2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲酸甲酯(600毫克, 2.8毫莫耳)及甲脒乙酸鹽(650毫克, 6.3毫莫耳)之2-甲氧基乙醇(7毫升)溶液在 120°C 加熱16小時。反應冷卻, 真空濃縮及殘留物以甲醇分散, 獲得褐色固體之5,7-二甲氧基-3,4-二氫喹啉-4(3H)-酮(290毫克, 58%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 11.62 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 207 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

e) 溴化鎂(3.83克, 20.8毫莫耳)小心添加至5,7-二甲氧基-3,4-二氫喹啉-4(3H)-酮(4.29克, 20.8毫莫耳)之吡啶(60毫升)中及溶液回流加熱1小時。反應混合物冷卻, 真空濃縮及殘留物以水分散及過濾獲得灰白色固體之7-甲氧基喹啉-4,5-二醇(3.72克, 93%產率):

MS (+ev ESI): 193 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

f) 氫化鈉(60毫克, 1.49毫莫耳)在5分鐘內逐次於 0°C 添加至7-甲氧基喹啉-4,5-二醇(260毫克, 1.35毫莫耳)之二甲基甲醯胺(2毫升)中。於15分鐘內滴加三甲基乙酸氯甲酯(200微升, 1.36毫莫耳)獲得透明橘色溶液。反應混合物溫至周圍溫度及再攪拌18小時。藉tlc發現反應不完全, 因此反應冷卻至 0°C 及添加氫化鈉(10毫克, 0.25毫莫耳)接著添

加三甲基乙酸氯甲酯(26微升, 0.18毫莫耳)。在周圍溫度攪拌1小時後反應完全。反應混合物真空濃縮及藉矽膠層析純化, 以2-10%甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得乳色固體之三甲基乙酸(5-羥基-7-甲氧基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基酯(170毫克, 41%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 305 (M+H) $^+$ 。

g) 三甲基乙酸(5-羥基-7-甲氧基-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基酯(500毫克, 1.63毫莫耳)、4-羥基-N-甲基哌啶(280毫克, 2.45毫莫耳)及三苯膦(640毫克, 2.45毫莫耳)在氮氣中及在0°C溶於無水二氯甲烷(8毫升)。以5分鐘滴加偶氮二羧酸二-第三丁酯(560毫克, 2.45毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液及所得黃色溶液溫至周圍溫度及攪拌18小時。依上述相同順序在相同反應條件下再添加一當量所有試劑及在周圍溫度再攪拌12小時。反應混合物真空濃縮及殘留物藉矽膠層析純化, 以2-8%甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得乳色固體之三甲基乙酸(7-甲氧基-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-4-氧代喹啉-3(4H)-基)甲基酯(370毫克, 56%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.16 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 405 (M+H) $^+$ 。

h) 7.0N氨之甲醇(25毫升)添加至三甲基乙酸(7-甲氧基

-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)甲基酯(370毫克, 0.92毫莫耳)中及溶液在周圍溫度攪拌18小時。反應混合物真空濃縮, 獲得油, 其以乙醚分散獲得橘色固體, 藉抽氣過濾收集及真空乾燥, 獲得7-甲氧基-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(200毫克, 75%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 11.60 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.53 (d, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

i) 7-甲氧基-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(3.00克, 10.4毫莫耳)及二異丙基乙基胺(5毫升)之二氯甲烷(300毫升)溶液在周圍溫度在氮氣中攪拌。添加磷醯氯(10毫升)及所得橘色溶液回流加熱20小時。反應混合液接著冷卻至周圍溫度及真空濃縮。藉與甲苯共沸移除殘留之磷醯氯, 獲得橘色油之粗產物。藉矽膠層析純化, 以5%三乙胺之二氯甲烷溶離, 獲得橘色固體, 其在乙腈中分散進一步純化, 接著真空乾燥獲得淡黃色非晶型固體之4-氯-5-(N-甲基哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基喹唑啉(2.4克, 75%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.80 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 308, 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

j) 4-氯-5-(N-甲基哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基喹唑啉(307毫克, 0.85毫莫耳)與(3-胺基-1H-吡唑-5-基)乙酸(132毫克, 0.93毫莫耳)在二甲基乙醯胺(3毫升)及鹽酸之二噁烷(4.0 N 溶液, 467微升)中在90°C縮合1小時。蒸發溶劑及殘留油以乙醇:乙醚分散,獲得褐色固體之[5-({7-甲氧基-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}胺基)-1H-吡唑-3-基]乙酸(320毫克, 78%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.88 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.05-5.45 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.10-3.60 (m, 4H), 2.80 (m, 3H), 2.00-2.50 (m, 4H):

MS (+ve ESI): 413.2 (M+H) $^+$ 。

實例 139-表 6 中化合物 139-N-(2,3-二氟苯基)-2-{3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 137d 所述之反應,但以 {3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸(165毫克, 0.5毫莫耳)及 2,3-二氟苯胺(70微升, 0.6毫莫耳)起始,在 50°C 反應 10 小時,獲得表 6 化合物 139(30毫克, 14%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.82 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 441.0 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 {3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸如下製備:

a) 類似實例 137c 所述之反應,但以 5,7-二甲氧基喹唑啉

-4(3H)-酮(618毫克，3毫莫耳-參見專利 WO 0194341)起始，獲得 {3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基} 乙酸(913毫克，92%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.72 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 330.1 (M+H) $^+$ 。

實例 140-表 6 中化合物 140- 2-(3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(2,3-二氟苯基)乙醯胺之製備

磷醯氯(51微升，0.55毫莫耳)之二氯甲烷(0.5毫升)溶液在 0°C 緩慢添加至 (3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(209毫克，0.5毫莫耳)及 2,3-二氟苯胺(61微升，0.6毫莫耳)之吡啶(2毫升)溶液中。混合物在周圍溫度攪拌 6 小時。接著添加冰至 0°C 之反應混合物中，及蒸發溶劑。粗產物藉製備性 LCMS 純化，獲得表 6 化合物 140(26毫克，10%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.22 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 529.1 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 (3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸如下製備：

a) 5,7-二氟喹唑啉-4(3H)-酮(728毫克，4毫莫耳)之二甘醇

二甲醚(15毫升)及第三丁醇鉀(4.48克, 32毫莫耳)中在110℃與2-甲氧基乙醇(2.52毫升, 32毫莫耳)反應1小時。混合物冷卻及藉矽膠層析純化。以二氯甲烷:甲醇(96:4)接著增加極性至二氯甲烷:甲醇(95:5)溶離, 獲得5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(982毫克, 99%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.71 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 295.1 (M+H) $^+$ 。

b)類似實例137c所述之反應, 但以5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮(648毫克, 2.2毫莫耳)起始, 獲得褐色固體之(3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(632毫克, 68%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 10.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 4.31 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 418.1 (M+H) $^+$ 。

實例141-表6中化合物141-N-(2,3-二氟苯基)-2-(3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例140所述之反應, 但以(3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(230毫克, 0.5毫莫耳)起始, 獲得褐色固體之表6化合物141(68毫克, 31%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.92 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 513.16 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 (3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]胺基}-1H-吡啶-5-基)乙酸如下製備：

a) 5,7-二氟喹啉-4(3H)-酮 (2.73克, 15毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (20毫升) 與異丙醇 (1.26毫升, 16.4毫莫耳) 及氫化鈉 (1.8克, 45毫莫耳) 在 0°C 及氫氣中反應。混合物在周圍溫度攪拌 14 小時, 以乙酸酸化及濃縮。殘留物以水洗滌及乾燥, 獲得褐色固體之 7-氟-5-異丙氧基喹啉-4(3H)-酮 (3.17克, 95%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.92 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.73 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 223.1 (M+H) $^+$ 。

b) 類似實例 137b 所述之反應, 但以 7-氟-5-異丙氧基喹啉-4(3H)-酮 (444毫克, 2毫莫耳) 及 2-甲氧基乙醇 (0.32毫升, 4.06毫莫耳) 起始及在 120°C 加熱 1.5 小時, 獲得褐色固體之 5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4(3H)-酮 (155毫克, 28%產率):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 279.2 (M+H)⁺。

c) 類似實例 137c 所述之反應，但以 5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮 (935 毫克，3.36 毫莫耳) 起始，獲得褐色固體之 (3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸 (1.0 克，74% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 11.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 402.1 (M+H)⁺。

實例 142-表 6 中化合物 142-N-(3-氟苯基)-2-(3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙醯胺之製備

類似實例 140 所述之反應，但以 (3-{[5-異丙氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸 (308 毫克，0.7 毫莫耳) 及 3-氟苯胺 (81 微升，0.84 毫莫耳) 起始，獲得表 6 化合物 142 (62 毫克，18% 產率)：

¹H-NMR (DMSO d₆): 10.44 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 495.1 (M+H)⁺。

實例 143-表 6 中化合物 143-N-(3-氟苯基)-2-{3-[(5-{[1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙醯胺之製備

類似實例 137 所述之反應，但以 2-{3-[(5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺 (39 毫克，0.066 毫莫耳) 起始，獲得表 6 化合物 143 (26 毫克，74% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 8.94 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 3H), 5.10-5.35 (s, 0.5H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (t, 1H), 3.76 (t, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.41 (t, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 1H):

MS (+ve ESI): 536.1 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之 2-{3-[(5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺如下製備：

a) 類似實例 137b 所述之反應，但以 5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-氟喹啉-4(3H)-酮 (363 毫克，1 毫莫耳) 及甲醇 (162 微升，4 毫莫耳) 起始，在 110°C 反應 2 小時，獲得 5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹啉-4(3H)-酮 (237 毫克，63% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 11.64 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.12 (s, 9H):
MS (+ve ESI): 376.2 (M+H) $^+$ 。

b) 類似實例 137c 所述之反應，但以 5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹啉-4(3H)-酮 (458 毫克，

1.22 毫莫耳) 起始及加熱 4 小時，獲得褐色固體之 {3-[(5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸 (386 毫克，63% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.97 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.10-5.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.67-3.80 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 3H), 3.22 (t, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.34 (br s, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 499.1 (M+H) $^+$ 。

c) 類似實例 137d 所述之反應，但以 {3-[(5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸 (250 毫克，0.5 毫莫耳) 起始及加熱 4 小時，獲得黃色固體之 2-{3-[(5-{[1-(2-第三丁氧基乙基)哌啶-4-基]氧基}-7-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺 (44 毫克，15% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 12.36 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.11 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 592.2 (M+H) $^+$ 。

實例 144-表 6 中化合物 144- 2-{3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 140 所述之反應，但以 {3-[(5,7-二甲氧基喹唑啉

-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-基}乙酸(230毫克, 0.70毫莫耳)及3-氟苯胺(81微升, 0.84毫莫耳)起始, 獲得淡橘色固體之表6化合物144(43毫克, 15%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 12.39 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 145-表 6 中 化 合 物 145- 2-(3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙醯胺之製備

類似實例 140 所述之反應, 但以 (3-{[5,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]胺基}-1H-吡唑-5-基)乙酸(222毫克, 0.70毫莫耳)及3-氟苯胺(81微升, 0.84毫莫耳)起始, 獲得褐色固體之表6化合物145(108毫克, 30%產率):

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 8.90 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (s, 3H):

MS (+ve ESI): 511.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 146-表 7 中 化 合 物 146-N-(3-氟苯基)-3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基)胺基]-1H-吡唑-5-羧醯胺之製備

類似實例 7 所述之反應, 但以 2-(異丁基胺基)乙醇(110毫

克，0.94毫莫耳)及3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-羧醯胺(120毫克，0.23毫莫耳)在碘化鉀(78毫克，0.47毫莫耳)存在下起始，及加熱3小時，獲得褐色固體之表7化合物146(96毫克，73%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , TFA): 9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.04 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 552.2 (M+H) $^+$ 。

作為起始物之3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-羧醯胺如下製備：

a) 3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸(1克，6.36毫莫耳)於二甲基甲醯胺(10毫升)中在1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽(1.34克，7毫莫耳)及2-羥基吡啶-1-氧化物(778毫克，7毫莫耳)存在下，在40°C與3-氟苯胺(673微升，7毫莫耳)反應1.5小時。蒸發溶劑及殘留物藉矽膠層析純化。以二氯甲烷：甲醇(99:1)接著(97:3)溶離，獲得N-(3-氟苯基)-3-硝基-1H-吡唑-5-羧醯胺(668毫克，42%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.86 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.01 (m, 1H)。

b) N-(3-氟苯基)-3-硝基-1H-吡唑-5-羧醯胺(100毫克，0.4毫莫耳)於乙酸乙酯：乙醇(10:4)中與二氧化鈹(10毫克)在氬氣壓(70psi)攪拌3小時。濾除觸媒及真空蒸發溶劑，獲得

3-胺基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-羧醯胺 (65毫克, 73%產率) :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 7.76 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.22 (s, 2H):

MS (+ve ESI): 221.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

c) 3-胺基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-羧醯胺 (153毫克, 0.69毫莫耳) 於二甲基乙醯胺 (1.8毫升) 及 HCl 之二噁烷 (4M 於二噁烷溶液, 174微升, 0.69毫莫耳) 中與 4-氯-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉 (200毫克, 0.69毫莫耳) 在 90°C 反應 1.5 小時。添加二氯甲烷 (35毫升) 至冷卻之反應混合物中, 及過濾回收固體, 以二氯甲烷洗滌及乾燥, 獲得 3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]胺基}-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-羧醯胺 (286毫克, 81%產率) :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 2.33 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 471.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

4-氯-7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹唑啉本身如下製備:

d) 2-胺基-4-苄氧基-5-甲氧基苄醯胺 (10克, 0.04毫莫耳) (依據醫藥化學期刊 1977, 20, 146-149 所述製備) 及金氏試劑 (7.4克, 0.05莫耳) 而二噁烷 (100毫升) 中加熱回流攪拌 24 小時。於反應混合物中添加乙酸鈉 (3.02克, 0.037莫耳) 及乙酸 (1.65毫升, 0.029莫耳) 及再加熱 3 小時。蒸發移除溶劑, 於殘留物中添加水, 過濾收集固體, 以水洗滌及乾燥。自乙

酸再結晶，獲得白色固體之7-苄氧基-6-甲氧基-3,4-二氫喹啉-4-酮(8.7克，84%產率)。

e)三甲基乙酸氯甲酯(225毫升，1.56莫耳)滴加至6-甲氧基-7-苄氧基喹啉-4-酮(400克，1.42莫耳)及碳酸鉀(783克，5.67莫耳)之二甲基乙醯胺(5500毫升)之混合物中。反應加熱至90℃歷時4小時。反應冷卻及過濾移除無機鹽。濾液真空濃縮獲得粗製之2-[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹啉基]乙酸第三丁酯(562克，100%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.33 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.10 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 397 (M+H) $^+$ 。

f) 10%鈹/碳(56克，53毫莫耳)在周圍溫度添加至2-[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹啉基]乙酸第三丁酯(562克，1.42毫莫耳)之二甲基乙醯胺(3500毫升)溶液中及在氫氣壓(1巴)攪拌3小時。反應經矽藻土墊過濾及真空蒸發溶劑。殘留固體溶於20%甲醇之二氯甲烷中及通過矽膠墊。真空蒸發溶劑接著以甲醇分散，獲得2-[7-羥基-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹啉基]乙酸第三丁酯(188克，43%產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.10 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 307 (M+H) $^+$ 。

g) 2-[7-羥基-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹啉基]乙酸第三丁酯(100克，0.327莫耳)、3-溴丙醇(49.3克，0.355莫耳)及碳酸鉀(133克，0.967莫耳)於二甲基甲醯胺(500毫升)之混

合物在 80°C 攪拌 20 小時。反應冷卻及真空濃縮至四分之一體積。殘留物倒入冰/水 (1500 毫升) 中及抽氣過濾收集所得固體。自乙醇結晶純化，獲得粗製褐色固體之 2-[7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹唑啉基]乙酸第三丁酯 (33.8 克，41% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.95 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.86 (m, 5H), 2.08 (t, 2H), 1.12 (s, 9H):

MS (+ve ESI): 365 (M+H) $^+$ 。

h) 氫氧化鈉水溶液 (100 毫升，0.2 莫耳) 添加至 2-[7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基-4-氧代-3(4H)-喹唑啉基]乙酸第三丁酯 (33.8 克，93 毫莫耳) 之甲醇 (300 毫升) 溶液中，及溶液加熱回流 1 小時。真空蒸除甲醇，及殘留物以鹽酸水溶液酸化，添加碳酸氫鈉及抽氣過濾收集固體。以水洗滌及乾燥獲得 7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹唑啉酮 (26 克，95% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 7.96 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 1.90 (t, 2H):

MS (+ve ESI): 251 (M+H) $^+$ 。

i) 7-(3-羥基丙氧基)-6-甲氧基-4-喹唑啉酮 (25 克，100 毫莫耳) 緩慢添加至二甲基甲醯胺 (1 毫升) 之亞硫醯氯 (250 毫升) 溶液中。混合物加熱回流 4 小時，接著冷卻及真空蒸發溶劑。殘留物溶於二氯甲烷及以碳酸氫鈉水溶液、食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥及蒸發。分散及藉抽氣過濾收集固體，獲得黃色固體之 4-氯-6-甲氧基-7-(3-氯丙氧基) 喹唑啉

(19.5 克，68% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 2.40 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 287 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 147-表 7 中化合物 147-N-(2,3-二氟苯基)-3-[(7-{3-[(2-羥基乙基)(異丁基)胺基]丙氧基}-6-甲氧基喹啉-4-基)胺基]-1H-吡啶-5-羧醯胺之製備

類似實例 146 所述之反應，但以 3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-N-(2,3-二氟苯基)-1H-吡啶-5-羧醯胺 (120 毫克，0.23 毫莫耳) 起始，獲得表 7 化合物 147 (59 毫克，45% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 9.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.03 (d, 6H):

MS (+ve ESI): 570.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

作為起始物之 3-{[7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]胺基}-N-(2,3-二氟苯基)-1H-吡啶-5-羧醯胺如下製備：

a) 類似實例 146a 所述之反應，但以 2,3-二氟苯胺 (212 微升，2.1 毫莫耳) 起始，獲得 N-(2,3-二氟苯基)-3-硝基-1H-吡啶-5-羧醯胺 (230 毫克，45% 產率)：

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 7.86 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 1H)。

b) 類似實例 146b 所述之反應，但以 N-(2,3-二氟苯基)-3-硝

基 -1H-吡啶 -5-羧醯胺 (200毫克, 0.74毫莫耳) 起始, 獲得 3-胺基 -N-(2,3-二氟苯基) -1H-吡啶 -5-羧醯胺 (161毫克, 91% 產率) :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): 9.50 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.28 (s, 2H)。

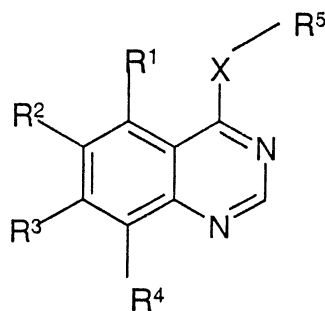
c) 類似實例 146c 所述之反應, 但以 3-胺基 -N-(2,3-二氟苯基) -1H-吡啶 -5-羧醯胺 (124毫克, 0.52毫莫耳) 起始, 獲得 3-{[7-(3-氯丙氧基) -6-甲氧基喹啉 -4-基]胺基} -N-(2,3-二氟苯基) -1H-吡啶 -5-羧醯胺 (246毫克, 89% 產率) :

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, TFA): 9.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 2.33 (m, 2H):

MS (+ve ESI): 489.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

肆、中文發明摘要

本發明提供一種用於製備用以抑制極光 (Aurora) 激酶之醫藥之式 (I) 喹唑啉化合物：

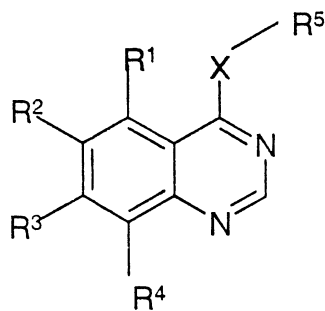


(I)

亦提供該新穎喹唑啉衍生物、其製備方法、含其之醫藥組合物及其治療用途。

伍、英文發明摘要

The invention provides quinazoline derivatives of formula (I):

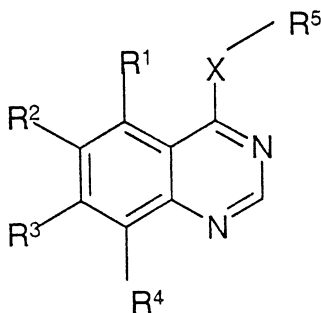


(I)

in the preparation of a medicament for use in the inhibition of Aurora kinase and also novel quinazoline derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物或其鹽、酯或醯胺之用途：

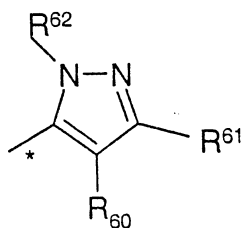


(I)

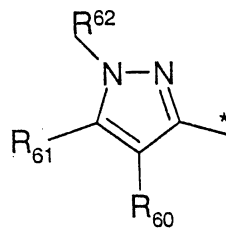
其中：

X 為 O 或 S，S(O) 或 S(O)₂，或 NR⁶ 其中 R⁶ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 為式 (a) 或 (b) 之基：



(a)



(b)

其中 * 表示鍵結至式 (I) 之 X 基之點；

R¹、R²、R³、R⁴ 係獨立選自氫、鹵基、氰基、硝基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、-NR⁷R⁸ 或 -X¹R⁹；

R⁷ 及 R⁸ 獨立為氫或 C₁₋₃ 烷基；

X¹ 為化學鍵、-O-、-CH₂-、-OCO-、羰基、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR¹⁰CO-、-CONR¹¹-、-SO₂NR¹²-、-NR¹³SO₂- 或 -NR¹⁴-；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 獨立為氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基
 C_{2-3} 烷基；

R^9 係選自下列基：

1) 氫或可為未取代或可經一或多個選自羥基、氟或胺基之基取代之 C_{1-5} 烷基；

2) C_{1-5} 烷基 X^2COR^{15} (其中 X^2 代表 $-O-$ 或 $-NR^{16}-$ (其中 R^{15} 代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{16} 代表 C_{1-3} 烷基、 $-NR^{17}R^{18}$ 或 $-OR^{19}$ (其中 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 可相同或不同且各代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基))；

3) C_{1-5} 烷基 X^3R^{20} (其中 X^3 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR^{21}CO-$ 、 $-CONR^{22}-$ 、 $-SO_2NR^{23}-$ 、 $-NR^{24}SO_2-$ 或 $-NR^{25}-$ (其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及 R^{25} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{20} 代表氫、 C_{1-3} 烷基、環戊基、環己基或含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之 5- 或 6- 員飽和雜環基，該 C_{1-3} 烷基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基，及該環狀基可帶有 1 或 2 個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基)；

4) C_{1-5} 烷基 X^4C_{1-5} 烷基 X^5R^2 (其中 X^4 及 X^5 可相同或不同且各為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{27}CO-$ 、 $-CONR^{28}-$ 、 $-SO_2NR^{29}-$ 、 $-NR^{30}SO_2-$ 或 $-NR^{31}-$ (其中 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 及 R^{31} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基) 及 R^{26} 代表氫或 C_{1-3} 烷基)；

5) R^{32} (其中 R^{32} 為含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之

5-或6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結),該雜環基可帶有1或2個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基磺醯基 C_{1-4} 烷基之取代基);

6) C_{1-5} 烷基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義);

7) C_{2-5} 烯基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義);

8) C_{2-5} 炔基 R^{32} (其中 R^{32} 如前述定義);

9) R^{33} (其中 R^{33} 代表吡啶酮基、苯基或含有1、2或3個選自O、N及S之雜原子之5-或6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結),該吡啶酮基、苯基或芳族雜環基可在可提供之碳原子上帶有高達5個選自下列之取代基:羥基、鹵基、胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 胺基烷基、 C_{1-4} 烷基胺基、 C_{1-4} 羥基烷氧基、羧基、三氟甲基、氰基、 $-CONR^{34}R^{35}$ 及 $-NR^{36}COR^{37}$ (其中 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 及 R^{37} 可相同或不同且各代表氫、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基));

10) C_{1-5} 烷基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義);

11) C_{2-5} 烯基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義);

12) C_{2-5} 炔基 R^{33} (其中 R^{33} 如前述定義);

13) C_{1-5} 烷基 X^6R^{33} (其中 X^6 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{38}CO-$ 、 $-CONR^{39}-$ 、 $-SO_2NR^{40}-$ 、 $-NR^{41}SO_2-$ 或 $-NR^{42}-$ (其中 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 及 R^{42} 各獨立代表氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{2-3} 烷基)及 R^{33} 如前述定義);

14) C_{2-5} 烯基 X^7R^{33} (其中 X^7 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、

-NR⁴³CO-、-CONR⁴⁴-、-SO₂NR⁴⁵-、-NR⁴⁶SO₂-或-NR⁴⁷-(其中R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶及R⁴⁷各獨立代表氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R³³如前述定義)；

15) C₂₋₅炔基X⁸R³³(其中X⁸代表-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁴⁸CO-、-CONR⁴⁹-、-SO₂NR⁵⁰-、-NR⁵¹SO₂-或-NR⁵²-(其中R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹及R⁵²各獨立代表氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R³³如前述定義)；

16) C₁₋₃烷基X⁹C₁₋₃烷基R³³(其中X⁹代表-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁵³CO-、-CONR⁵⁴-、-SO₂NR⁵⁵-、-NR⁵⁶SO₂-或-NR⁵⁷-(其中R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶及R⁵⁷各獨立代表氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R³³如前述定義)；

17) C₁₋₃烷基X⁹C₁₋₃烷基R³²(其中X⁹及R³²如前述定義)；

18) 視情況經1、2或3個鹵基取代之C₁₋₅烷基；

19) C₁₋₅烷基X¹⁰C₁₋₅烷基X¹¹R⁹⁰(其中X¹⁰及X¹¹可相同或不同且各為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR⁹¹CO-、-CONR⁹²-、-SO₂NR⁹³-、-NR⁹⁴SO₂-或-NR⁹⁵-(其中R⁹¹、R⁹²、R⁹³、R⁹⁴及R⁹⁵各獨立代表C₁₋₅烷基、C₁₋₃烷基(經1、2或3個鹵基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基取代(且其中有2個C₁₋₄烷氧基時，該烷氧基之C₁₋₄烷基可形成具有2個氧原子之5-或6-員飽和雜環基))、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₆環烷基(視情況經鹵基、羥基、C₁₋₃烷基或C₁₋₄羥基烷基取代)、C₃₋₆環烷基C₁₋₃烷基(視情況經鹵基、羥基、C₁₋₃烷基或C₁₋₄羥基烷基取代)或C₁₋₃烷氧基C₂₋₃烷基)及R⁹⁰代表氫或C₁₋₃烷基)；

20) C_{3-6} 環烷基；

21) R^{96} (其中 R^{96} 為含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之飽和或不飽和 5-或 6-員雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基可帶有 1 或 2 個選自 C_{1-4} 羥基烷基、 C_{1-4} 烷基、羥基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基之取代基)；

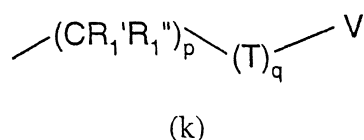
22) C_{1-5} 烷基 R^{96} (其中 R^{96} 如前述定義)；

及其中：

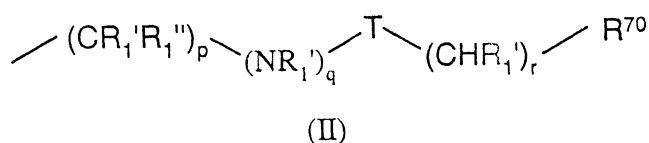
R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 獨立為氫、硝基、氰基、鹵基、氧代基、胺基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基甲基、二- $(C_{1-4}$ 烷氧基)甲基或 C_{1-6} 烷鹽基或選自下列之基： C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜環基、雜環基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、芳基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{3-10} 環炔基(該基係視情況經 1、2 或 3 個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基(視情況經 1、2 或 3 個鹵基取代)、氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、硝基、氰基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯氧基、 C_{2-10} 炔氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、芳氧基(其中芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、胺基、氰基、硝基、單-或二- $(C_{1-6}$ 烷基)胺基、肟基或 $S(O)_y$ 其中 y 為 0、1、2 或 3)，或為選自下列之基： $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 或 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ ，或為選自下列之基：苯基、苄基或含 1、2 或 3 個獨立選自 O、S 及 N 之雜原子之 5-或 6-員雜環基，該雜環基可為芳族或非

芳族且可為飽和(經環碳或氮原子鍵結)或不飽和(經環碳原子鍵結),該苯基、苄基或雜環基可在一或多個環碳原子上經高達5個選自羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷鹽基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基、 C_{2-4} 烷鹽基、 C_{1-4} 烷鹽基胺基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亞磺鹽基、 C_{1-4} 烷基磺鹽基、胺基甲鹽基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺基甲鹽基、 N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺基甲鹽基、胺基磺鹽基、 $N-C_{1-4}$ 烷基胺基磺鹽基、 N,N -二(C_{1-4} 烷基)胺基磺鹽基、 C_{1-4} 烷基磺鹽基胺基及選自嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、咪唑啉基及吡唑啉基之飽和雜環基之取代基,該飽和雜環基可帶有1或2個選自氧代基、羥基、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷鹽基氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及 C_{1-4} 烷氧基羰基之取代基,

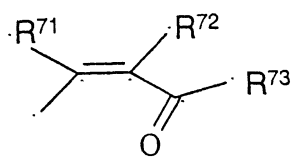
或次式(k)之基:



或次式(II)之基:



或次式(VI)之基:



(VI)

其中：

p及q獨立為0或1；

r為0、1、2、3或4；

R_1' 及 R_1'' 獨立為氫、羥基、鹵基、氰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基(其中 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基視情況經鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲基、胺基、羧基、胺基甲鹽基、氫硫基、胺磺鹽基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷鹽基、 C_{1-4} 烷鹽基氧基、 C_{1-4} 烷鹽基胺基、N,N-二(C_{1-4} 烷鹽基)胺基、N-(C_{1-4} 烷基)胺基甲鹽基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺基甲鹽基、 C_{1-4} 烷基S、 C_{1-4} 烷基S(O)、 C_{1-4} 烷基S(O)₂、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)胺磺鹽基、N,N-二(C_{1-4} 烷基)胺磺鹽基、 C_{1-4} 烷基磺鹽基胺基或雜環基)；

或 R_1' 及 R_1'' 可一起形成飽和或不飽和脂3-至6-員環；

T為C=O、SO_n(其中n為0、1或2)、C(=NOR)CO、C(O)C(O)、C=NCN或CV=NO；

V獨立為 R^{63} 或N(R^{63}) R^{64} ；

R^{63} 及 R^{64} 獨立選自氫、 $-(CH_2)_q R^{70}$ (q' 為0或1)、芳基(視情況經1、2或3個 C_{1-6} 烷基(視情況經1、2或3個羥基取

代))、 C_{1-10} 烷基(視情況經1、2或3個獨立選自芳基或雜環基之基取代，該芳基及雜環基視情況經1、2或3個獨立選自 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、鹵基、氧代基、 $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 、 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ 之基取代)或選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、雜環基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷基、芳基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基及 C_{3-10} 環炔基(其視情況經1、2或3個獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲基、二氟甲氧基、硝基、氰基、鹵基、氧代基、 $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 、 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ 之基取代)；

或 R^{63} 及 R^{64} 與其所鍵結之氮原子一起形成雜環基環，該環為芳族或非芳族且視情況經羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基(視情況經羥基取代)；

R^{70} 為氫、羥基(q 為0時除外)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{2-6} 羥基烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{2-6} 烷氧基、胺基 C_{2-6} 烷氧基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基 C_{2-6} 烷氧基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{2-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基(視情況經1或2個氧代基或硫代基取代)或式(III)之基：

-K-J

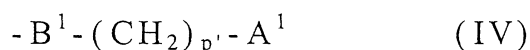
(III)

K為化學鍵、氧基、亞胺基、N-(C₁₋₆烷基)亞胺基、氧基C₁₋₆伸烷基、亞胺基C₁₋₆伸烷基、N-(C₁₋₆烷基)亞胺基C₁₋₆伸烷基、-NHC(O)-、-SO₂NH-、-NH₂SO₂-、-NHC(O)-C₁₋₆伸烷基-、-OCO-或C₂₋₄伸烯基；

J為芳基、雜芳基或雜環基(其中雜環基視情況經1或2個氧代基或硫代基取代)；

及其中R⁷⁰之任何芳基、雜芳基或雜環基視情況經1、2、3或4個選自羥基、鹵基、三氟甲基、氰基、氫硫基、硝基、胺基、羧基、胺基甲醯基、甲醯基、胺基磺醯基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-O-(C₁₋₃烷基)-O-、C₁₋₆烷基S(O)_n-(其中n為0、1或2)、N-C₁₋₆烷基胺基、N,N-二(C₁₋₆烷基)胺基、C₁₋₆烷氧基羰基、N-C₁₋₆烷基胺基甲醯基、N,N-二(C₁₋₆烷基)胺基甲醯基、C₂₋₆烷醯基、C₁₋₆烷醯基氧基、C₁₋₆烷醯基胺基、N-C₁₋₆烷基胺基磺醯基、N,N-二(C₁₋₆烷基)胺基磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基胺基及C₁₋₆烷基磺醯基-N-(C₁₋₆烷基)胺基之基取代，或經1、2、3或4個選自下列之基取代：

式(IV)之基：



(其中A¹為鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、氰基、胺基、C₁₋₆烷基胺基、二(C₁₋₆烷基)胺基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺基甲醯基、N-C₁₋₆烷基胺基甲醯基或N,N-二(C₁₋₆烷基)

胺基甲醯基； p' 為1、2、3、4、5或6；及 B^1 為化學鍵、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基或 $-NHC(O)-$ ；但 p' 為2或以上，除非 B^1 為化學鍵或 $-NHC(O)-$ ；
及式(V)之基：



(其中 D^1 為芳基、雜芳基或雜環基(其中雜環基視情況經1或2個氧代基或硫代基取代)及 E^1 為化學鍵、 C_{1-6} 伸烷基、氧基 C_{1-6} 伸烷基、氧基、亞胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 亞胺基、亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基-氧基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基-亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基- $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ -亞胺基 C_{1-6} 伸烷基、 $-NHC(O)-$ 、 $-NH\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 或 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 伸烷基-；
及 D^1 上之任何芳基、雜芳基或雜環基視情況經1、2、3或4個選自下列之基取代：羥基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基甲醯基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺基甲醯基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)胺基甲醯基、 C_{2-6} 烷醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基及二(C_{1-6} 烷基)胺基)；
及前述定義之 R^{70} 基中包括鍵結至2個碳原子之 CH_2 基或鍵結至碳原子之 CH_3 基之任何基視情況在各該 CH_2 或 CH_3 基上帶有選自羥基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基及雜環基之取代基；
 R^{71} 及 R^{72} 獨立選自氫或 C_{1-4} 烷基或 R^{71} 及 R^{72} 一起形成化學鍵；

R^{73} 為 OR^{74} 或 $\text{NR}^{75}\text{R}^{76}$ ；

R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立為 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、芳基、雜環基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{3-10} 環炔基，其各視情況經1、2、3或4個選自硝基、氰基、鹵基、氧代基、 $=CR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)_xR^{77}$ 、 OR^{77} 、 $S(O)_yR^{77}$ 、 $NR^{78}R^{79}$ 、 $C(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $OC(O)NR^{78}R^{79}$ 、 $=NOR^{77}$ 、 $-NR^{77}C(O)_xR^{78}$ 、 $-NR^{77}CONR^{78}R^{79}$ 、 $-N=CR^{78}R^{79}$ 、 $S(O)_yNR^{78}R^{79}$ 或 $-NR^{77}S(O)_yR^{78}$ 之基取代(其中 y 為0、1、2或3)；或 R^{74} 、 R^{75} 及 R^{76} 獨立為視情況經 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{3-6} 環烷基取代之雜環基；或 R^{75} 及 R^{76} 與其所鍵結之氮原子一起形成視情況含有1、2或3個獨立選自N、O及S之其他雜原子之芳族或非芳族環；

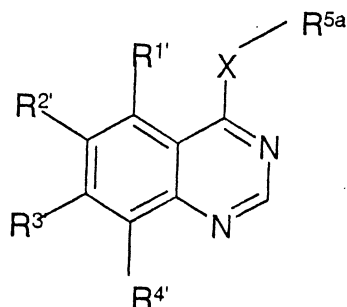
R^{77} 、 R^{78} 及 R^{79} 獨立選自氫或選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、芳基、雜環基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{3-10} 環炔基之基，該基視情況經鹵基、 C_{1-4} 全鹵烷基、氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯基氧基、 C_{2-10} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基(其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、氰基、硝基、胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、肟基或 $S(O)_y$ (其中 y 為0、1、2或3)取代；

或 R^{78} 及 R^{79} 一起形成視情況含有如 $S(O)_y$ 、氧及氮之其他雜原子之環，其中 x 為1或2之整數， y 為0、1、2或3，該環視情況經1、2或3個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 全鹵烷基、

氫硫基、羥基、羧基、 C_{1-10} 烷氧基、芳基、雜芳基、雜芳氧基、 C_{2-10} 烯基氧基、 C_{2-10} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基(其中該芳基可經鹵基、硝基或羥基取代)、氰基、硝基、胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、肼基或 $S(O)_y$ (其中 y 為0、1、2或3)取代；

係用於製備用以抑制極光激酶之醫藥。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該極光激酶為極光-A激酶。
3. 如申請專利範圍第1或2項之用途，其中 R^9 為氫、 C_{3-6} 環烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基或含1或2個獨立選自O、S或N之雜原子之5-或6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基視情況經 C_{1-4} 烷基取代或 R^9 為1、2或3個雜原子之5-或6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)或 R^9 為 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{32} 、 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{96} 、 C_{1-5} 烷基(視情況經鹵基取代)、 $-C_{1-5}$ 烷基-OR²⁰、 $-C_{1-5}$ 烷基-NHR²⁰、 $-C_{1-5}$ 烷基-N(C_{1-3} 烷基)-R²⁰、 $-C_{1-5}$ 烷基-NH- C_{1-5} 烷基-OH、 $-C_{1-5}$ 烷基-N(C_{1-3} 烷基)- C_{1-5} 烷基-OH及 $-C_{1-5}$ 烷基-NR⁹⁵- C_{1-5} 烷基-OH及其中 R^{32} 、 R^{96} 、 R^{20} 及 R^{95} 如申請專利範圍第1項之定義。
4. 如申請專利範圍第1或2項之用途，其中 X^1 為-O-。
5. 如申請專利範圍第1或2項之用途，其中 R^1 為氫、甲氧基、N-(C_{1-5} 烷基)哌啶-4-基氧基、丙-2-炔氧基或甲氧基乙氧基； R^2 為氫或甲氧基；及 R^4 為氫。
6. 一種式(IA)之化合物，



(IA)

或其鹽、酯或醯胺；

其中 X 如申請專利範圍第 1 項之定義；

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 相等於如申請專利範圍第 1 項定義之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 ；及

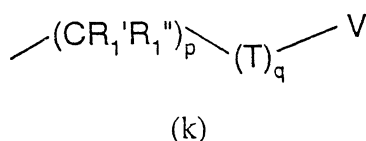
R^{5a} 相等於如申請專利範圍第 1 項定義之 R^5 基；

但條件為 R^{5a} 中 R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 之一不為氫及若 R^{61} 不為氫則其不為選自下列之基：

- 苯基 C_{1-3} 烷基、雜芳基或視情況經取代之苯基；及
- C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{2-5} 烯基或視情況取代之 C_{1-4} 烷基；

其中苯基及 C_{1-4} 烷基之視情況取代基為 C_{1-4} 烷基、鹵基、甲氧基、硝基或三氟甲基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{60} 及 R^{62} 均為氫及 R^{61} 為次式 (k) 之基：



其中 R_1' 及 R_1'' 獨立為氫或 C_{1-3} 烷基；T 為 $C=O$ ；q 為 1；及 V

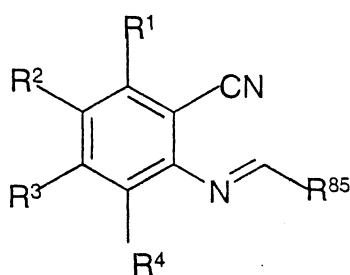
為 $N(R^{63})R^{64}$ 。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^{64} 為氫或 C_{1-3} 烷基及 R^{63} 為視情況經1或2個獨立選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、硝基、二氟甲基、二氟甲氧基及氰基之取代基取代之芳基。
9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中 R^{61} 為 $-CH_2-COR^{64}-J$ 及其中 J 為視情況經1或2個鹵基取代之苯基。
10. 如申請專利範圍第6至9項中任一項之化合物，其中 R^9 為氫、 C_{3-6} 環烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基或含1或2個獨立選自 O、S 或 N 之雜原子之 5-或 6-員飽和雜環基(經碳或氮鍵結)，該雜環基視情況經 C_{1-4} 烷基取代或 R^9 為 1、2 或 3 個雜原子之 5-或 6-員芳族雜環基(經碳或氮鍵結)或 R^9 為 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{32} 、 $-C_{1-5}$ 烷基 R^{96} 、 C_{1-5} 烷基(視情況經鹵基取代)、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-OR^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NHR^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $-R^{20}$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NH-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 及 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^{95}-C_{1-5}$ 烷基 $-OH$ 及其中 R^{32} 、 R^{96} 、 R^{20} 及 R^{95} 如申請專利範圍第1項之定義。
11. 如申請專利範圍第6至9項中任一項之化合物，其中 R^1 為氫、甲氧基、 $N-(C_{1-5}$ 烷基)哌啶-4-基氧基、丙-2-炔氧基或甲氧基乙氧基； R^2 為氫或甲氧基；及 R^4 為氫。
12. 一種如申請專利範圍第6至9項中任一項之化合物作為醫藥之用途。
13. 一種如申請專利範圍第6至9項中任一項之化合物用以

製備用於抑制極光激酶之醫藥之用途。

14. 如申請專利範圍第13項之用途，其中極光激酶為極光-A激酶。
15. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第6至9項中任一項之化合物或其醫藥可接受性鹽與醫藥可接受性載體之組合。
16. 一種製備如申請專利範圍第6項之化合物之方法，包括下列步驟：

a) 當X為NH時，使式(VII)化合物：



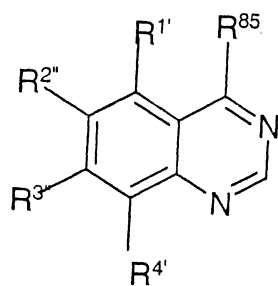
(VII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為如申請專利範圍第6項定義之 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 及 R^{85} 為 $\text{NR}^{86}\text{R}^{87}$ 之基其中 R^{86} 及 R^{87} 獨立選自 C_{1-4} 烷基；與式(VIII)之化合物反應：



其中 $\text{R}^{5'}$ 為如申請專利範圍第6項定義之 R^{5a} 基或其前驅基；及隨後若需要，使前驅基 $\text{R}^{5'}$ 轉化成 R^5 基或 R^{5a} 基及/或修飾 R^5 或 R^{5a} 基上之取代基；或

b) 當X如申請專利範圍第6項之定義時，使式(X)化合物：



(X)

其中 $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 及 $R^{4'}$ 相等於如申請專利範圍第 6 項定義之 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 或其前驅基及 R^{85} 為離去基；與式 (XI) 化合物反應：

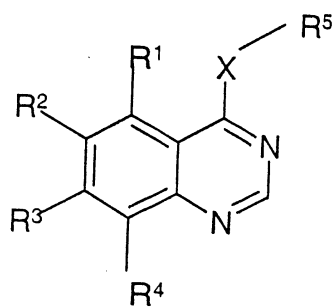


其中 R^5 為如申請專利範圍第 6 項定義之 R^{5a} 基；及隨後若需要，分別使 $R^{1'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 及 $R^{4'}$ 轉化成 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 及 $R^{4'}$ 或不同基。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)